

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI



**FARKLI TİROİD HORMON BOZUKLUKLARINDA
BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) SEVİYELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Derun Taner Ertuğrul

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nilgün GÜVENER DEMİRAĞ

Ankara 2006

TEŞEKKÜR

Tüm üst ihtisas eğitimim boyunca, bana yardımlarını esirgemeyen, beni her konuda destekleyip, gözeten Sayın Doç. Dr. Nilgün Güvener Demirağ ve Sayın Doç. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü'ye, ayrıca bana bu bilimsel ortamı ve imkanları sağladığı için Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bana destek olan eşime ve oğluma en içten sevgilerimle.

Dr Derun Taner Ertuğrul.

ÖZET

Farklı Tiroid Hormon Bozukluklarında Brain Natriuretic Peptide (BNP) Seviyeleri

GİRİŞ VE AMAÇ:

Brain natriuretic peptide (BNP) ventriküler myokard dokusundan hacim genişlemesi ve basınç yüklenmesi sonucunda salgılanan bir hormondur. Serum BNP seviyeleri tiroid fonksiyonlarından etkilenmektedir, tiroid hormonları BNP salgılanmasını direk olarak uyarabilmektedir. BNP kalp yetmezliği tanısında kullanılan değerli bir araç olmasına rağmen tiroid fonksiyon bozukluklarından nasıl etkilendiği konusunda çok az bilgi mevcuttur. Bu çalışmanın amacı çeşitli tiroid fonksiyon bozukluklarında BNP düzeyinin nasıl etkilendiğinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM:

18 aşikar, 47 subklinik hipertiroid, 39 subklinik ve 13 aşikar hipotiroid hasta bu kesitsel çalışmaya alındı ve tiroid hormonları ile BNP seviyeleri ölçüldü. Ayrıca 33 yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi eşleştirilmiş kontrol vakası çalışmaya alındı. Sabah aç karnına alınan kanda TSH, sT4, sT3, T4, T3 ve BNP düzeyleri çalışıldı. BNP düzeyleri, EDTA'lı tüpe alınan venöz kanda 'fluorescence immunoassay' metodu ile 'Triage BNP Test' (Biosite Diagnostics, San Diego, California, USA) kiti kullanılarak ölçüldü.

SONUÇLAR:

BNP düzeyleri hipertiroid hastalarda, ötiroid kontrol hastalarına göre beş kattan daha yüksek bulundu ($P < 0.001$). Pearson korelasyon analizinde sT4, sT3 düzeyleri BNP düzeyleri ile ilişkili bulundu. BNP düzeyleri subklinik ve aşikar hipotiroid vakalarda control vakaları ile benzer bulundu.

TARTIŞMA:

Sonuç olarak BNP testi tiroid hormon düzeyinden etkilendiği için kalp hastalıklarının tanısında tiroid hormonları ile birlikte değerlendirilmesini öneriyoruz. Kalp yetmezliği tanısında eşlik eden tiroid hormon bozukluğu varsa BNP testi yanıtıcı sonuçlar verebilir.

ABSTRACT

Brain Natriuretic Peptide Levels In Different Thyroid Disorders.

OBJECTIVE:

Brain natriuretic peptide (BNP) is secreted from the ventricular myocardium in response to volume expansion and pressure overload. Serum BNP levels are also affected by thyroid function status, which was mostly related to a direct stimulatory effect of thyroid hormones on the secretion of BNP. Although the diagnostic value of BNP in heart failure is undisputed, its value in the presence of the thyroid dysfunction has been recently questioned. The aim of this study was to evaluate the influence of thyroid dysfunction on BNP levels.

DESIGN:

Evaluation of 18 overt and 47 subclinical hyperthyroid patients together with 39 subclinical and 13 overt hypothyroid patients was carried out in a cross-sectional study. Thirty-three age, sex, and body mass index (BMI) matched control subjects were also included. Blood samples were obtained from all patients for the determination of serum concentrations of fasting thyrotropin (TSH), total T3, total T4, free T3, free T4, and BNP. TSH, free T3, and free T4 were determined by immunometric assays (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). BNP was measured from the venous blood taken into a tube with EDTA. This measurement was done with the 'fluorescence immunoassay' method by using the 'Triage BNP Test' kit (Biosite Diagnostics, San Diego, California, USA).

MAIN OUTCOME:

BNP levels were more than five times higher in hyperthyroid than euthyroid control subjects ($P < 0.001$). A Pearson's correlation analysis revealed that free T4 and free T3 concentrations were associated with a high serum BNP levels. The BNP level in patients with subclinical or overt hypothyroidism was similar to that of the controls.

CONCLUSION:

In conclusion, since the BNP test is affected by thyroid hormone status, we recommend thyroid function tests along with the BNP test in patients evaluated for heart disease. Although thyroid dysfunction should not preclude the measurement of BNP, it should be kept in mind that evaluation of heart failure based on BNP concentrations might be misleading if it is interpreted in the presence of concomitant thyroid dysfunction.

KISALTMALAