



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM
DALI

YENİ TANI ALAN AŞIKAR HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
TANI ESNASINDA VE ÖTİROİDİ SAĞLANDIKTAN SONRA
SERUM NT-proBNP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ONUR ÖZHAN
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. KEREM SEZER

MERSİN – 2012



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM
DALI

YENİ TANI ALAN AŞIKAR HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
TANI ESNASINDA VE ÖTİROİDİ SAĞLANDIKTAN SONRA
SERUM NT-proBNP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ONUR ÖZHAN
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN
Doç. Dr. KEREM SEZER

Bu tez, BAP-TF DTB (OÖ) 2009-7 protokol numaralı proje olarak

Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN - 2012

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerinden çok yararlandığım, aynı zamanda tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Kerem Sezer'e; eğitimime büyük emeği geçen ve kendisinden çok şeyler öğrendiğim hocam sayın Prof. Dr. Esen Akbay'a, ayrıca sayın Prof. Dr. Orhan Sezgin'e, sayın Prof. Dr. Kamuran Konca'ya, sayın Prof. Dr. Ali Arıcan'a, gerek medikal gerekse sosyal tecrübelerinden yararlandığım hocam, sayın Doç. Dr. Ahmet Kıyıkım'a, sayın Doç. Dr. Naci Tiftik'e sayın Doç. Dr. Engin Altıntaş'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Fehmi Ateş'e, kliniğimizde birlikte çalışmaktan dolayı mutlu olduğum başta Kenan Turgutalp olmak üzere tüm İç hastalıkları Uzmanı Yan Dal asistan arkadaşlarıma, İç hastalıkları asistan doktor arkadaşlarıma, tez ve klinik çalışmalarımda dostluklarını, güler yüzlerini esirgemeyen başta Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi diyabetik hasta eğitim hemşiresi sayın Eylem Türk olmak üzere tüm hemşire ve personele, sabrını ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Aylin'e ve bana inanan her zaman yanımda olan ailemin tüm fertlerine,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Onur Özhan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Tiroid Bezi	9
Anatomi ve Fizyoloji	9
Tiroid Hormonunun Fizyolojik Etkileri	11
Kalorijenik Etki	12
Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri	12
Hematopoetik Etkileri	12
Gastrointestinal Etkiler	12
Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	12
Protein Sentezi Üzerine Etkileri	12
Nöromusküler Etkileri	13
Lipid ve Karbonhidrat Metabolizması üzerine Etkileri	13
Pulmoner Etkileri	13
Kardiyovasküler Etkiler	13
Hipotiroidizm	13
Etyoloji	14
Hipotiroidizmin Evreleri	16
Hipotiroidizmin sistemik semptom ve bulguları	16
Yüz görünümü, cilt ve ekler	18
Gastrointestinal Sistem Etkileri	18
Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	18
Renal Sistem Üzerine Olan Etkiler	18
Kas İskelet Sistemi Üzerine Olan Etkileri	18
Endokrin ve Metabolik Etkiler	19
Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri	19
Hematolojik Etkileri	20
Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri	20
Reproduktif ve Psikiatrik Sistem Üzerine Olan Etkileri	21

Hipotiroidi tanısı	21
Hipotiroidinin Tedavisi	21
Beyin Natriüretik Peptid ve Diğer NP ler ve Yapıları	21
BNP sentezi ve salınımı	23
NP'lerin Reseptörleri	24
Natriüretik Peptidlerin Etkileri	26
BNP ve Diğer Sistemler Arası İlişki	27
BNP Ve Kalp	27
Kapak Hastalıkları	28
Koroner Arter Hastalığı	29
BNP ile Akciger Patolojiler Arasındaki ilişki	30
GEREÇ ve YÖNTEM	30
Hasta seçimi	30
Dışlama Kriterleri	30
Yapılan çalışmalar	30
Biyokimyasal çalışmalar	31
Değerlendirme	31
BULGULAR	31
Temel klinik özellikler	31
Laboratuar bulguları	31
Korelasyon bulguları	33
TARTIŞMA	40
SONUÇ ve ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	57
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	59
TABLolar DİZİNİ	60
GRAFİKLER DİZİNİ	61

ÖZET

Plazmadaki BNP'nin temel kaynağı kardiyak ventriküller olup salınımı sol ventrikül duvar geriliminin ve kan hacminin artmasıyla yükselir. BNP seviyelerinin duvar geriliminin arttığı sol kalp yetmezliğinin yanı sıra sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olan pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner tromboemboli gibi klinik durumlarda da arttığı bilinmektedir. Son yıllarda, serum BNP düzeyinin, eşlik eden kardiyak patoloji olmaksızın da, yani kardiyak patolojilerden bağımsız olarak da tiroid hormon düzeyi değişikliklerinden etkilendiğini gösteren literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmanın amacı; kardiyak hastalığı olmayan fakat aşikar hipotiroidisi olan yeni tanı olgularda BNP düzeylerini incelemek ve tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra BNP değerlerinin nasıl değiştiğini araştırmaktır.

Çalışmamıza; herhangi bir kalp veya sistemik hastalığı olmayan yeni tanı almış toplam 35 primer aşikar hipotiroidili hasta dahil edildi. Otuz beş sağlıklı gönüllü kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. Hipotiroidili hastalardan ilk tanı sırasında BNP düzeylerini değerlendirmek üzere kan örnekleri alındı ve bundan sonra tedavileri başlandı. Ötiroidi sağlandıktan sonra tekrar NT-proBNP düzeyleri ölçümü için örnek alındı. Ötiroidi; hem ST₄ hem de TSH değerlerinin normal aralığa dönmesi olarak kabul edildi.

Çalışmamızda; tedavi öncesi hasta grubunun TSH, ST₄, ST₃ değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede farklı olduğu tespit edildi. Bununla birlikte hasta grubunun ve kontrol grubunun BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Tedavi sonrası ve öncesindeki BNP değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0,05).

Çalışmamızın sonucunda serum NT-proBNP düzeylerinin hipotiroidili bireylerde değişmediğini bulduk. Bilinen BNP yüksekliği yapacak hastalığı olmayan hipotiroidili bireylerde NT-proBNP düzeylerinin yüksek bulunması halinde klinisyenlerin bir kez daha hastayı değerlendirip, olası atlanmış öntanı-tanılarını tekrar gözden geçirmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, NT-proBNP, Kalp yetmezliği

SUMMARY

The basic source of BNP secretion is the ventricles of the heart and its secretion increases as the left ventricle wall tension and blood volume increase. Some other conditions such as pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary thromboembolism which may lead up to right ventricle dysfunction may also increase BNP levels. There are limited data in literature stating that BNP levels could be affected by the changes in thyroid functions independent of cardiac pathologies.

The aim of this study is to assess the NT-proBNP levels in patients with hypothyroidism and to evaluate the changes when these patients become euthyroid.

A total of 35 patients without any cardiac and systemic diseases which were newly diagnosed as primary hypothyroid were recruited to the study. Another 35 healthy subjects were enrolled as the control group. The blood samples of the hypothyroid subjects were drawn before the start of treatment and as soon as they became euthyroid. "Euthyroidism" was accepted as the normalization of not only T_4 but also TSH levels.

The TSH, T_4 and T_3 levels of the patient group before the treatment were found to be significantly different as compared to control group. However there was not a statistically significant relationship between the hypothyroid and control subjects in terms of NT-proBNP levels. Moreover we found that the NT-proBNP levels of hypothyroid patients before and after the treatment were not statistically different.

As the result of our study, we declare that NT-proBNP levels do not change with hypothyroidism. In hypothyroid patients when NT-proBNP levels are found to be increased even though they do not suffer from any disorder that can increase BNP levels, the possible diagnosis that could lead up to increase in BNP levels should be checked once again.

Key Words: Hypothyroidism, NT-proBNP, Heart failure

GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri günümüzde net bir şekilde bilinmektedir. Tiroid hormonlarının yetersizliği ile seyreden hipotirodi durumunda çeşitli kardiyak belirti ve bulgular meydana gelmektedir. Bunlar arasında kalp hızında ve atım hacminde azalma, sistemik vasküler dirençte artma, maksimum boşalma ve erken dolum zamanlarında uzama, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki bozukluğa ve azalmış oksijen kullanımına bağlı myokardiyal kontraktilitede azalma, başta ventriküler olmak üzere aritmiler ve QT intervalinde uzama, yükselen kolesterol ve trigliserid seviyeleri ile aterosklerozun hızlanması sayılabilir¹.

Brain Natriüretik Peptik (BNP) 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenen ve sonrasında 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik N-terminal pro BNP (NT-pro BNP)'ye parçalanan natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir². BNP sıvı-elektrolit dengesini düzenler, diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri mevcuttur. Plazmadaki BNP'nin temel kaynağı ventriküller olup salınımı sol ventrikül duvar geriliminin ve kan hacminin artmasıyla yükselir³⁻⁵. BNP seviyelerinin duvar geriliminin arttığı sol kalp yetmezliğinin yanı sıra sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olan pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner tromboemboli (PTE) gibi klinik durumlarda da arttığı bilinmektedir. Sağ kalp yetmezliği, sol kalp yetmezliği ile kıyaslandığında BNP düzeylerinin daha az yükseldiğini ifade eden çalışmalar mevcuttur^{6,7}.

Ekokardiyografinin (EKO) kullanımı; sol ve sağ ventrikül disfonksiyonun ayırıcı tanısında altın standart olmakla birlikte her yerde bulunmaması, pahalı oluşu, eşlik eden KOAH ve obezite gibi görüntü kalitesini bozan durumlarda ve uzun süre aynı pozisyonda yatırılamayan hastalar gibi nedenlerle sınırlı olabilir. Bu gibi EKO kullanımının sıkıntılı olabileceği noktalarda BNP düzeyinin ölçümü sol ve sağ ventrikül disfonksiyonun ayırıcı tanısında önemli bir konuma gelebilir. Literatürde BNP'nin PTE gibi sağ ventrikül disfonksiyonuna yol açmış hastalarda yükseldiğini ve EKO'ya alternatif olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁸.

Son yıllarda, serum BNP düzeyinin, eşlik eden kardiyak patoloji olmaksızın da, yani kardiyak patolojilerden bağımsız olarak da tiroid hormon düzeyi değişikliklerinden etkilendiğini gösteren literatürde sınırlı sayıda çalışma

mevcuttur. Tirotoksikozlu hastalarda BNP düzeylerinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. Bu durum çeşitli nedenlere bağlı meydana gelmektedir⁹⁻¹¹. Öte yandan ise hipotiroidide BNP düzeylerinin nasıl etkilendiğine dair çok az sayıda çalışma mevcuttur¹²⁻¹⁴.

Bu bilgilerden yola çıkarak, BNP düzeylerini değerlendirirken tiroid fonksiyonlarının da irdelenmesinin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, özellikle hipotiroidi durumunda BNP düzeylerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma olduğunu da göz önüne alarak, biz de hastanemize başvuran, eşlik eden kardiyak hastalığı olmayan fakat primer aşikar hipotiroidisi olan yeni tanı olgularda NT-proBNP düzeyinin nasıl etkilendiğini ve tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra bu değerlerinin nasıl değiştiğini gösteren bir çalışma yapmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

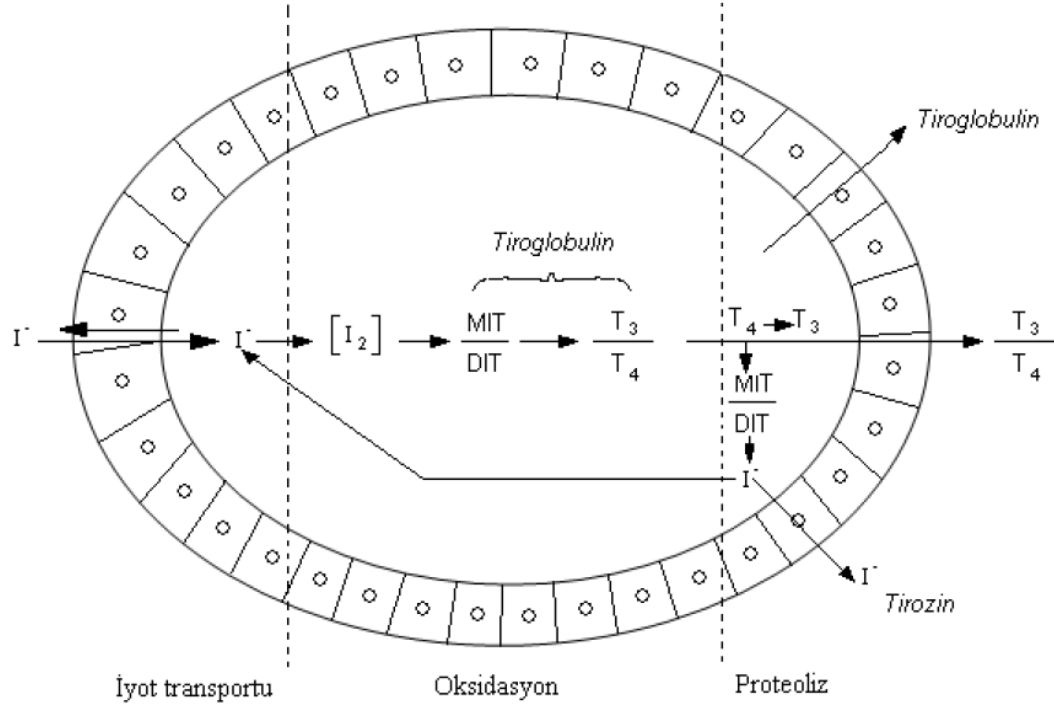
Tiroid Bezi

Anatomi ve Fizyoloji

Tiroid bezi; boyunda yerleşmiş olup trakeanın önünde yer almaktadır. Krikoid kıkırdak ile suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. Ortalama 12-20 gram büyüklüğünde olup, istmus ile birbirlerine bağlanan iki lobdan oluşmaktadır. İstmustan hyoid kemiğe doğru uzanan piramidal lob bulunabilir. Damarsal bir dokudur ve kıvam olarak yumuşaktır¹⁵. Fibröz bir kapsülle çevrilmiş olan tiroid bezi mikroskopik olarak, lümeninde kolloid adı verilen jelatinimsi bir madde içeren basit epitelyal hücrelerden ve follikül adı verilen fonksiyonel birimlerden oluşur. Tiroid bezinde aynı zamanda, prizmatik epitelle döşenmiş folliküllerin yanı sıra, kübik veya yassı epitelle döşenmiş içi kolloid dolu büyük folliküller de yer alabilir. Tiroid follikülünün morfolojik görünümü, bez içindeki lokalizasyon ve fonksiyonel aktivitesine göre değişir. Aktivitesi artan folliküllerin epitel hücre yüksekliği artar, follikül büyür ve kolloid miktarı azalır. Kolloid, follikül hücreleri tarafından yapılarak lümene bırakılan tiroide özgü protein olan tiroglobulin içerir. Tiroid hormonları bu proteinin içerisinde depolanmış olup, gerektiğinde tiroglobulinden ayrılarak kana verilirler¹⁶⁻¹⁸.

Tiroid bezi tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) olmak üzere iki tip hormon salgılar. Tiroid hormonlarının önemli bir kısmını iyot oluşturur. Hormon üretimi için günde en az yaklaşık 100-150 mikrogram iyot alınması gerekir. En önemli iyot kaynakları su ve gıdalar ile alınan iyottur. Diğer bir kaynak ise periferde tiroid hormonu deiyonidasyonu sonucu oluşan iyot ve tiroid bezinde organifikasyona tabi olmayıp tiroitten sızan inorganik iyottur. İyot aktif transport ile hücre içine alınır. Bu işlem hücre plazma membranında bulunan Sodyum/İyot (Na^+/I^-) simporter denilen protein aracılığıyla gerçekleşir¹⁹. Aktif transport ile plazmadan tiroid hücresine alınan iyot, tiroit peroksidaz enzimi aracılığıyla oksidasyona uğrar. Tiroglobulin molekülü içerisinde gerçekleşen bu olay sonucunda iyotlanmış tirozin molekülleri ortaya çıkar (monoiyodotirozin-MIT ve diiyodotirozin-DIT). Prekürsor olan bu maddeler tekrar oksidasyona uğrarlar ve aktif olan T_3 ve T_4 hormonları oluşur (iki DIT birleşmesi ile T_4 , bir DIT ve bir MIT birleşmesi ile de T_3 meydana gelir). İyotun bol bulunduğu ortamda tiroglobulin içindeki başlıca hormon T_4 , iyot eksikliği durumunda ise T_3 tür. Üretilen bu hormonlar pinositoz yolu ile kana verilirler¹⁹⁻²¹.

Şekil 1: Tiroid Hormonun sentez ve salınımı²⁰



Tiroid hormonları etkilerini nükleusta yerleşmiş reseptörlerine bağlanarak gösterirler. T_4 ve T_3 dolaşımında yüksek oranlarda proteinlere bağlanırken yalnızca küçük bir kısmı serbest halde dolaşımında bulunurlar. Tiroid hormonlarını bağlayan en önemli 3 protein sırasıyla Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG), Tiroksin Bağlayan Prealbumin (TBPA) ve albumindir. T_4 'ün % 0.03'ü, T_3 'ün ise % 0.3'ü proteinlere bağlanmaz ve dolaşımında serbest olarak bulunur^{17,19}. T_4 'ün % 80'i TBG, % 15'i T_4 bağlayan prealbumin (transtretin) ve % 5'i de albumine bağlanır. T_3 'ün TBG'ye bağlanması T_4 'e göre 10-20 kat daha zayıftır ki bu da T_3 'ün etkisininin hızlı başlayıp çabuk ortadan kalkmasını sağlar^{20,21}. Tiroid hormonlarının sadece serbest fraksiyonu dokulara etki ettiğinden, metabolik durum plazmadaki total hormon düzeyi ile değil, serbest hormon düzeyi ile korelasyon gösterir. Hipotalamo-hipofizer aks normal çalışıyor ise Serbest T_4 (ST_4) düzeylerinde, bağlayıcı proteinler nedeniyle

meydana gelen akut değişiklikler, kısa sürede dengelenir ve ST₄ düzeyi normal değerlere ulaşır. Tiroid hormonları esas olarak etkilerini hücre nükleusunda bulunan T₃ reseptörleri aracılığıyla gösterirler^{19,21}. Bu reseptörlere T₃'ün bağlanma kapasitesi T₄'e göre yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu için T₃'ün biyolojik etkinliği T₄'e göre daha fazladır²². Sağlıklı bir insanda T₄ yapımının tamamı tiroidden sağlanır ve ortalama günlük üretim 100 mikrogramdır. T₃'ün ise günlük üretimi yaklaşık olarak 30 mikrogramdır. T₃'ün günlük yapımının yaklaşık % 80'i T₄'ün periferik dokularda 5' monodeiyonidasyonu sonucu meydana gelirken, sadece % 20'si doğrudan tiroidden saęlanır¹⁹. T₄'ün plazma yarı ömrü 6-7 gün, T₃'ün ise 30 saattir.

Tiroid fonksiyonları, hipotalamus-hipofiz-tiroid aks ve tiroid içi otheregulator mekanizmalarla ayarlanır^{20,21}. Tiroid bezinin çalışmasını hipofizden salınan Tirotropin (TSH) hormonu düzenler. TSH, ön hipofiz tirotrop hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapısında bir hormondur. TSH follikül hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz enzimini uyarır ve hücre içerisindeki siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapımını artırır ve böylece tiroid hücrelerini uyarır. TSH iyodun tiroid bezi içerisine alınmasından, hormonların üretilip salınmasına kadar geçen aşamaların hepsine etki eder. Uzun süre TSH'ya maruziyet tiroid hiperplazisine ve büyümesine yol açar¹⁹. TSH'nın yapımı ve salınması da hipotalamik kökenli tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hormon tarafından kontrol edilir. TRH, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nöronlarında üretilir. TRH yalnız TSH'nın sentezini değil, aynı zamanda glikolizasyonunu da düzenleyerek biyoaktif TSH oluşumuna da katkıda bulunur¹⁹.

Feedback mekanizmalar ile hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı kontrol edilir. Kanda tiroid hormonu düzeyi arttığında TRH ve TSH salınımı azalırken, tam tersi durumda ise TRH ve TSH salınımı artar. Ayrıca TRH ve TSH'dan bağımsız olarak tiroid fonksiyonlarını düzenleyen başka bir mekanizma da tiroid bezinin otheregülasyonudur. İyot miktarı azalırken TSH'ya verilen cevabın artması, artarken ise cevabın azalması bu düzenleme ile yapılır¹⁷.

Tiroid Hormonunun Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonlarının sadece büyüme ve gelişmenin düzenlenmesinde değil aynı zamanda başta lipid karbonhidrat ve protein metabolizması olmak

üzere birçok sistem üzerinde etkileri mevcuttur. Bunlar aşağıda özetlenecek olursa:

Kalorijenik Etki

Tiroid hormonları oksijen tüketimini ve ısı üretimini arttıırırlar. Bu etkinin sodyum-potasyum ATP az (Na-K ATP az) enziminin uyarılması ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Beyin dalak ve testis dışında tüm dokularda kalorejenik etki görülür. Tiroid hormonları süperoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek, serbest radikal üretiminde artışa neden olurlar^{17,18}.

Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Tiroid Hormonları in utero ve yenidoğan döneminde santral sinir sistemi gelişiminde kritik öneme sahiptirler. Fetal hayatta dendritik ve aksonal büyüme, sinaptogenez, nöronal migrasyon ve myelinasyonda görev alırlar. Öte yandan bir başka etkileri de Beta adrenerjik reseptör sayısını arttırmaları ve katekolaminlerin post-reseptör etkilerini arttırmaktır. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar^{17,23}.

Hematopoetik Etkileri

Hipertiroidi de artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır, ancak hemodilüsyon ve eritrosit turnoverlarının da hızlanması nedeniyle kan hacminde artış olmaz. Tiroid Hormonları eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını arttıırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır^{17,18}.

Gastrointestinal Etkiler

Gastrointestinal sistem motilitesi arttıırırlar; bunun sonucunda hipertiroidide ishal ortaya çıkarken, hipotiroidi de ise konstipasyon görülür^{17,18}.

Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının kemik büyümesi ve gelişmesi üzerine kritik önemi bulunur. Hipotiroidik çocuklarda epifiz kıkırdaklarında geç kapanma ve boy kısalığı görülür. Öte yandan kemik rezorpsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu arttıırarak kemik yapım-yıkım döngüsünü arttıırırlar. Bu etkilerden dolayı uzun süren hipertiroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olur, idrarda hidroksiprolin ve piridinolin düzeyleri artar^{17,18,23}.

Protein Sentezi Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları bazı proteinlerin sentezini arttıırırken, bazılarının da azalmasına neden olur. Protein sentezi üzerindeki etkileri nöral ve somatik büyümenin düzenlenmesinde oldukça büyük öneme sahiptir. Transferrin,

myelin, anjiotensin, kompleman, lipoproteinler, glukokinaz gibi proteinlerin sentezleri artarken, alfa fetoprotein, alfa-2 makroglobulin öncülü, TSH alfa subüniti, TSH beta subüniti, TRH, T₃ reseptörü gibi proteinlerin de sentezlerini azaltıcı etkiye sahiptir^{24,25}.

Nöromusküler Etkileri

Her ne kadar tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırsalar da hipertiroidide protein yapım-yıkım döngüsü arttığından kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide ise yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve işleyişi için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormonlarının yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertiroidi, hiperaktiviteye ve proksimal myopatiye yol açarken, hipotiroidi ise hareketlerde yavaşlamaya yol açar^{17,18}.

Lipid ve Karbonhidrat Metabolizması üzerine Etkileri

Hepatik glukoneogenez, glukojenolizis ve intestinal glukoz Emilimini arttırmaları. Bu durum hipertiroidizmdeki glisemik kontrolün kötüleşmesini açıklayabilir. Tiroid hormonları kolesterol sentezi ve yıkımını artırırken, lipolizde de artış olur. Yıkım etkisi daha çok düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün klirensinin artmasına neden olan LDL reseptör sayısının artışına bağlıdır. Bu yüzden dolayı hipotiroidide LDL kolesterol düzeyi tipik olarak artar^{17,18}.

Pulmoner Etkileri

Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Ayrıca solunum kas fonksiyonlarının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur^{17,18}.

Kardiyovasküler Etkiler

Tiroid hormonları sistemik vasküler direnci azaltıp kan volümünü arttırmaları. Kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki göstererek kardiyak atım hacminin artmasına neden olurlar. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artarken, hipotiroidide ise azalır. Ayrıca kalpte beta adrenerjik reseptör yoğunluğu ve katekolaminlere duyarlılığın düzenlenmesinde ve miyozin gibi ağır zincir proteinlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar^{26,27}.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm; tiroid hormonu eksikliği veya etkisizliği sonucu meydana gelen ve metabolik olaylarda genel bir yavaşlamanın söz konusu olduğu bir tablodur. Çok sayıda yapısal veya fonksiyonel bozukluk tiroid hormonlarının yapımını azaltarak hipotiroidiye yol açabilir.

Hipotiroidizm kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür ve yaşla sıklığı artar. Aşikar hipotiroidizmin prevalansı %0.1-1.8, subklinik hipotiroidizmin prevalansı ise %2.5-10 arasında bulunmuştur. Konjenital hipotiroidizm ise yapılan neonatal taramalarda 1/4000 oranında saptanmıştır^{19,21}.

Etyoloji

Hipotiroidizm şu şekilde sınıflandırılabilir: a) Primer hipotiroidizm (en sık neden), b) sekonder hipotiroidizm c) Tersiyer hipotiroidizm ve d) Tiroid hormonlarının etkilerine direnç. Primer hipotiroidizm de; bezin kendisine ait faktörler nedeniyle tiroid hormonu salınımında azalma söz konusudur. Bunun sonucunda TSH düzeyinde artma meydana gelir. Tiroid hormonlarının yetersiz salınımı, TSH salınımının azlığına bağlı da olabilir; eğer bunun sebebi hipofiz kaynaklı ise buna “sekonder” hipotiroidizm, hipotalamus kaynaklı TRH salınımı azlığına bağlı gelişirse “tersiyer” hipotiroidizm olarak adlandırılır. Ancak pratikte sekonder ve tersiyer ayırımı yapmak her zaman kolay değildir ve genel olarak “santral hipotiroidizm” olarak isimlendirmek daha uygundur. Ayrıca nadiren de olsa nükleer tiroid hormon reseptörü TR-Beta mutasyonu sonucunda dokuların tiroid hormonlarına cevap vermemesi sonucu gelişebilir ve bu duruma “tiroid hormon direnci” ismi verilir. Tablo 1 de hipotiroidi nedenleri gösterilmiştir^{17,18}.

Tablo 1: Hipotiroidizm Nedenleri^{17,18}.	
<i>Primer Hipotiroidi</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Hashimoto tiroiditi (Guvatrlı tiroidit veya otoimmün tiroid hastalığının son dönemi olan idyopatik tiroid atrofisi) - Neonatal hipotiroidizm (Plasental TSH reseptör blokan antikor geçişine bağlı) - Radyoaktif iyot tedavisine bağlı (Örn: Graves hastalığı tedavisi sonrası) - Tiroidektomi sonrası (Graves hastalığı, nodüler guatr veya tiroid kanseri sonrası) - Fazla miktarda iyot maruziyeti (yüksek miktarda iyot içeren gıdaların tüketimi, radyokontrast boyalara maruziyet vs...) - Subakut tiroidit (Genellikle geçici) - İyot eksikliği - Tiroid hormon sentezinde doğuştan gelen bozukluklar - İlaçlar (lityum, interferon alfa, amiodaron)
<i>Sekonder Hipotiroidi</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipofiz adenomu, hipofize yönelik ablatif tedavi veya hipofizer destrüksiyona bağlı gelisen hipofizer yetersizlik
<i>Tersiyer Hipotiroidi</i>	Hipotalamik yetersizlik (oldukça nadir)
<i>T. Hormon Etkisine Direnç</i>	

Primer hipotiroidi tüm vakaların yaklaşık %95'ini oluştururken, geri kalanları hipofizer, hipotalamik ve tiroid hormonuna periferik direnç vakaları oluşturmaktadır. Önemli nedenlerden biri de; erişkinlerde primer hipertiroidin en sık nedeni olan Graves hastalığı ve tirotoksikozu kontrol altına almak için

uygulanan ablatif tedavilerdir. Santral hipotiroidi, genel toplumda % 0.005 oranında gözlenirken, tiroid hormon direnci oldukça nadir görülmektedir^{15,17,18}.

Hipotiroidizmin Evreleri

Hipotiroidizm sadece biyokimyasal anormalliklerin olduğu, klinik semptom ve bulguların olmadığı çok hafif vakalar şeklinde görülebileceği gibi, hayatı tehdit edebilecek miksödem koması kliniği şeklinde de karşımıza çıkabilir. Primer hipotiroidizmde başlangıçta sadece serum TSH düzeylerinde artış olur. Bunun sebebi; tiroid hormonunun salınımındaki düşüğe bağlı olarak hipofizden TSH salınımındaki artıştır. Bu sayede serum tiroid hormonları normal sınırlar içerisinde tutulmaya çalışılır. Hatta bu evrede serbest T₃ (ST₃) düzeylerinde artışlar bile saptanabilir. Daha sonra ST₄ düzeyleri daha da düşüp normal seviyenin altına geldiği zaman TSH salınımı daha da fazla uyarılmaya başlar. Bu sayede ST₃ düzeyleri normal sınırlar içerisinde tutulmaya çalışılmış olur. ST₃ ün son ana kadar normal tutulmaya çalışılmasının nedeni ST₄'ün azalmasını vücudun kompanse etmeye çalışmasından kaynaklanmaktadır. Bu evre de geçilip son evreye ulaşırsa ST₃ düzeylerindeki düşüklük de gözlenmeye başlanır. Primer hipotiroidizm gelişmesinde ötroid evreden aşikar hipotiroid evreye geçiş aşağıda tablo 2 de özetlenmiştir^{15, 17, 18}.

Tablo 2: Hipotiroidizmin Evreleri¹⁷.

Evre1:Sublinik Hipotiroidizm	TSH: yüksek ST4: normal ST3: normal, yüksek
Evre2: Hafif Hipotiroidizm	TSH: yüksek ST4: düşük ST3: normal
Evre3:Klinik Hipotiroidizm	TSH: yüksek ST4: düşük ST3: düşük

Hipotiroidizmin sistemik semptom ve bulguları:

Tiroid hormon eksikliğinin klinik bulguları nedenine, süreye ve hipotiroidinin ağırlığına göre kişiden kişiye farklılık gösterir. Genel olarak birçok

organın fonksiyonlarında yavaşlama görülürken, mental ve fizik aktivitede de azalma görülür. Tablo'3 te hipotiroidide görülebilecek semptom ve bulgular sıralanmıştır¹⁷.

Tablo 3: Hipotiroidide semptom ve bulguların görülme sıklığı¹⁷

SEMPTOM & BULGULAR	SIKLIK (%)
Güçsüzlük	99
Kuru / kaba cilt	97
Letarji	91
Yavaş konuşma	91
Göz kapağı ödemi	90
Üşüme hissi	89
Azalmış terleme	89
Soğuk cilt	83
Büyük dil	82
Yüzde ödem	79
Saçlarda kabalaşma	76
Ciltte solukluk	67
Hafızada azalma	66
Konstipasyon	61
Kilo alımı	59
Saç dökülmesi	57
Dispne	55
Periferel ödem	55
Ses kalınlaşması veya afoni	52
Anoreksi	45
Sinirlilik	35
Menoraji	32
Çarpıntı	31
İşitmede azalma	30
Prekordiyal ağrı	25

Yüz görünümü, cilt ve ekler

Dermis ve diğer dokularda hyalüronik asit birikimi suyu bağlayarak müsinöz ödeme yol açar. Bunun sonucunda ciltte kalınlaşma ve ödemli görünüm meydana gelir. Ödem gode bırakmayan tarzdadır. Göz, eller, ayak sırtı ve supraklavikular çukurda daha belirgindir. Yüz ödemli, soluk ve sarımtrak olup dil genellikle büyümüştür. Dil yüzeyinde düzleşme görülebilir. Cilt soğuk, soluk, sarı ve kurudur. Hiperkarotenemi cildin sarı görünümüne neden olur. Ses boğuk, kaba ve kalındır. Konuşma ise yavaşlamıştır. Saç ve kıllar; kuru, kolay kırılır, mat ve seyrek. Kaşlarda dökülme meydana gelebilir. Saçlı deri kuru ve kepekli^{17,18}.

Gastrointestinal Sistem Etkileri

Hipotiroidinin gastrointestinal sistem etkileri; gastrointestinal sistem motilitesinin azalmasına bağlı olarak meydana gelir. Konstipasyon, disfaji, distansiyon gelişebilir. Hepatositlerde oksijen tüketimi azalmış olup karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir ama bazen yüksek de tespit edilebilir. Kronik otoimmün hipotiroidili vakaların yaklaşık 1/3'ünde gastrik paryatal hücre antikoru saptanmakta ve vakaların % 10'unda pernisyöz anemi gözlenmektedir. Ayrıca safra kesesi boşalma hızında azalma gözlenmektedir^{28,29}.

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Maksimal solunum kapasitesi ve difüzyon kapasitesi hipotiroidide azalır. Solunum kaslarının kontraksiyonu ve relaksasyonunun yavaşlaması ve solunum merkezinin depresyonu nedeniyle alveolar hipoventilasyon ve karbondioksit retansiyonu olabilir. Kilo artışına eğilim olması akciğerde gaz değişimini güçleştirir. Obstrüktif uyku apneleri, makroglossinin de katkısıyla daha da sık görülebilir. Ayrıca hipotiroidide plevral mayiye de rastlanılabilir³⁰.

Renal Sistem Üzerine Olan Etkiler

Hipotiroidide renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır. Üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri genellikle normaldir. Ayrıca tübüler atılım – geri alım kapasiteleri de azalmıştır. Hipotiroid hastalar az su içme eğiliminde olup idrar çıkışları da azalmıştır^{17,31}.

Kas İskelet Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Miyalji, kas güçsüzlüğü, kas sertliği, kramplar ve çabuk yorulma hipotiroid hastalarda oldukça belirgindir ve bu semptomlar soğukta daha da şiddetli hale gelir. Bazen çabuk yorulma ve hareketlerde yavaşlamanın eşlik ettiği yaygın kas

hipertrofisi görülebilir ki buna “Hoffmann sendromu” adı verilir. Tiroid hormonları iskeletin normal gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Prepubertal hipotiroidi azalmış protein ve insülin-like growth factor-1 (IGF-1) sentezi nedeni ile büyüme geriliğine neden olur. Hipotiroidi hayatın erken döneminde başlarsa epizer kemikleşme merkezinin gelişmesinde gerileme ve morfolojik bozukluk meydana gelir. Ekstremiteler gövdeye oranla aşırı kısa kalır ve kemik yaşı kronolojik yaşa göre geride kalır. Yetişkinlik döneminde ise tiroid hormonları kemiğin yeniden şekillenmesinde rol alır. Kas krampları, atraljiler görülebilir. Eklem içinde efüzyon ve karpal tünel sendromu görülebilir. Serum kreatinin fosfokinaz seviyeleri artabilir. Ayrıca hipotiroidizmde serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu normal olsa bile azalmış kemik dönüşümü ve parathormon (PTH)'nun etkisine direnç vardır^{17,32}.

Endokrin ve Metabolik Etkiler

Hipofizde primer hipotiroidide tirotrop hiperplazisi gelişebilir ve uzun süreli tedavi edilmemiş olgularda bu durum sellar büyümeye sebep olabilir. TSH artışı nedeniyle serum prolaktin düzeyi yükselebilir. Bu bağlamda yanlışlıkla hipofiz adenomu tanısı konulabilir. Hipofiz bezindeki bu büyüme ötiroidi ile normale döner. Yirmidört saatlik büyüme hormonu salınımı azalır ve IGF-1 seviyeleri düşük bulunur. İnsülin hipoglisemisine büyüme hormonu cevabı azalmıştır. Kortizol yapım-yıkım döngüsündeki azalma nedeni ile kortizol sekresyonu azalırken, atılımı da azalacağından kortizol düzeyi normaldir. Ciddi ve uzun süreli hipotiroidizmde hipofiz ve adrenal fonksiyonlar sekonder olarak azalabilir. Bu durum stres ya da tiroid hormonu ile hızlı replasman sırasında adrenal yetmezliği tetikleyebilir. Oksijen tüketiminde ve bazal metabolik hızda azalma, termogenezin azalması ve kilo artışından enerji metabolizmasındaki yavaşlama sorumludur. Proteinlerin ve lipidlerin sentez ve yıkım hızı azalmıştır. Lipid klirensi azaldığından serum serbest yağ asitleri ve total kolesterolü ve LDL-K artmıştır, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) normal veya artmış olabilir^{17,33-35}.

Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Santral sinir sisteminin sağlıklı gelişimi için tiroid hormonları gereklidir. Fetal hayat ve yenidoğan döneminde tiroid hormonu eksikliğinde ciddi mental gerilik ve nörolojik bozukluklar görülür. Erişkinlik döneminde ise hipotiroidi unutkanlık, entellektüel ve psikomotor fonksiyonlarda yavaşlamaya sebep

olabilir. Hipotiroidili bireyler letarji ve somnolansa kadar değişebilen bir tablo ile karşımıza çıkabilir. Beyin kan akımında ve glukoz metabolizmasında azalma görülür. Sensorimotor sağırlık, periferik nöropati meydana gelebilir. Derin tendon refleklelerinin gevşeme fazında gecikme mevcuttur^{36,37}.

Hematolojik Etkileri

Hipotiroidide plazma hacmi, eritrosit kütlesi ve kan volümü azalmıştır. Anemi % 20-60 oranında görülebilir. Fakat hemoglobin değerlerinde plazma volümündeki azalmaya bağlı olarak yalancı yükseklik de görülebilir. Anemi hipotiroidinin ilk bulgusu olabilir, normositer, mikrositer veya makrositer anemi görülebilir. Mikrositik anemi demir emiliminin azalması ya da demirin en sık menoraji olmak üzere kanama ile kaybedilmesi sonucu ortaya çıkabilir. Makrositer anemi vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliği nedeniyle ortaya çıkarken hastalarda ayrıca pernisyöz aneminin sıklığının da arttığı unutulmamalıdır. Bazal metabolizma hızında ve dokuların oksijen ihtiyacındaki azalma sonucunda normositer anemide gelişebilir. Ayrıca hipotiroidi de eritropoetin düzeyinin azaldığı ve retiklositopeninin meydana geldiği gözlenmiştir. Hipotiroidide lenfosit, trombosit, granülosit sayıları normaldir. Vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinde lökopeni gözlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek saptanabilir. Kanama zamanı uzamış, trombosit adezyonu azalmış, Faktör VIII ve Von Willebrand faktörleri düşük bulunabilir. Fibrinolitik aktivite artmıştır. Fakat bu anormalliklerin klinik önemi fazla değildir, genelde hipotiroidik hastalarda cerrahi sırasında ve sonrasında aşırı kan kaybı veya kanama komplikasyonları çok sık gzlenmez^{17,38}.

Kardiyovasküler Sistem zerine Olan Etkileri

Hipotiroidide tiroid hormonlarının pozitif inotropik ve kronotropik etkilerinin kaybı sonucunda kalp hızı ve atım hacmi azalır. Dolayısı ile kardiyak atım düşer. Periferal vasküler direnç ise %50-60 oranında artar. Miyokard kontraktilitesi azalmıştır fakat dolaşım yükü az olduğu için hastalığın geç dönemine kadar dolaşım yetmezliği nadiren gelişir. Atım hacminin azalması sonrasında dokulara ulaşan kan akımı düşer. Bu düşüş, oksijen tkretimindeki azalmayla orantılıdır. Elektrokardiyografide sinüs bradikardisi, P-R aralığında uzama, voltaj düşüklüğü, aks deviasyonu, ST segment değişiklikleri, T dalgalarında düzleşme ve/veya negatifleşme, genişlemiş QRS kompleksi ve uzamış QT aralığı gözlenebilir. Nadir olarak atrioventriküler tam blok

gözlenebilir. Protein ve mukopolisakkaridlerden zengin perikardiyal efüzyon izlenebilir^{17,39,40}.

Reproduktif ve Psikiatrik Sistem Üzerine Olan Etkileri

Kadınlarda puberte başlangıcında gecikme, anovulasyon, amenore veya hipermenore, infertilite ve spontan düşük riskinde artış görülebilir. Hiperprolaktinemi ve buna bağlı galaktore sıklığında artış olabilir. Erkeklerde ise libido kaybı, oligospermi ve impotans görülebilir³⁵. Psikiyatrik açıdan ise, hipotiroidili hastalarda hareketlerde yavaşlama ve unutkanlık görülebilir. Bazen depresyon hipotiroidinin ilk belirtisi olabilir. Özellikle yaşlı bireylerde kognitif fonksiyonlarda azalma görülebilir. Ayrıca ciddi vakalarda şizofreni de görülebilir⁴¹.

Hipotiroidi Tanısı

Tipik klinik belirti ve bulguların özgünlüğünün düşük olmasından dolayı hipotiroidi tanısı, ağırlıklı olarak laboratuvar testlerine dayanılarak konulur. Hipotiroidisi olmayan kişilerde de yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük, kilo artışı, kabızlık, miyalji ve adet düzensizliği gibi semptomlar görülebilir. TSH ve serbest tiroid hormon düzeylerinin ölçülmesi ile hipotiroidi tanısı konulabilir. Kişiler değerlendirilirken, tiroid hormon düzeylerinin akut ve kronik hastalıkları olan ötiroid kişilerde ve çeşitli ilaçların alımıyla değişebileceği unutulmamalıdır. Tüm hipotiroidi vakalarının %95'ini oluşturan primer hipotiroidide, ST₄ düzeyi düşük ve TSH düzeyi artmıştır. Ciddi hipotiroidi gelişene kadar genellikle T₃ normal kalabilir. Santral hipotiroidi (sekonder veya tersiyer hipotiroidi) varlığında ise ST₄ düzeyi düşük ve TSH düzeyi düşük veya normaldir⁴².

Hipotiroidinin Tedavisi

Hipotiroidinin tedavisi uygun tiroid hormonunun replasmanı ve yanıtın izlenmesi ile yapılır. Hormon replasmanına başlanırken düşük doz olacak şekilde 0,025 mg/gün L-tiroksin ile başlanır ve doz kademeli olarak 0,075-0,1 mg/gün'e kadar arttırılır. Kademeli doz artışına özellikle kardiyovasküler hastalığı yaşlı bireylerde dikkat edilmelidir. Herhangi bir doz değişikliğinden sonra TSH düzeyi 4 haftadan önce değerlendirilmemelidir. Tedavinin etkisinin başlaması 8 haftaya kadar uzayabilir. L-tiroksin tek doz olarak sabahları aç karnına uygulanır ve iyi tolere edilir. Şayet kontrolde TSH düzeyi halen yüksekse L-tiroksin dozu arttırılır^{43,44}.

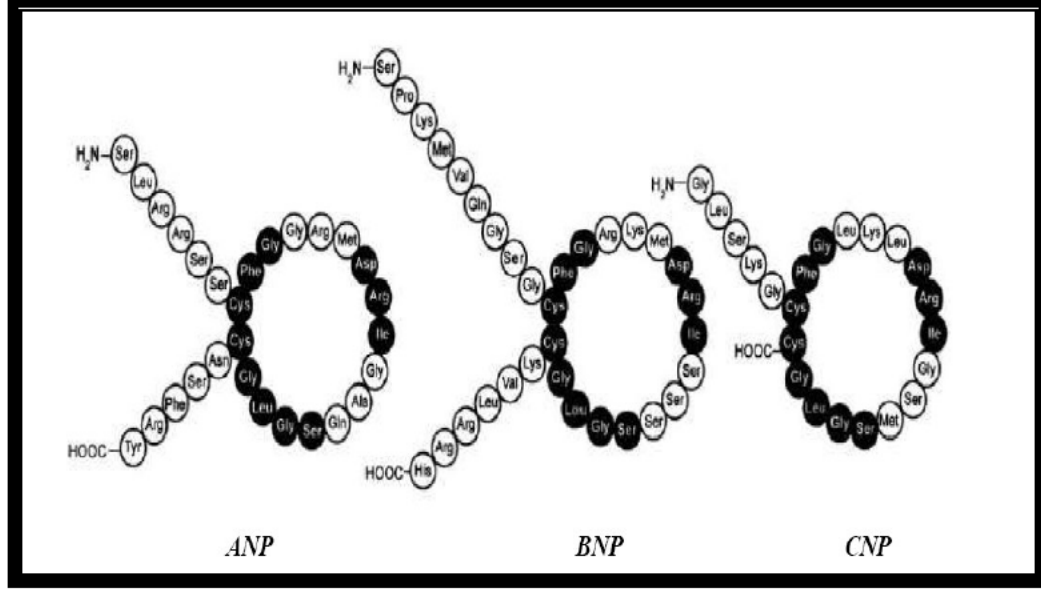
Beysin Natriüretik Peptid ve Diğer NP'ler ve Yapıları

Natriüretik peptidler (NP); kan basıncı ve sıvı-elektrolit dengesini düzenleyen bir hormon ailesidir. Prohormon olarak sentez edilip daha sonra aktif hormon şekline dönüşürler⁴⁵. NP ailesi biyokimyasal yapıları benzer olan dört molekülden oluşmaktadır. Bunlar: atrial natriüretik peptid (ANP), BNP, C-tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptididir (DNP). İlk olarak 1981'de De Bolt ve arkadaşları, sıçan atrium ve ventrikülünden elde edilen bir peptidin idrar çıkışını 20-30 kat arttırdığını bulmuşlardır⁴⁶. Başka bir, benzer etkilere sahip peptid ise 1988'de domuz beyinde tespit edilmiş ve beyin natriüretik peptid (BNP) adı verilmiştir⁴⁷. Daha sonra BNP'nin esas kaynağının ventrikül miyokardı olduğu göstermiştir. Bu peptidlerden ANP ve BNP kardiyak kökenli hormonlardır. Atriyumlardan yüksek oranlarda ANP üretilirken, ventrikül ve böbreklerdeki sentez oranı daha azdır. Fetal, neonatal ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde ise yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır⁴⁸⁻⁵⁰. BNP ventrikül miyokardı dışında, beyin ve amniyonda da sentez edilir. CNP ise daha çok lokal etkili hormon olarak görev yapıp, en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur⁵¹⁻⁵². 126 aminoasit (aa) dizisine sahip öncül pro-ANP, membrana bağlı proteazlar tarafından 98 aa amino-terminal peptid fragmanı (NT-proANP) ve 28 aa karboksi-terminal ANP fragmanına parçalanır. Amino-terminal fragmanının pro-ANP ile benzer etkilere sahip olduğu düşünülmekte iken karboksi terminal ANP ise fizyolojik olarak aktif olduğu bilinen hormon formudur. ANP atriumdaki kardiyomiyositler içerisinde bulunan granüllerde depolanır. Artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Ayrıca yine arginin, vazopressin, katekolaminler gibi bazı madde ve hormonlar da ANP salınımını doğrudan uyarır. ANP'nin yarılanma ömrü yaklaşık 3 dakika iken pro-ANP yarılanma ömrü ise ortalama 60 dakikadır⁴⁸⁻⁵⁰. ProBNP ise 108 aa'den meydana gelmektedir. ProBNP'nin parçalanmasıyla 32 aa'lık BNP molekülü ve 76 aa'den oluşan NT-proBNP molekülü oluşur. Bu moleküllerin her ikisi de plazmada mevcuttur. BNP'nin temel kaynağı kardiyak ventriküllerdir. Bu özellikten dolayı BNP'nin ventriküler hastalıklarda diğer peptidlere oranla daha duyarlı ve özgül olduğu söylenebilir. BNP'nin salınımı, sol ventriküler geriliminin arttığı ve hacim fazlalığının olduğu durumlarda uyarılır^{53,54}. Vazodilatör etkinliği gösterilmiş fakat tam olarak esas etkisinin ne olduğu bilinmeyen CNP ise pro-CNP'den meydana gelir. Pro-CNP; 22 ve 53 aa'den oluşan iki peptidi oluşturmak üzere işleminden geçer. Biyolojik aktiviteye

sahip olan form CNP-22'dir. Hipertansif ve normotansif bireylerin serum düzeylerinde belirgin fark gösterilememiştir^{55,56}.

DNP, bir yılan türü olan "Dendroaspis Aangusticeps" in venomundan elde edilmiştir. 38 aa'den oluşan bu peptidin insanlardaki fonksiyonu henüz net değildir⁵⁷.

Şekil 2: ANP BNP ve CNP nin yapıları⁵³

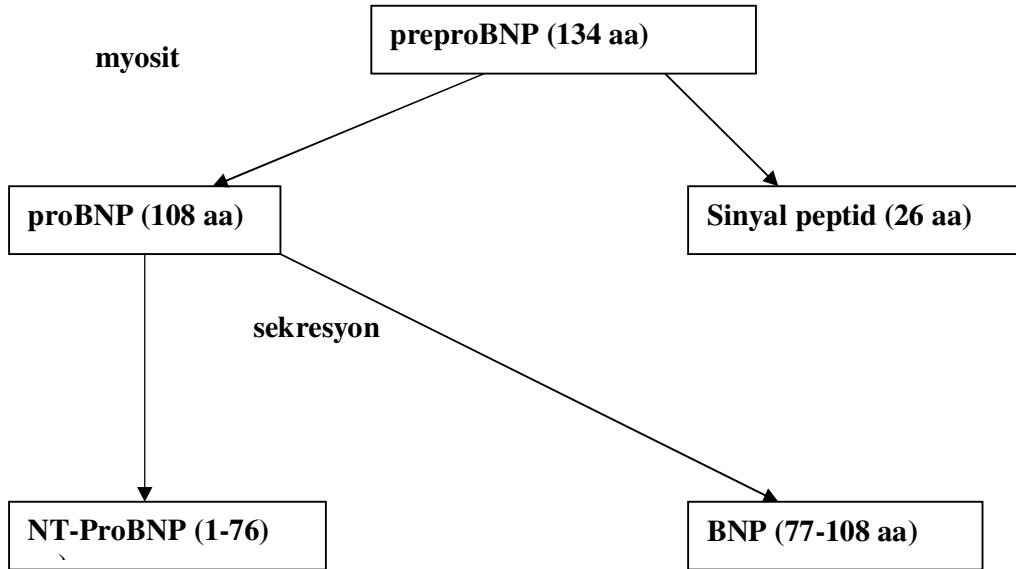


BNP sentezi ve salınımı:

BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleri olmakla birlikte böbrek ve epitelyal hücrelerden de sentezlendiği gösterilmiştir⁵⁸. Ayrıca kalpteki fibroblastların da BNP sentez ettiğini gösteren bildirimler mevcuttur. Fakat bunun dolaşımdaki BNP düzeyine ne oranda katkıda bulunduğu bilinmemektedir⁵⁶. BNP'nin sentezi genomik kontrol altındadır ve bunun için en önemli uyarın volüm yükü ve artmış basınca bağlı gelişen myosit gerilimidir⁵⁹. İnsan BNP'si 1 no'lu kromozom üzerinde bulunan gen tarafınca kodlanmaktadır. Uyarın geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: Timin, A: Adenin nükleotid) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olacak şekilde patlamalar şeklinde sentezlenir⁶⁰. Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir sürenin geçmesi gerekir. Pro-BNP, pro-ANP gibi granüllerde depo edilip dolaşıma verilmez, salınımı direkttir. Prepro-BNP 134 amino asitten meydana gelir. Yirmialtı amino asitlik bir sinyal peptidinin ayrışması ile, 108 amino asitlik pro-BNP meydana gelir. Biyolojik

olarak aktif BNP, intakt pro-BNP ve pro BNP'nin geri kalan kısmı olan 76 amino asitten oluşan NT-proBNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler⁵⁶. Sağlıklı bireylerde NT-pro BNP ile BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Ortalama plazma yarı ömür süreleri incelendiğinde; BNP'ninki 20 dakika iken NT-proBNP'nin ise ortalama plazma yarılanma ömrü 60-120 dakikadır. Bu uzun yarı ömür nedeniyle kandaki tespiti daha kolay yapılabilmektedir⁶¹⁻⁶³.

Şekil 3: Myositlerden BNP nin salınımı⁵⁶

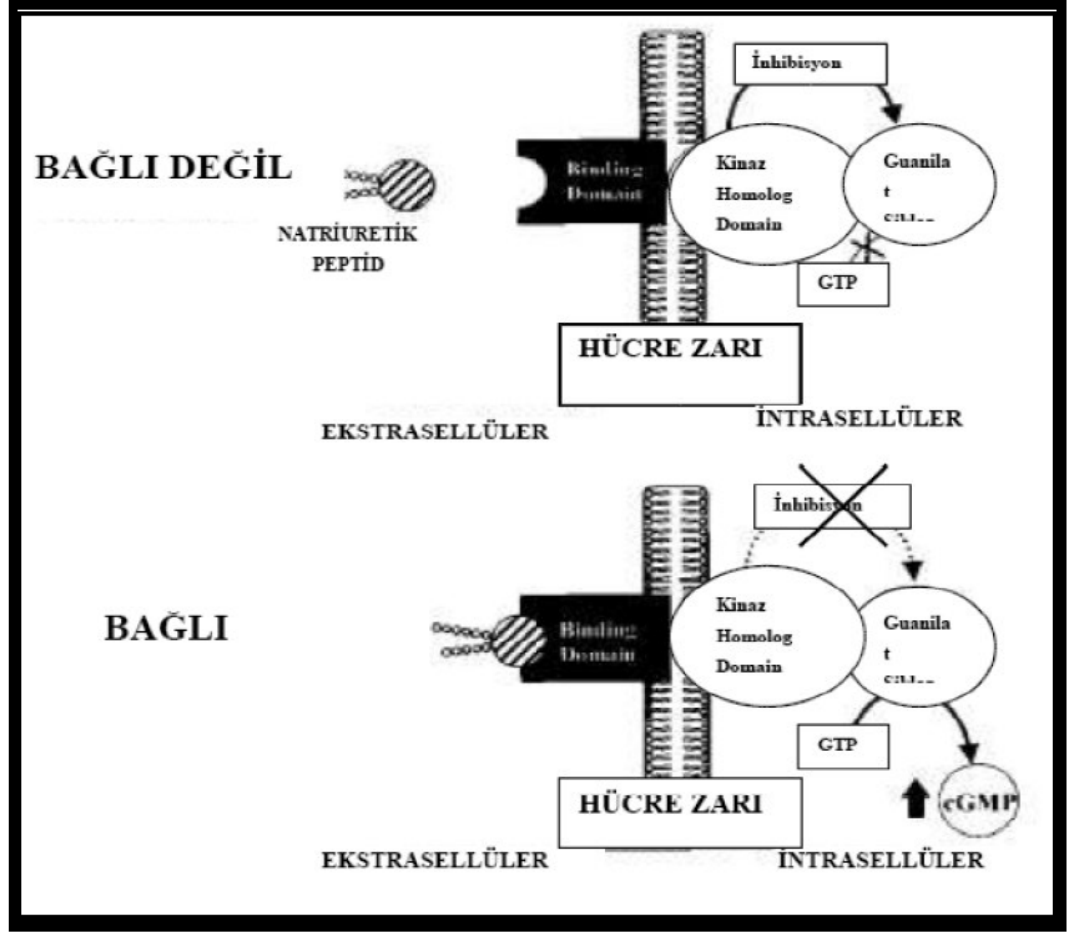


NP'lerin Reseptörleri

Bilinen üç tip NP reseptörü mevcuttur. Bunlar NP'lerin hedef dokulardaki fizyolojik etkilerine aracılık ederler. Bu reseptörler sırasıyla natriüretik reseptör-A, natriüretik reseptör-B, natriüretik reseptör C'dir (NPR-A, NPR-B, NPR-C). NPR-A ve B tipi reseptörleri etkilerini guanilat siklaz yolağı üzerinden gösterirler ve sekonder mesajcı olarak siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ı kullanırlar. Bu iki reseptör kardiyovasküler ve renal etkilerinin ortaya çıkmasında rol alan reseptörlerdir⁶⁴.

NPR-A'ya hem ANP hem de BNP bağlanabilir. CNP ise daha çok B tipi reseptöre bağlanır. A tipi reseptöre afinitesi en yüksek olan natriüretik peptid ANP, daha sonra da sırasıyla BNP ve CNP'dir. Büyük damarlarda yoğun miktarda NPR-A, az miktarda da NPR-B bulunur. Beyin dokusunda ise NPR-B daha fazla oranda bulunur. Bu her iki reseptöre adrenal bez ve böbreklerde de rastlanılır. Üçüncü tip reseptör olan NPR-C'nin natriüretik peptidlerin bilinen fizyolojik etkilerini ortaya çıkarmaktan ziyade dolaşımdan peptidlerin uzaklaştırılmasında, dolayısıyla plazma düzeylerinin ayarlanmasında önemli rol oynadığı, bu sayede de peptidlerin uygunsuz ve aşırı miktarlarda salınımlar yapmasını engelleyen bir tampon görevi yaptığı düşünülmektedir. A ve B tipi reseptörler guanilat siklaz yolağını kullanırken C tipi reseptör bu yolağı kullanmaz. Bu reseptöre bağlanan peptidler hücre içerisinde lizozomal yıkıma uğrarlar. NPR-C ye karşı her üç peptidin afinitesi aynıdır. Natriüretik peptidler reseptörlerine bağlandıktan sonra ligand-reseptör kompleksi hücre içerisine alınır, natriüretik peptidler sitoplazmada parçalanarak yıkılır. Bu işlemde sonra reseptör tekrar hücre yüzeyine geri döner. Natriüretik peptidlerin yıkılımı sadece bu yolla gerçekleştirilmez. Nötral endopeptidaz (NEP) adı verilen ve daha çok böbrek tübülleri ve vasküler endotelde bulunan enzimler de NP'lerin yıkımdan sorumlu olurlar. Nötral endopeptidazların BNP'ye afinitesi diğerlerinden daha azdır, bu da BNP nin yarı ömrünün neden ANP ve CNP'den daha fazla olduğunun bir başka nedenidir^{48,51,56}

Şekil 4: Natriüretik Peptid Reseptör A'nın yapısı⁶⁴



GMP: Guanozin Monofosfat, GTP: Guanozin Trifosfat

NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN ETKİLERİ

NP'ler santral ve periferik etkileri ile sıvı ve elektrolit dengesinin kontrolünü sağlarlar ve salınımları, tuz ve sıvı fazlalığı ile seyreden durumlarda artar. ANP ve BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diüretik ve natriüretik etki, renal hemodinamiyi etkileyerek veya direkt olarak tübüler etki ile oluşur⁵¹. Bu peptidler glomerüler filtrasyonu; afferent arteriyollerde dilatasyon ve efferent arteriyellerde ise vazokonstriksiyon yaparak artırırlar. Hem ANP hem de BNP renin anjiotensin aldosteron sistemini inhibe ederler. Proksimal tübüldeki Anjiotensin II (AT II) aracılığıyla gerçekleşen su ve sodyum reabsorpsiyonunu engelleyerek ve toplayıcı kanallarda da vazopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırırlar⁶⁵. Kardiyovasküler açıdan bakıldığında ise hem arteryel hem de venöz dilatasyon yaparak kan basıncını

ve ventrikül ard ve ön yükünü azaltırlar. Kardiyak debi, periferik vasküler direncin azalması nedeni ile artarken, pulmoner kapiller wedge basıncında (PCW) azalmaya neden olurlar⁶⁶. Ayrıca myokard ve damar endotelinde BNP'nin anti proliferatif ve antifibrotik etkileri gösterilmiştir. BNP'den yoksun farelerin ventriküllerinde fibrotik lezyonlar tespit edilmiştir. BNP'nin kardiyomiyosit kökenli bir antifibrotik faktör olduğu ve ventriküler remodellingde rol aldığını ifade eden yazarlarda olmuştur⁶⁷. Bunların dışında ANP ve BNP nin merkezi ve periferik sempatik sinir sistemleri üzerine olan inhibitör etkileri gösterilmiştir. Vagal tonus artarken, renin aldosteron sistemi baskılanmakta ve katekolamin, endotelin I gibi vazokonstriktör maddelerle AT II nin etkileri baskılanmaktadır⁶⁸. BNP düzeyleri doğumdan sonra pik yapmakta ve daha sonrasında yavaş yavaş düşerek 3. ay civarında erişkin seviyelerine ulaşmaktadır. Doğum ile birlikte gerçekleşen dolaşım sistemi değişikliği sol ventrikül hacim ve basıncında artmaya neden olmakta, bunun sonucu olarak da BNP salınım ve üretimi artmaktadır⁶⁹.

CNP ise dolaşımda bulunmayan bir peptiddir ve vasküler yapıda lokal vazodilatör etkileri vardır. Ayrıca CNP'nin vasküler hücre çoğalmasını inhibe ettiği bilinmektedir⁵⁵.

BNP VE DİĞER SİSTEMLER ARASI İLİŞKİ

BNP VE KALP

Günümüzde BNP, konjestif kalp yetersizliğinin hem tanısında hem tedaviye cevabının değerlendirilmesinde hem de, prognozun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve şiddeti arttıkça BNP düzeylerindeki yükselme de artmaktadır. Sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede oldukça duyarlı olan serum BNP düzeyinin, yaşlılarda gençlere oranla daha anlamlı fazla bulunması da yaş ile birlikte artan sol ventrikül disfonksiyonuna bağlıdır⁷⁰⁻⁷¹. Serum BNP düzeyi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır. Sol ventrikül yükü tedavi ile azaltıldığında, duvar gerilimi de azalır ve bunun sonucunda da serum BNP düzeyleri düşer^{63,72,73}. Sadece sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen konjestif kalp yetmezliğinde değil, diyastolik kalp yetersizliklerinde ve sağ ventrikül disfonksiyonlarında da BNP ölçülerek tanı koymakta yararlanılabilir. Yapılan çalışmalarda, sağ kalp yetersizliklerinde, sol kalp yetmezliği ile

kıyaslandığında daha düşük düzeylerde BNP yükselmesi tespit edilmişken kalp yetersizliği dekompanse olanlarda BNP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Özellikle ekokardiyografinin mevcut olmadığı yerlerde BNP kullanımı kalp yetersizliğini ortaya koymakta yararlı olabilir. Yine diğer nefes darlığı yapabilecek etkenlerin ayırıcı tanısında klinisyene fikir vermede faydalı olabilir⁷⁴. Kalp yetersizliğinin henüz başlangıç aşamalarında semptomlar gelişmemişken BNP düzeylerinde meydana gelen artış, erken tanıda kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çünkü asemptomatik bireylerde renin–anjiyotensin–aldosteron sistem aktivasyonu olmadan, natriüretik peptid seviyesinin arttığı nörohumoral bir aktivasyon artışı olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Kalp yetmezliğinin şiddetine bağlı olarak plazmadaki natriüretik peptid seviyeleri normalin 30 katına kadar artış gösterebilmektedir. Bu peptidlerin tanı koymaktan ziyade daha çok prognozu belirlemede kıymetli oldukları bilinmektedir^{74,76}. BNP'nin kolay çalışılabilir olması, hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi, diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlı olmasının diğer başka nedenleridir⁷⁷. Kalp yetersizliği ile BNP arasında anlamlı ilişki olduğundan Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları BNP ölçümünün kalp yetersizliği tanısında değerli bir gösterge olacağını ifade etmiştir. Yine Amerikan Kalp Cemiyeti de kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde BNP düzeylerinin incelenmesini önermektedir^{71,78,79}.

Kapak Hastalıkları

Asemptomatik aort darlığında operasyon zamanı tam olarak belirlenememiş olmasına rağmen, semptomları olan ileri derece aort darlıklı hastalarda operasyon gerekliliği konusunda fikir birliği mevcuttur⁸⁰. Semptomları olan ve olmayan aort stenozlu hastaların her ne kadar klinik sonuçları farklı olmasına rağmen, hemodinamik ve ekokardiyografik parametreler açısından oldukça benzerlikler bulunur⁸¹. Aort darlıklı hastalarda ilk bulgular halsizlik ve nefes darlığı olup, bu semptomlar non spesifiktir ve klinisyenin tanı koymasını zorlaştırabilir. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra hızlı ve ilerleyici klinik bozulma meydana gelir. Bu dönemde ölüm riski arttığından erken dönemde tanı koymak önemlidir^{82,83}. Aort darlığı olan hastalarda serum BNP düzeylerinin transvalvüler gradyent ve sol ventrikül diyastol sonu duvar stresi ile korele olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise hastalık ciddiyetinin ve semptomlarının artması ile BNP düzeylerinde artış

olduğu saptanırken semptomları olmayan hastalarda ise artışa rastlanılmamıştır⁸³⁻⁸⁷. Asemptomatik ve düşük BNP düzeylerine sahip hastalar, BNP düzeyleri yüksek asemptomatik hastalar ile kıyaslanmış ve sonuç olarak ilk grupta, semptomlarının ortaya çıkması ve dolayısıyla cerrahi gereklilik nadir bir durum olarak saptanmıştır. Bu bağlamda nörohormonal belirteçler, asemptomatik hastalarda takip açısından ve daha da önemlisi cerrahi zamanlamayı tayin etmekte önemli olabilirler^{85,87}.

Koroner Arter Hastalığı

Kreatinin kinaz (CK), kreatinin kinaz-myokardiyal band (CK-MB) fraksiyonu, laktat dehidrogenaz ve troponinler gibi biyokimyasal belirleyiciler, koroner arter hastalığında iskemik hasarı ortaya koymak için kullanılmaktadır. Bunlar hasar görmüş hücrelerden salınmaktadırlar. BNP ise sadece ölmüş kas hücrelerinden değil, ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu canlı kas hücrelerinden salınmaktadır. Bu özelliğinden dolayı, koroner arter hastalığında iskeminin ciddiyetini daha doğru gösterebileceği varsayılmıştır⁵⁶. BNP'nin, koroner arter hastalığında prognoz üzerine olan etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir tanesinde, unstabil anjina pektorisli hastalarda BNP düzeylerinin, stabil anjina pektorisli ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır⁸⁸. Sırasıyla Jernberg T ve arkadaşları ile James SK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da BNP'nin akut koroner sendromda önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir^{89,90}. Bir başka çalışmada Omland T ve arkadaşları erken dönemde görülen BNP yüksekliğinin, akut koroner sendromda kısa ve uzun dönemde mortaliteyi arttırdığını ifade etmişlerdir⁹¹. Öte yandan Bassan R ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada non-ST elevasyonlu akut myokard enfarktüsü (AMI) geçirmiş 72 hastada başvuru anındaki ortalama BNP değerlerinin unstabil anjina pektorisli ve non akut koroner sendromlu hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca AMI için başvuru anındaki BNP değerlerinin duyarlılığını hem CK-MB hem de troponin I'dan yüksek, özgüllüğünü de % 68.9 olarak saptamışlardır. Bu üç belirtecin aynı anda kullanımının sensitiviteyi %87.3'e ve negatif prediktif değeri ise %97.3'e taşıdığını ifade etmişlerdir. Sonuç olarak da BNP kullanımının standart kardiyak belirteçlere eklenmesinin acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve ST elevasyonu olmayan hastalarda, özellikle de başvuru CK-MB ve troponin değerleri non diagnostikse faydalı

olabileceğini ifade etmişlerdir⁹². Ayrıca başka bir çalışmada, AMI nedeni ile yatırılan hastalarda saptanan BNP yüksekliğinin kontrol grubuna göre erken dönemde mortalite artışıyla birlikte olduğu ve hastane içi kalp yetersizliği ile ani kardiyak ölüm sıklığının bu grupta daha yüksek olduğu ifade edilmiştir⁹³. Bir başka çalışma ise instabil angina pectoriste ilk 3 saatte tespit edilmiş olan BNP yüksekliğinin kısa dönemde artmış mortaliteye neden olduğunu göstermiştir. Akut koroner sendromda serum BNP düzeylerindeki erken artışın, miyokard nekrozundan çok iskemiye maruz kalmış miyokard doku genişliği ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Bu bağlamda akut koroner sendrom öntanısı ile başvuran hastalar için bu gerçek, risk sınıflaması yapılırken göz önüne alınmalıdır⁹⁴.

BNP ile Akciğer Patolojiler Arasındaki ilişki

BNP seviyeleri sol kalp yetmezliğinin yanı sıra sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olan primer pulmoner hipertansiyon, KOAH, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, soldan sağa santlı kalp hastalıklarında da artmaktadır. Sağ kalp yetmezliğindeki BNP artışının, sol kalp yetmezliğine göre daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir^{6,7}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmamıza Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı (B.D) polikliniğine başvuran herhangi bir kalp veya sistemik hastalığı olmayan yeni tanı almış toplam 35 primer aşikar hipotiroidili hasta dahil edildi. Otuz beş sağlıklı gönüllü kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. Bu prospektif vaka kontrollü çalışmamızda interseks varyasyonlarını engellemek için çalışmaya sadece kadın bireyler alındı.

Dışlama Kriterleri

BNP düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanan veya yine bu düzeyleri etkileyebilecek kronik hastalığı olan bireyler çalışma dışında tutuldular.

Yapılan Çalışmalar

Bütün hasta ve kontrol grubu bireylerin fizik muayeneleri yapıldı. BNP düzeylerini etkileyebilecek kalp hastalıkları açısından hastalar sadece fizik muayene ile değerlendirilmedi, aynı zamanda ekokardiyografileri çekilerek olası kardiyak patolojiler dışlandı. Hipotiroidili hastalardan ilk tanı sırasında BNP

düzeylerini değerlendirmek üzere kan örnekleri alındı ve bundan sonra tedavileri başlandı. Ötiroidi sağlanıncaya kadar hastalar düzenli olarak ortalama 4 haftada bir kontrollere çağrıldılar. Ötiroidi sağlandıktan sonra tekrar BNP düzeyleri ölçümü için örnek alındı. Ötiroidi; hem T₄ hem de TSH değerlerinin normal aralığa dönmesi olarak kabul edildi. Daha sonraki takipleri için de hastalara bilgi verildi ve hastaların kalıcı takip ve tedavilerine devam edildi. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin de BNP düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Hastaların hematolojik, biyokimyasal testler ve BNP düzey ölçümleri için kan örnekleri gece (12 saatlik) açlığı takip eden sabah, saat 08:00-09:00 arasında alındı. Alınan kan örnekleri 1500 rpm de 7 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar – 20 °C' de saklandı.

Biyokimyasal Çalışmalar

Çalışma günü serumların oda ısısına gelmesi beklendi ve Modular Analytics E170 cihazında (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) aynı firmanın NT-proBNP II (Lot No: 159746-03), TSH (Lot No: 161206), ST₄ (Lot No: 160332), ST₃ (Lot No: 160517) kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Kullanılan yöntem göre sırasıyla BNP, TSH, ST₄ ve ST₃ için yöntem aralıkları: (5-35000 pg/ml), (0,005-100 µIU/ml), (0.3- 100 pmol/L) ve (0.26-32.55 pmol/L) olarak tespit edildi.

Değerlendirme

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 ticari istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini kıyaslamak için Paired T –Test ve Wilcoxon Signed Rank testleri uygulandı. Kontrol grubu ile hipotiroidili hasta grubun tedavi öncesi BNP değerlerini kıyaslamak için Student T Test ve Mann-Whitey U testleri kullanıldı. Hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BNP düzeyleri arasındaki ilişki ise Spearman Rho testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Temel Klinik Özellikler

Hasta grubun yaş ortalaması 44,82±10,32 iken kontrol grubunun 44,31±10,40 olup aralarında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Laboratuar Bulguları

Hipotiroidili hasta grubu ile kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırması ve aralarındaki istatistiksel ilişki tablo 4'te gösterildi. Tedavi öncesi hasta grubunun TSH, ST₄, ST₃ değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede farklı olduğu tespit edildi (p<0,001). Bununla birlikte hasta grubunun ve kontrol grubunun BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05)

Tablo 4: Tedavi öncesi hipotiroidili hasta grubun ve kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılması				
	Grup	N	ortalama	p
TSH	Çalışma	35	13,39±7,48	<0,001
	Kontrol	35	1,90±0,94	
ST₄	Çalışma	35	9,87±1,28	<0,001
	Kontrol	35	15,67±1,84	
ST₃	Çalışma	35	4,20±0,65	<0,001
	Kontrol	35	4,83±0,47	
NT-proBNP	Çalışma	35	37,96±24,56	>0,05
	Kontrol	35	39,94±16,31	

Kısaltmalar: TSH: Tiroid Stimulan Hormon, ST₄:Serbest Tiroksin, ST₃:Serbest triiyodotironin, BNP: Beyin Natriüretik Peptid.

Hipotiroidili grubun tedavi öncesi ve sonrası TSH, ST₄, ST₃, ve BNP değerleri tablo 5'te gösterildi. ST₄, ST₃ değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede yükselirken (p<0,001), TSH değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001). Tedavi sonrası ve öncesindeki BNP değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0,05)

Tablo 5: Hipotiroidili hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.				
		ortalama	N	p
1	TSH-TÖ	13,39±7,48	35	<0,001
	TSH-TS	2,01±1,10	35	
2	ST ₄ -TÖ	9,87±1,28	35	<0,001
	ST ₄ -TS	16,04±2,53	35	
3	ST ₃ -TÖ	4,20±0,65	35	<0,001
	ST ₃ -TS	4,63±0,57	35	
4	NTproBNP-TÖ	37,96±24,56	35	>0,05
	NTproBNP-TS	46,94±35,10	35	

Kısaltmalar:TSH:Tiroid Stimulan Hormon, ST₄:Serbest Tiroksin, ST₃:Serbest triiyodotironin BNP:Beyin Natriüretik Peptid, TÖ; Tedavi Öncesi, TS; Tedavi Sonrası

Korelasyon Bulguları

Tiroid hormon testleri ve NT-proBNP arasındaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası korelasyon değerleri tablo 6'da gösterildi. TSH için BNP ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında negatif bir korelasyon mevcuttu. ST₄ açısından tedavi öncesinde zayıf bir pozitif korelasyon varken tedavi sonrasında ise zayıf bir negatif korelasyon vardı. ST₃ için ise hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen her üç parametre içinde ne tedavi öncesi ne de tedavi sonrası p değeri açısından anlamlı bir fark mevcuttu.

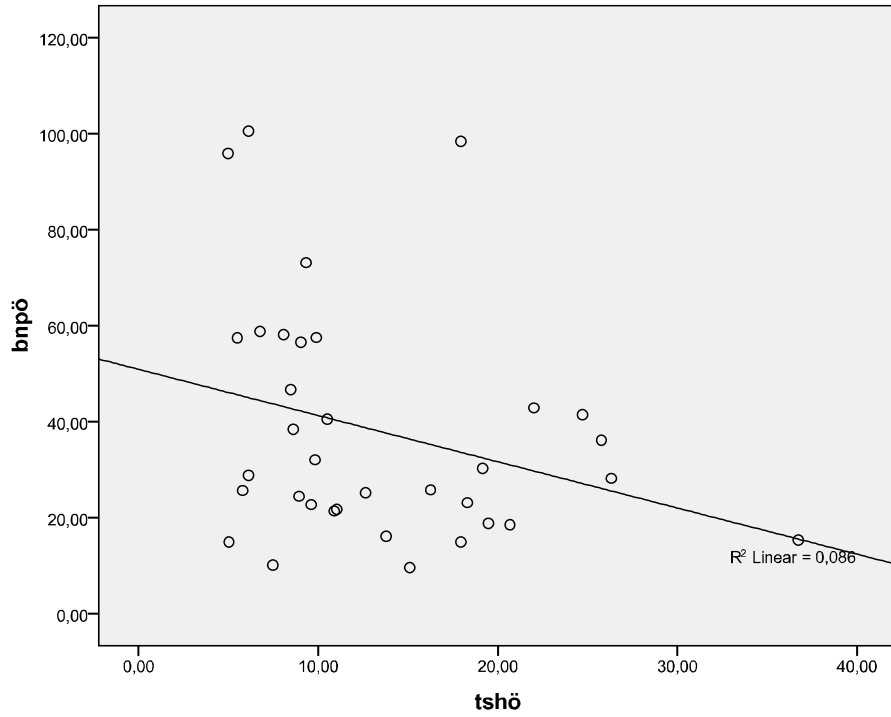
Tablo 6: Tiroid hormon testleri ve BNP arasındaki tedavi öncesi ve sonrası korelasyon değerleri

DEĞİŞKENLER	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	P	r	P	r
TSH	0,082	-0,298	0,396	-0,148
ST ₄	0,517	0,113	0,701	-0,067
ST ₃	0,167	0,239	0,297	0,181

Tedavi öncesi ve sonrasına ait korelasyon grafikleri ve bunların açıklamaları aşağıda sırasıyla verilmiştir.

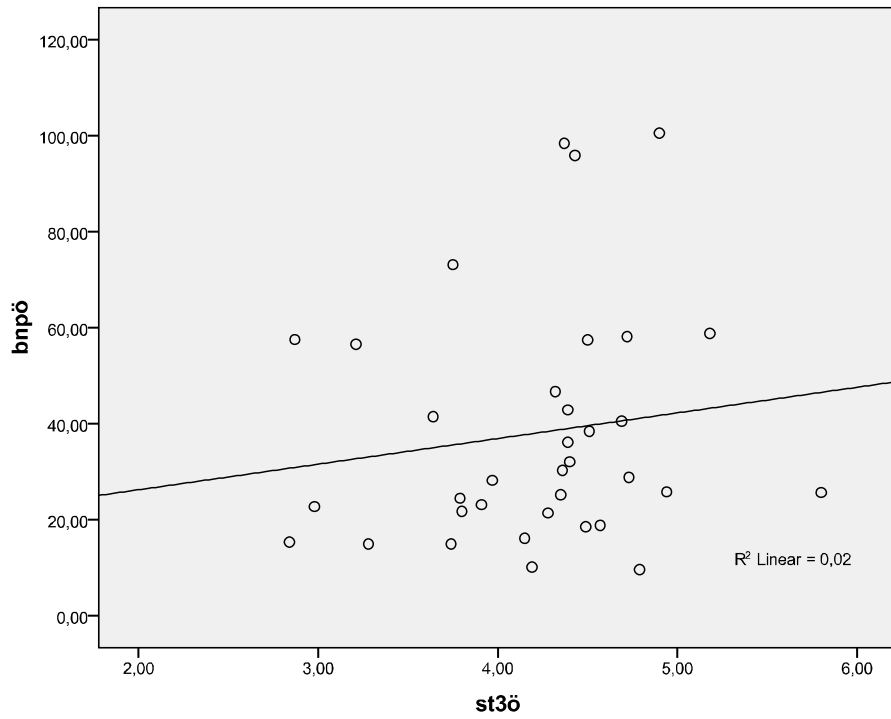
Tedavi öncesi TSH ve NT-proBNP değerleri arasındaki korelasyon grafik 1'de gösterildi. Tedavi öncesi TSH ve NT-proBNP değerleri arasında, negatif yönlü, zayıf doğrusallıkta ve istatistiksel olarak önemli olmayan ($p < 0,05$) bir korelasyon bulunmaktadır. Bu iki değişkenden herhangi birine ait gözlem değerlerinde meydana gelen değişimin %8 lik bir kısmı diğer değişkene ait gözlem değerleri tarafından açıklanabilmektedir ($R^2 = 0,086$).

Grafik 1: Tedavi öncesi TSH ve NT-proBNP değerlerinin korelasyon grafiği



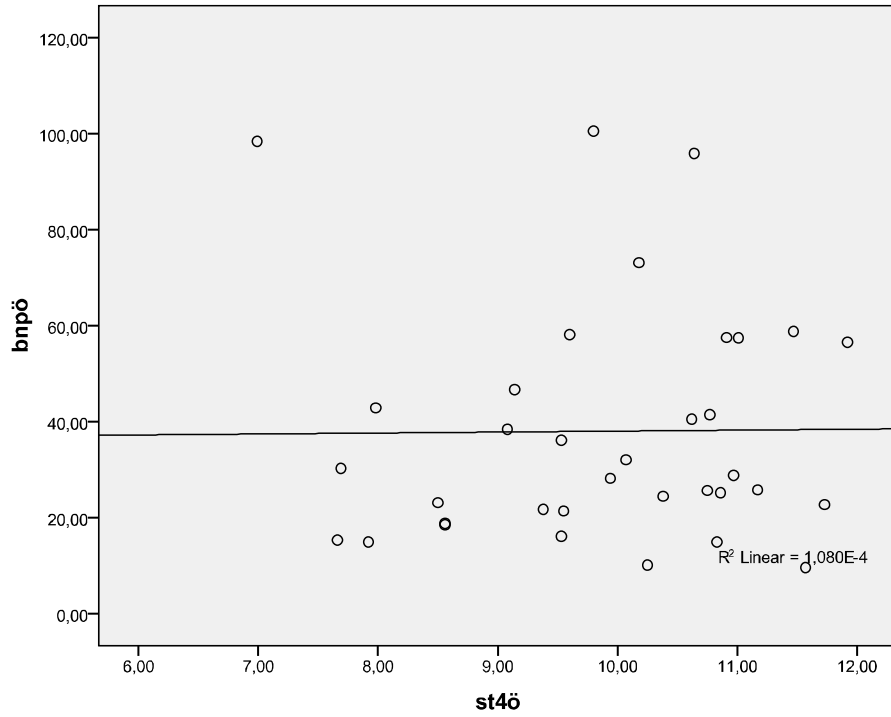
Tedavi öncesi NT-proBNP ve ST₄ değerleri arasındaki korelasyon grafik 2'de gösterildi. Tedavi öncesi NT-proBNP ve ST₄ değerleri arasında, pozitif yönlü, zayıf doğrusallıkta ve istatistik önemli olmayan ($p>0,05$) bir korelasyon bulunmaktadır. Bu iki değişkenden herhangi birine ait gözlem değerlerinde meydana gelen değişimin %2'lik bir kısmı diğer değişkene ait gözlem değerleri tarafından açıklanabilmektedir ($R^2 = 0,02$).

Grafik 2: NT-proBNP ve ST₄ değerlerinin tedavi öncesine ait korelasyon grafiği



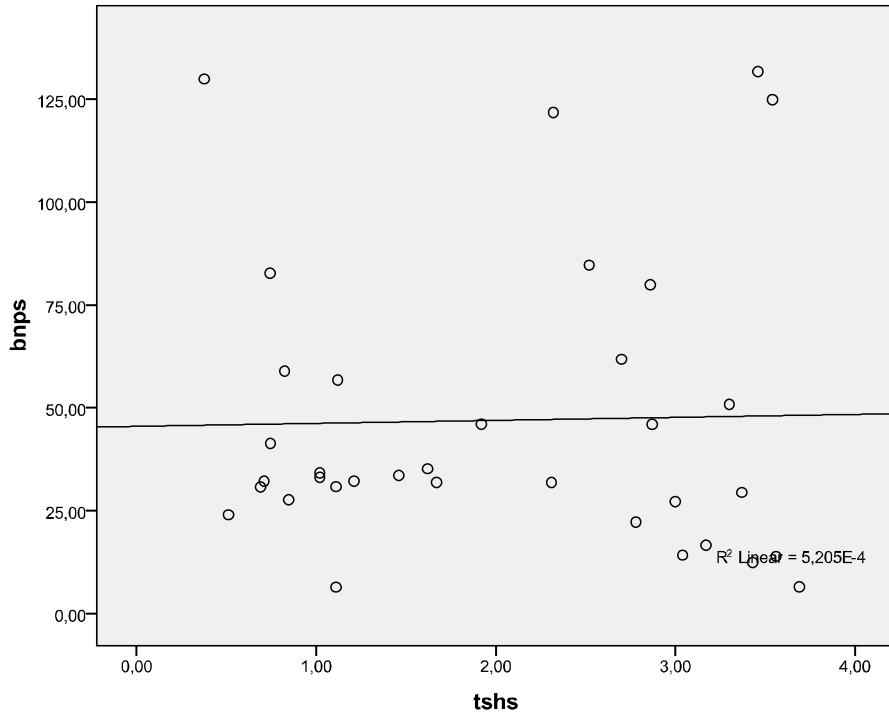
Tedavi öncesi NT-proBNP ve ST₃ değerleri arasındaki korelasyon grafik 3'te gösterildi. Tedavi öncesi NT-proBNP ve ST₃ değerleri arasında, herhangi bir doğrusal ilişki bulunmamaktadır. İki değişkene ait gözlem değerlerinde meydana gelen değişim birbirinden bağımsız olduğundan, bir değişkende meydana gelen değişim diğerinde meydana gelen değişimle açıklanamamaktadır ($R^2 = 0,000$).

Grafik 3: NT-proBNP ve ST₃ değerlerinin tedavi öncesine ait korelasyon grafiği



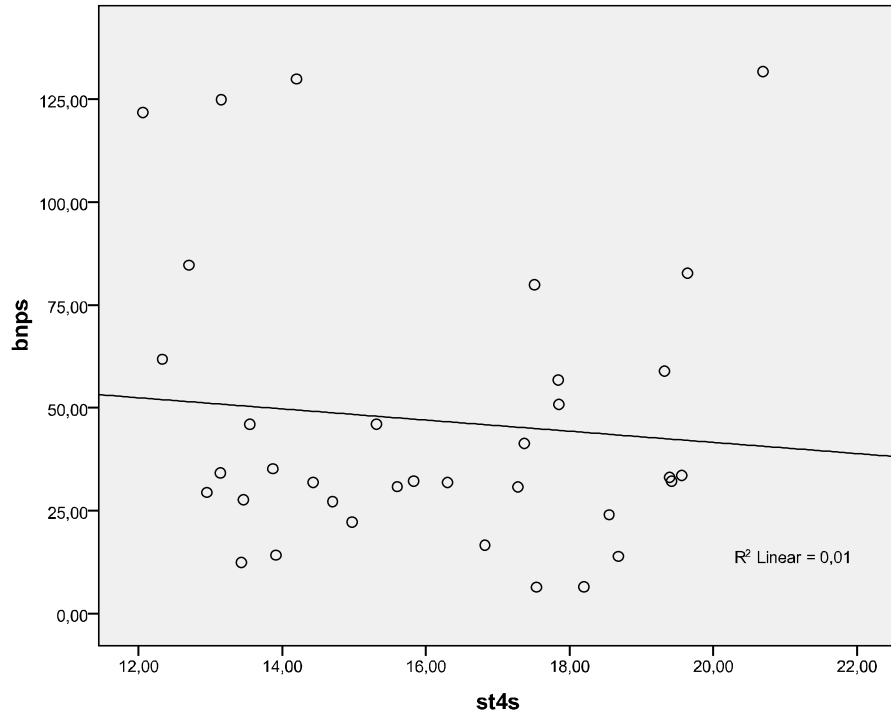
Tedavi sonrası NT-proBNP ve TSH değerleri arasındaki korelasyon grafik 4'te gösterildi. Tedavi sonrası NT-proBNP ve TSH değerleri arasında, herhangi bir doğrusal ilişki bulunmamaktadır. İki değişkene ait gözlem değerlerinde meydana gelen değişim birbirinden bağımsızdır ve bir değişkende meydana gelen değişim diğerinde meydana gelen değişimle açıklanamamaktadır ($R^2 = 0,000$).

Grafik 4: NT-proBNP ve TSH değerlerinin tedavi sonrasına ait korelasyon grafiği



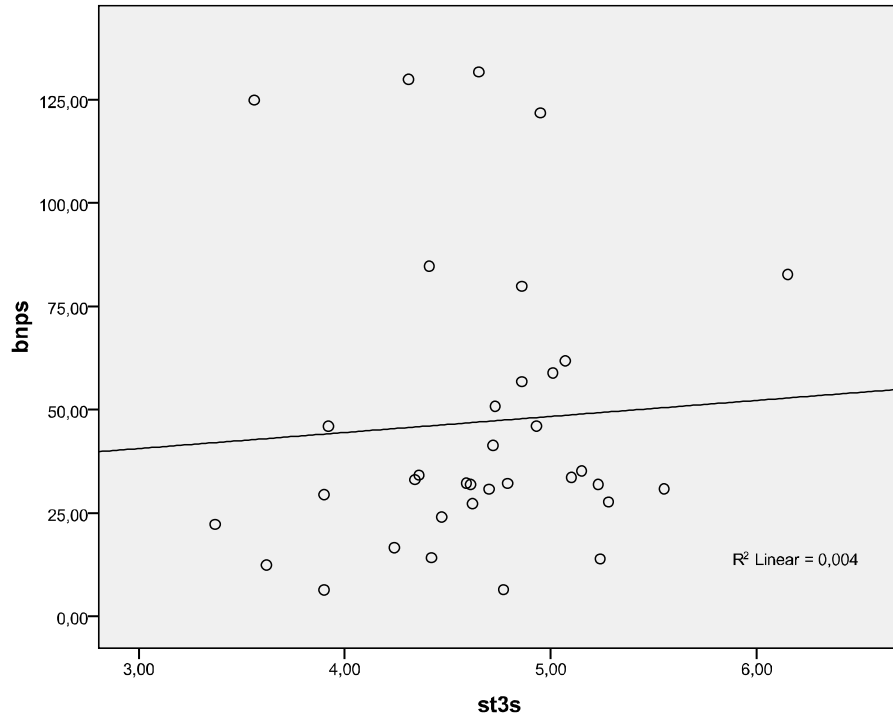
Tedavi sonrası NT-proBNP ve ST₄ değerleri arasındaki korelasyon grafik 5'te gösterildi. Tedavi sonrası NT-proBNP ve ST₄ değerleri arasında, negatif yönlü, zayıf doğrusallıkta ve istatistiksel olarak önemli olmayan ($p>0,05$) bir korelasyon bulunmaktadır. Bu iki değişkenden herhangi birine ait gözlem değerlerinde meydana gelen değişimin %1'lik bir kısmı diğer değişkene ait gözlem değerleri tarafından açıklanabilmektedir ($R^2 = 0,01$).

Grafik 5: NT-proBNP ve ST₄ değerlerinin tedavi sonrasına ait korelasyon grafiği



Tedavi sonrası NT-proBNP ve ST₃ değerleri arasındaki korelasyon grafiği grafik 6'da gösterildi. Tedavi sonrası NT-proBNP ve ST₃ değerleri arasında, herhangi bir doğrusal ilişki bulunmamaktadır. İki değişkene ait gözlem değerlerinde meydana gelen birlikte değişim birbirinden bağımsız olduğundan, bir değişkende meydana gelen değişim diğerinde meydana gelen değişimin ancak %0,04 lk bir kısmını aklamaktadır ($R^2 = 0,004$).

Grafik 6: NT-proBNP ve ST₃ değerlerinin tedavi sonrasına ait korelasyon grafiği



TARTIŞMA

Literatürde, tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerden BNP düzeylerinin etkilediğini belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında tirotoksikozlu bireylerin BNP durumu incelenmiş ve değişiklikler ile ilgili çeşitli hipotezler ve kanıtlar gösterilmişken, hipotiroidili bireyler ile ilgili daha az veri bulunmaktadır. Son zamanlarda, serum BNP düzeyinin eşlik eden kardiyak patolojilerden bağımsız olarak tiroid hormon düzeyi değişikliklerinden etkilendiğini öne süren sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur⁹⁻¹⁴. Biz de bu bilgilerden yola çıkarak hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D. polikliniğine başvuran, yeni tanı almış aşikar hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası BNP durumunu irdeleyen bir çalışma yaptık ve sonuçlarını tirotoksikozlu ve hipotiroidili hastaların BNP durumlarını değerlendiren diğer bazı çalışmalarla kıyasladık.

Bu çalışmaların ilkinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinden Derun Taner Ertuğrul ve arkadaşları, 18 aşikar/47 subklinik hipertiroidili hastanın ve 13 aşikar/39 subklinik hipotiroidili hastanın durumunu kesitsel bir çalışmada, 33 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile kıyaslayıp değerlendirmişlerdir. Bütün hasta ve kontrol grubu bireylerin detaylı medikal kayıtları ve fiziksel muayenelerinin yapıldığı bu çalışmanın dışlanma kriterleri olarak gebelik, laktasyon, böbrek ve karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, inme, iskemik kalp hastalıkları, depresyon/şizofreni gibi spesifik nörolojik ve psikiatrik hastalıklar, maligniteler, alkol-madde bağımlılığı ve son 6 ayda çalışma parametrelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda hipertiroidi olguların BNP düzeylerinin ötiroid kontrollere göre 5 kattan daha fazla arttığı gösterilmiştir ($p<0,01$). Subklinik hipertiroidili vakalarda ise BNP değerleri yine yüksek saptanmıştır. ($p<0,05$). Hipotiroidili bireyler incelendiğinde; subklinik hipotiroidili bireylerin BNP düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında fark saptanamazken, aşikar hipotiroidililerde ise BNP değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Araştırmacılar, her ne kadar tiroiyodotironin rat ventriküllerinde BNP gen transkripsiyonunu ve amplifikasyonunu arttırdığını ifade eden çalışmalar olduğunu belirtseler ve yine T_3 ve T_4 'ün rat atrial ve ventriküler myosit kültüründe BNP salınımı arttırdığını ifade etseler de kendi çalışmaları için buldukları sonuçlardan hangi mekanizmanın sorumlu olduğunu tam bilemediklerini ifade etmişlerdir¹². Sorumlu mekanizmaların ortaya

konamamasında, bu çalışmaya ait çeşitli zayıflıklar ve kısıtlamalar rol alıyor olabilir. Şöyle ki, bu çalışmada hastaların kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilmesi sadece “klinik” olarak yapılmış yani öznel olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda her ne kadar hiçbir hastada herhangi bir klinik belirti ve bulgu saptanmasa da kalbin ultrastürüktürel bir değerlendirilmesi yapılmamış olduğundan klinik olarak aşikar olmayan fakat var olan bir diyastolik fonksiyon bozukluğu tam olarak ekarte edilemez. Tiroid fonksiyon bozukluğu gelişmeden önceki BNP düzeyleri bilinmeyen bu hastalarda olası bir diyastolik fonksiyon bozukluğuna hipertiroidinin eşlik etmeye başlaması bu diyastolik disfonksiyonu daha da arttırmış ve BNP düzeylerinin artmasına neden olmuş olabilir.

Başka bir çalışma da ise Schultz ve arkadaşları herhangi bir kalp rahatsızlığı olmayan 17 aşikar / 21 subklinik hipotiroidili ve 13 aşikar / 6 subklinik hipertiroidili hastada NT-proBNP durumunu incelemiştir. Çalışmalarına bilinen bir kalp rahatsızlığı ve/veya dispnesi olan hastaları dahil etmemişler ve bu bağlamda tüm hastaların kardiyak muayenelerini yaparken elektrokardiyografi (EKG)'lerini de temin etmişlerdir. Ayrıca hastaların hiçbirisinin kalp fonksiyonlarını etkileyebilecek bir ilaç almadıklarından emin olmuşlardır. NT-proBNP düzeylerinin hipertiroidili vakalarda, hipotiroidili vakalarla kıyaslandığında 4 kattan daha fazla yüksek saptandığını bulmuşlardır [Hipertiroidili vakalarda BNP nin ortalama değeri 30 pmol/l iken hipotiroidili hastalarda bu değer 7 pmol/l bulunmuştur, ($p < 0,001$). Tedavi sonrasında ise hipotiroid grupta BNP düzeylerinde yükselme saptanırken, hipertiroidili grupta ise azalma saptanmıştır. Bu bulgu ve sonuçlarını açıklarken birkaç hipotez ortaya koymuşlardır. Bu hipotezlerden kendilerine göre kanıt en yakın olanını şu şekilde izah etmişlerdir: Tiroid hormonları direk etki ile BNP ve NT-pro- BNP nin ekspresyonu ve salınımına pozitif olarak etki etmektedirler veya tiroid hormonlarının etkisiyle kalpte meydana gelen ve kliniğe yansımayan fonksiyonel ve/veya yapısal değişiklikler bu artışın sorumlusu olabilirler¹³. Bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı ve zayıf yönü olarak kontrol grubunun olmaması sayılabilir. Değişik tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar kendi aralarında kıyaslanmış ve tedavi ile meydana gelen değişiklikler belirtilmiştir ancak bir önce bahsedilen çalışmadan farklı olarak, ne tedavi öncesi ne de tedavi sonrası değerlerin kontrol grubu kıyaslanması yapılmamıştır. Bu da

meydana gelen bu değişikliklerin etkisinin yorumlanmasında zayıflığa yol açmaktadır.

İsviçre'den yapılan başka bir vaka-plasebo kontrollü, çift-kör çalışmada da toplam 161 kadın hastanın pro-A-tip ve NT-pro BNP düzeylerinin durumu değişik tiroid fonksiyonlarında incelenmiştir. Bu hastaların 35'i aşikar, 63'ü subklinik hipotiroidli hastalardan oluşmaktayken, sırasıyla 10 aşikar ve 14 de subklinik hipertiroidili birey çalışmaya dahil edilmişti. Geriye kalan 40 kişi ise ötiroid kontrol grubunu oluşturmuştur. Interseks varyasyonları ekarte etmek için çalışmaya sadece kadınlar alınırken dışlanma kriterleri klinik kardiyovasküler hastalığı olanlar, pitüiter/hipotalamik bozukluğu bulunanlar, non-tiroidal hastalığı olanlar ve çalışmaya düşük kompliyansı olan hastalar olarak belirlenmiştir. Hipertiroid hastaların, hipotiroid ve ötiroid hastalara göre NT-pro BNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aşikar hipertiroidili grupta ortalama NT-pro BNP değeri 204 ng/L iken, sırasıyla aşikar hipotiroid ve ötiroid grupta bu değerler 67 ve 78 ng/L olarak saptanmıştır. İsviçreli araştırmacıların diğer bir bulgusu ise, natriüretik peptid seviyelerinin subklinik ve aşikar hipotiroidizmde, ötiroid grupla kıyaslandığında değişmediği şeklindeydi. Bu üç grubun ortalama NT-pro BNP düzeyleri sırasıyla 78, 67 ve 71 ng/L idi. Ayrıca L-tiroksinin tedavisinin subklinik hipotiroidizmde natriüretik peptidler üzerine etkili olmadığını tespit ettiler. Bu araştırmacılar hipertiroidili hastalarda saptadıkları pro BNP düzey yüksekliğini daha önceki bazı deneysel çalışmalarda saptanmış olan tiroid hormonunun BNP için sellüler mesenger ribonükleik asit (mRNA) sentezini arttırdığı gerçeğine dayandırmışlardır. Subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi ile tiroid fonksiyon testlerindeki düzelmeye rağmen, buldukları BNP düzeyinin hipotiroididen etkilenmediği gerçeğinin ise bazı başka çalışmalarla çelişmesini daha küçük hasta grubuna sahip olmalarına, bazı hastalara suboptimal tedavi verilmesine ve çalışma başlamadan önce "güç hesaplaması" yapmamalarına bağlamışlardır⁹⁵.

Alireza Manuchehri ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, NT-pro BNP konsantrasyonları üzerine tiroid disfonksiyonun etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmalarına, 17 hipotiroid ve 21 hipertiroid hastayı dahil edip hastaların tanı anında ve takiplerinde kalp yetmezliği açısından değerlendirmelerini yapmışlar ve kalp yetmezliğinin olmadığını doğrulamışlardır. Hastaların NT-pro BNP düzeylerini hem başlangıçta hem de ötiroidi sağlandıktan sonra ölçmüşlerdir.

Manuchehri ve ark. hipotiroid ile hipertiroid grup arasında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında NT-pro BNP düzeyleri açısından herhangi bir istatistiksel fark saptamamışlardır (p değerlerini her iki durum içinde $p>0,05$ olarak bulmuşlardır). Hipotiroid hastaların tedavi öncesi ve sonrası NT –pro BNP düzeylerini incelediklerinde; tedavi ile NT-pro BNP düzeylerinde yükselme saptamış ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hipertiroidili grupta ise NT-pro BNP düzeylerinde tedavi ile marjinal bir düşüş meydana geldiğini ifade etmişlerdir ($p<0,05$). Manuchehri ve ekibi hipotiroidili hastalarda buldukları sonucu açıklarken şu noktanın altını çizmişlerdir: Hipotiroidili hastaların oksijen tüketimini inceleyen pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) çalışmaları, miyokardiyal etkinliğin normal kişilere göre azaldığını ifade etmektedir. Ayrıca hipotiroidili hastalarda sistemik vasküler dirençteki artış ile birlikte diyastolik dolum ve boşalımdaki yavaşlamaya bağlı olarak yüksek kalp yetmezliği insidansını öngörülebilir. Fakat öte yandan ilginç olarak, hipotiroidi ile ilişkili diğer hemodinamik değişiklikler (kan hacminde ve renin düzeyinde azalma gibi) yukarıda bahsedilen bu etkileri gölgeleyebilir ve genel pratikte kalp yetmezliğinin nadir görülebilmesine neden olabilir. Dolayısıyla bu durum hipotiroid hastalarda BNP düzeyindeki değişimin meydana gelebilecek olası bir kardiyak patolojiden ziyade metabolik aracılı bir etki ile oluştuğunu düşündürmektedir ama bu metabolik aracılı etkinin tam olarak nasıl olduğu bilinmemektedir.⁹⁶

Başka bir çalışmada yine hiper ve hipotiroidi durumlarında serum NT-pro BNP düzeyleri Bilgin Özmen ve arkadaşlarınca değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarında Özmen ve arkadaşları 21 hipertiroid ve 24 hipotiroid hastanın serum NT-pro BNP değerlerini değerlendirip, 20 sağlıklı kontrol ile kıyaslamışlardır. Çalışmalarının sonucunda NT-pro BNP düzeylerinin hipertiroid ile hipotiroid grup arasında ve hipertiroid ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan hipotiroid grup ile kontrol grubu arasında NT-pro BNP düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığını ifade etmişlerdir. Serum NT-pro BNP düzeylerini hipertiroid hastalarda hem hipotiroid hem de ötiroid bireylerden yaklaşık 4-5 kat fazla bulunmuştur. Bu durumu açıklarken de hipertiroid hastalardaki artmış kalp hızının kalp duvar gerilimini arttırdığını ve bunun da BNP nin artmasına neden olduğunu ifade etmişlerdir⁹⁷.

Diyarbakır'dan Şenay Arıkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya ise 36 hipertiroid, 25 hipotiroid ve 34 ötiroid birey alınmış ve bu bireylerin serum NT-pro BNP düzeyleri çalışılmıştır. EKO sonucunda ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55'in altında olan bireyleri çalışma dışında tutmuşlardır. Hipertiroid hastaların ortalama serum NT-pro BNP düzeyleri hem kontrol grubundan hem de hipotiroid gruptan daha yüksek tespit edilmiş ve aradaki farkı da istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (p değerleri sırasıyla 0,002 ve 0,003). Bu çalışmada da hipotiroid grubun ortalama serum BNP düzeyleri kontrol bireylerden farklı bulunmamıştır. Bu durumu açıklarken kalp yetmezliğinden bağımsız olarak hipertiroidide serum NT-Pro BNP düzeylerinin arttığını ifade etmişlerdir ve bunu da hipertiroidin meydana getirdiği fakat EKO ile saptanamayan ultrastürüktürel değişikliklere bağlamışlardır. Ayrıca tiroid hormonlarında meydana gelen artışın, azalmaya oranla BNP üzerinde daha baskın etkiye sahip olduklarını ifade etmişlerdir⁹⁸.

Tartışma kısmında belirtilen çalışmalar incelendiğinde, genel olarak hipertiroidi durumunda NT-pro BNP düzeylerinin arttığı ifade edilmiş ve bunun nedeni olarak değişik görüşler öne sürülmüştür ve bunlardan yazarların kendilerine göre en önemli ve en olası bulduklarından bahsedilmiştir. Bununla birlikte yukarıda bahsedilen bu çalışmaların tartışma bölümleri irdelendiğinde; hipertiroidide BNP düzeylerinin yüksekliğini açıklayabilecek diğer olası fikirlere ve nedenlere de yer verildiği gözlemlenmiştir. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir: Hipertiroidili hastaların çoğunda periferik vasküler direnç azalmış ve kalp hızı artmıştır¹¹. Bu hastalarda artmış olan kalp hızı kardiyak gerilimi arttırarak NT-pro BNP sekresyonlarının artmasına sebep olabilmektedir¹³. Ayrıca hipertiroidili hastalardaki artmış kalp hızı, genişlemiş nabız basıncı ve artmış kardiyak output adrenerjik aktivite artışı durumuna benzemektedir⁹⁹. Tiroid fonksiyon değişikliklerinde beta adrenerjik reseptör fonksiyonlarının değiştiğini gösteren çalışmaları da göz önüne alındığında^{100,101}, BNP mRNA'nın beta adrenerjik aktivasyonla salınımının uyarıldığı söylenebilir¹⁰². Hipertiroidi de norepinefrin üretimi ve plazma seviyeleri azalırken, kalp kasındaki spesifik beta adrenerjik reseptörler upregüle olmaktadır¹¹. Bu değişikliklerin net etkisi olarak NT-pro BNP sekresyonunun uyarıldığı ve hipertiroidideki durumun bu şekilde izah edilebileceği ileri sürülmüştür. Bunun dışında ayrıca, hipertiroidin konvansiyonel

EKO ile saptanmayacak şekilde ventrikül miyositlerinde değişikliğe yol açarak BNP nin yükselmesine katkıda bulunduğunu ifade eden yayınlar da vardır¹⁰².

Kohno ve arkadaşları da rat ventrikül miyositlerinde T₄ ve T₃ ün doz bağımlı olarak BNP yi stimüle ettiğini bulmuşlardır⁹. Başka bir çalışmada ise, T₃ ün BNP mRNA ve BNP promoter aktivitesi artımına yol açarak rat ventrikül miyositlerinde protein sentezi ve boyut artışına yol açtığı gösterilmiştir¹⁰³.

Çalışmamızın konusu olan hipotiroidili hastalarda ise durum biraz daha farklı görünmektedir. Hipotiroidi durumunda BNP düzeylerinin incelendiği çalışmalarda değişik sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. Hatırlatmak gerekirse: bizim çalışmamızda tedavi öncesi BNP düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında ise BNP düzeylerinde artış meydana gelmesine rağmen bunun bir istatistiksel anlamı olmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlarımız Şenay Arıkan, Bilgin Özmen ve arkadaşlarının sonuçları ile paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmalarda da hipotiroid grup ile kontrol grubu arasında BNP düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. Öte yandan ise bizim çalışmamızda bulduğumuzun aksine Derun ve arkadaşları aşikar hipotiroidili grubu, kontrol grubu ile kıyasladıklarında BNP düzeyinin düşük olduğunu ve aradaki farkın da anlamlı bulunduğunu ifade etmişlerdir (p<0,05). Bunun sebebi Derun ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmaya dahil edilen aşikar hipotiroidili hasta sayısının bizim çalışmaya göre oldukça az sayıda olması olabilir. Bizim çalışmamız 35 hasta içerirken Derun ve ark. hasta sayısı ise 13 idi. İsviçre'den Christ Crain ve arkadaşları da bizim sonucumuzla uyumlu olacak şekilde, subklinik ve aşikar hipotiroidili bireylerin natriüretik peptid düzeylerinin ötiroid gruptan farklı olmadığını ifade etmişler ve ayrıca L-tiroksin tedavisinin subklinik hipotiroidili hastalarda natriüretik peptid düzeylerine etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir. Alireza M. Manuchehri ve arkadaşları da her ne kadar hipotioridili hastalarda tedavi ile BNP düzeylerinde yükselme saptasalar da çarpıcı bir şekilde ne tedavi önceleri ne de sonralarında her iki grup arasında (hipertiroid ve hipotiroid gruplar) BNP değerleri açısından fark bulamamışlardır.

Dikkat edilirse literatürde hipotiroidili olgularda değişik ve birbiriyle çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Sonuçların çelişkili olmasını açıklamak çok kolay görünmemektedir. En akla yatkın görüş NT-pro BNP nin biyolojik variabilitesine atıfta bulunmak olarak görünmektedir. Wu ve arkadaşları seri

olarak toplanan verilerin istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için, NT pro BNP düzeylerinde yaklaşık %90 gibi yüksek bir oranda değişimin meydana gelmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Zira stabil kalp yetmezliği olan hastalar da bile bireysel olarak biyolojik varyasyonun haftadan haftaya yaklaşık olarak % 30 oranında beklenildiğini ifade eden yazarlar vardır^{104,105}. Yani BNP düzeylerin haftadan haftaya hatta günden güne değişebilecek olma olasılığı hipotiroidi de elde edilen farklı sonuçları en azından kısmen açıklar görünmektedir.

Biz çalışmamızın sonucunda serum NT-proBNP düzeylerinin hipotiroidili bireylerde değişmediğini bulduk. Bilinen BNP yüksekliği yapacak hastalığı olmayan hipotiroidili bireylerde NT-proBNP düzeylerinin yüksek bulunması halinde klinisyenlerin bir kez daha hastayı değerlendirip, olası atlanmış öntanı-tanılarını tekrar gözden geçirmesi uygun olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanaatimizce bu değişik ve kendi aralarında çelişkili olabilecek farklı çalışmalara ait sonuçları açıklamak için sadece “biyolojik varyasyona” atıfta bulunmak yetersiz olacaktır. Bu konuyu aydınlatmak için daha ileri çalışmaların yapılması gereklidir. Özellikle de “biyolojik varyasyon” kavramını ortadan kaldıracak bir yöntem bulunması gerekli görünmektedir. Bizim çalışmamızın sonucuna göre, hipotiroidili hastaların BNP düzeyi, bu durumdan etkilenmediğinden ve ötiroidi ile BNP de sağlanan yükselme klinik olarak anlamlı olmadığından, biz BNP düzeyi değerlendirilirken hipotiroidi durumunun dikkate alınmasını gereksiz bulmaktayız.

Bu konu ile ilgili, daha geniş hasta gruplarının katılımının olduğu, daha uzun süreli çalışılmaların BNP'nin hipotiroidi hastalarındaki konumunun tam olarak belirlenmesinde ve daha fazla bilgi edinilmesinde yol göstereceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Arınç H, Gündüz H, Uyan C. Tiroid hormonu ve kardiyovasküler sistem. Türkiye Klinikleri J. Cardiovas. Sci 2006; 18: 138-142.
- 2- Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. Anadolu Kardiyol Dergisi 2005; 5: 305-311
- 3- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T and Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am. Heart J. 1998; 135: 825-832
- 4- Hammerer Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J. Head to head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. Clin. Chim. Acta 2001 Aug 20; 310 (2) : 193-197
- 5- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: The Framingham Heart study JAMA. 2002; 228 (10): 1252-1259
- 6- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(2): 202-209
- 7- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003; 107(20): 2545-7
- 8- Kervan F. Pulmoner Tromboembolinin ağırlığını belirlemede BNP nin rolü (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008
- 9- Kohno M, Horio T, Yasunari K et al. Stimulation of brain natriuretic peptide release from heart by thyroid hormone. Metabolism 1993; 42:1059-64
- 10-Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, et al. Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. Am J Med. 1987; 83: 648-652

- 11-Klein I, Ojama K. Thyroid Hormone and Cardiovascular system. N Engl J Med 2001;344:501-509
- 12-Ertuğrul DT, Gürsoy A, Şahin M, Ünal AD, Pamuk B, Berberoğlu Z, Aytürk S, Tütüncü NB, Demirağ NG Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. J Natl. Med. Assoc. 2008; 100(4): 401-405
- 13-Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N, Hildebrandt P. N-terminal type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states 2004 Jan; 60(1): 54-59
- 14-Kuge Y, Nozaki S, Otsuka H, Kitagawa A, Inoue T, Kuro R, Ito Y. BNP levels in two cases of hypothyroidism with cardiomegaly. Cardioangiology 2004;56(4): 445-450
- 15-Fauci AS, Kasper DL, Jameson JL, Hauser SL, Braunwald E, Longo DL, Harrison's Principles of Internal Medicine.16 th Edition. McGraw-Hill Comp. 2005; 2104-2127
- 16-Nunez EA, Gershon MD. Cytophysiology of thyroid parafollicular cells. Int. Rev. Cytol. 1978;52: 1-80.
- 17-İliçin G, Biberöglu K, Ünal S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları Cilt 2. Güneş Kitabevi 2003; 2167-80
- 18-Gardner David G, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. Ed. Aslan M. 2009 Güneş Tıp Kitabevleri 209-280
- 19-Alagöl MF. Tiroid Hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri 95-103, 121.
- 20-Koloğlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal&Nobel. 159-168, 240
- 21-Jameson JL WA, Tiroid bezi hastalıkları. 15.ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F.A., Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-2069
- 22-Dilmann W, Tiroid. 22 ed. Cecil Textbook of Medicine, ed. A. Goldman. 2006: Güneş Kitabevi. 1391-1394 & 1402-1406
- 23-Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev. 2001; 81(3):1097-1142

- 24-Jameson JL. Mechanism of thyroid hormone action. In: De Groot LJ, Jameson JL (Eds). *Endocrinology* 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2001 s 1327-1344
- 25-Lin KH, Lee HY, Shih CH, Yen CC, Chen SL, Yang RC, et al. Plasma protein regulation by thyroid hormone. *J Endocrinol* 2003; 179 (3): 367-77
- 26-Izumo S, Mahdavi V. Thyroid hormone receptor alpha isoforms generated by alternative splicing differentially activate myosin HC gene transcription. *Nature* 1998; 334 (6182): 439-542
- 27-Williams LT, Lefkowitz RJ, Watanabe AM, Hathaway DR, Besch HR Jr. Thyroid hormone regulation of beta adrenergic receptor number. *J. Biol Chem* 1977; 252 (8): 2787-9
- 28-Shafer RB, Prentis RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 1984; 86 (5): 852-5.
- 29-Irvine WI. The association atrophic gastritis with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 4: 351-77
- 30-Güldiken S. Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003.
- 31-Varga F, Moreno JM, Rodrigez-Gomez I, Wangenstein R, Osuna A, Alveres Guerra M, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (2): 197-212.
- 32-Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin. Endocrinol* 2003; 59 (2): 162-7
- 33-Diekman MJ, Anghelescu N, Endert E, Bakker O, Wiersinga WM. Changes in plasma low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein cholesterol in hypo and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphism in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1857-62
- 34-Peterson RE. The influence of thyroid on adrenal cortical function. *J Clin Invest* 1958; 37(5): 736-43

- 35-Groff TR, Shulkin BL, Utiger RD, Talbert LM. Amenorrhea-galactorrhea, hyperprolactinemia and suprasellar pituitary enlargement as presenting features of primary hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 86-89
- 36-Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998; 158 (3): 1423-8.
- 37-Constant EL, Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: A positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):3864-70.
- 38-Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anemia. *Biomed Pharmacother* 1986;40(9):326- 31
- 39-Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grissom RL, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patient with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958;37(4):502-10.
- 40-Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(5):1026-7.
- 41-Whybrow PC. Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE,Utiger RD (eds.). *Werner and Ingbar's The thyroid*. Philadelphia:Lippincott-Raven; 1996. s.866-9.
- 42-Toft AD, Beckett GJ. Thyroid function tests and hypothyroidism. *BJM* 2003;326(7384):295-6.
- 43-Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician* 2001;64(10):1717-24.
- 44-Toft AD. Thyroxine Therapy. *N Engl J Med*. 1994;331(3):174-80.
- 45-Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriüretic Peptides in assesment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132- 142.
- 46-De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
- 47-Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*1988; 332: 78-81.
- 48-Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 437-44

- 49-Gu J, D'Andrea M, Seethapathy M. Atrial natriuretic peptide and its messenger ribonucleic acid in overloaded overload-released ventricles of rat. *Endocrinology* 1989; 125: 2066-74
- 50-Saito Y, Nakao K, Arai H, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83: 298- 305
- 51-Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med.* 1998; 339(5): 321-8.
- 52-Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J. Review.* 1998 May;135(5 Pt 1):914-23.
- 53-Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb ST, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997; 78: 594-7.
- 54-Davidson NC, Naas AA, Hanson JK et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J. Cardiol* 1996; 77: 828-831.
- 55-Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(Suppl. 3): 22-8.
- 56-Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29: 707-69
- 57-Schweitz H, Vigne P, Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the Green Mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267:13928-13932.
- 58-Lai KN, Leung JC, Yandle TG, Fisher S, Nicholls MG. Gene expression and synthesis of natriuretic peptides by cultured human glomerular cells. *J Hypertens.* 1999; 17: 575-83.
- 59-Miasel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2: 13-8.

- 60-Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
- 61-Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;4: 341-56.
- 62-Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64.
- 63-Wei CM, Heublein DM, Perrella MA et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
- 64-Uygun İlikhan S. Renal arter stenozu derecesi ile serum beyin natriuretic peptid düzeyleri arasındaki ilişki (tez). Zonguldak: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009
- 65-Richards AM, Mc Donald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 1134-9.
- 66-Vesely DL. Natriuretic peptide and acute renal failure. *Am. J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 167-177.
- 67-Kore BC. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 429-41.
- 68-V Marc, B Jozef, G Marc. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *The European Journal of Heart Failure* 6 (2004): 261-68.
- 69-Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Temma S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133 (2): 207-9.
- 70-Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39 (7): 571-88.
- 71-Hunt SA et al. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
- 72-Spevack DM, Schwartzbard A. B-type natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin. Cardiol.* 2004; 27: 489-494.

- 73-Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma J, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation*. 1996; 94: 308-15
- 74-De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
- 75-Francis GS, Benedict C, Johnstone DE: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82, 1724-1729
- 76-James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, et al. Effect of implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 1995; 92 (supl2): 191-5.
- 77-Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69, 243-251.
- 78-Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
- 79-Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure; a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002; 144: 834-9.
- 80-Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis?. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1417-1421.
- 81-Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*.1997; 95(9): 2267-70.
- 82-Pellika PA, Nishmura RA, Bailey KR, et al. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012-1017.
- 83-Talwar S, Downie PF, Squire IB, et al. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Hear Fail*. 2001; 3(1): 15-9
- 84-Morison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from

- lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(2): 202-9.
- 85-Prasad N, Bridges AB, Lang CC, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1997; 133(4): 477-9.
- 86-Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptides reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation.* 2003; 107 (14): 1884-90.
- 87-Bergler-Klein J, Klaar U, Rosenhek R. et al. Prognostic value of natriuretic peptides in asymptomatic and symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2002; (Supl 2): 640-7.
- 88-Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am HeartJ.* 1996; 132: 101-7.
- 89-Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 437-45.
- 90-James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-81.
- 91-Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and longterm mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-18.
- 92-Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Noqueira MV, Campos A, Gamarski R, Masetto AC, Moutinho MA. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST- segment elevation. *Eur Heart J.* 2005 Feb; 26(3): 234-40

- 93-Lemos JA, Marrow DA, Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med* 2001; 345: 1014-21
- 94-Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, Mannucci PM, Minini N, Prando MD, Tubaro M, Vernocchi A, Vecchio C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004 Jul; 110: 128-34.
- 95-M. Christ-Crain, N.G.Morgenthaler, C. Meier, C. Müller, C. Nussbaumer, A. Bergmann, F.F. Staub, B. Müller. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 549-554
- 96-Alireza M Manuchehri, Vijay Jayagopal, Eric S Kilpatrick, Stephen L Atkin. The effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 184-188
- 97-Özmen B, Özmen D, Parildar Z, Mutaf I, Bayindir O. Serum N-Terminal-pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine Research*, 2007 Volume 32, Issue 1&2 p: 1-8.
- 98-Arıkan Ş, Tuzcu A, Gökalp D, Bahçeci M and Danis R. Hyperthyroidism may affect serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels independently of cardiac dysfunction. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 202-207.
- 99-Levey G.S. and Klein, I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88: 642-646.
- 100- Hoit, BD, Khoury,SF, Shao Y, Gabel M, Linggett, SB, Walsh RA Effects of thyroid on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* 1997; 96: 592-598.
- 101- Ojamaa, K, Kleinl, Sabet A, Steinberg SF. Changes in adenylyl cyclase isoforms as a mechanism for thyroid hormone modulation of cardiac beta-adrenergic receptor responsiveness. *Metabolism* 2000; 49: 275-279

- 102- Shimoike H, Iwai N, Kinoshita M. Different regulation of natriuretic peptide genes in infarcted rat hearts. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 23-30
- 103- Liang F, Webb P, Marimuthu A, Zhang S, Gardner DG. Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278: 15073-15083.
- 104- Wu AH, Smith A, Wieczorek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628-31
- 105- Bruins S, Fokkema MR, Romer JW, et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004; 50: 2052-8

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	:Adenin nükleotid
Aa	:Aminoasit
AMI	:Akut myokard enfarktüsü
ANP	:Atrial natriüretik peptid
AT II	:Anjiotensin II
BNP	:Brain Natriüretik Peptik
B.D	:Bilim Dalı
cAMP	:Siklik adenozin monofosfat
cGMP	:Siklik Guanozin Monofosfat
CK	:kreatinin kinaz
CK-MB	:kreatinin kinaz-myokardiyal band
CNP	:C- tip natriüretik peptid
DIT	:Diiodotirozin
DNP	:Dendroaspis natriüretik peptid
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
GTP	:Guanozin Trifosfat
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
IGF-1	:Insulin like Growth Factor-1
KOAH	:Kronik Obstruktif akciğer Hastalığı
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MIT	:Monoiodotirozin
mRNA	:Mesenger ribonükleik asit
Na⁺/I	:Sodyum/İyot
Na-K ATPaz	:Sodyum-potasyum ATPaz
NEP	:Nötral endopeptidaz
NP	:Natriüretik peptidler
NPR-A	:Natriüretik reseptör-A
NPR-B	:Natriüretik reseptör-B
NPR-C	:Natriüretik reseptör-C
NT-pro BNP	:N-terminal pro BNP

PCW	:Pulmoner kapiller wedge
PTE	:Pulmoner tromboemboli
PTH	:Parathormon
ST3	:Serbest T3
ST4	:Serbest T4
T	:Timin
T3	:Triiyodotironin
T4	:Tiroksin
TBG	:Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	:Tiroksin Bağlayan Prealbumin
TRH	:Tirotropin salgılatıcı hormon
TS	:Tedavi Sonrası
TSH	:Tirotropin
TÖ	:Tedavi Öncesi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller		Sayfa No.
Şekil-1	Tiroid Hormonun sentez ve salınımı	10
Şekil 2	ANP BNP ve CNP nin yapıları	23
Şekil 3	Myositlerden BNP nin salınımı	24
Şekil 4	Natriüretik Peptid Reseptör A nın yapısı	26

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No.
Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri	15
Tablo 2. Hipotiroidizmin Evreleri	16
Tablo 3. Hipotiroidide semptom ve bulguların görülme sıklığı	17
Tablo 4. Tedavi öncesi hipotiroidili hasta grubun ve kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 5. Hipotiroidili hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.	32
Tablo 6. Tiroid hormon testleri ve BNP arasındaki tedavi öncesi ve sonrası korelasyon değerleri	33

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler		Sayfa No.
Grafik 1.	Tedavi öncesi TSH ve BNP değerlerinin korelayon grafiği	34
Grafik 2.	BNP ve ST ₄ değerlerinin tedavi öncesine ait korelasyon grafiği	35
Grafik 3.	BNP ve ST ₃ değerlerinin tedavi öncesine ait korelasyon grafiği	36
Grafik 4.	BNP ve TSH dğerlerinin tedavi sonrasına ait korelasyon grafiği	37
Grafik 5.	BNP ve ST ₄ değerlerinin tedavi sonrasına ait korelasyon grafiği	38
Grafik 6.	BNP ve ST ₃ değerlerinin tedavi sonrasına ait korelasyon grafiği	39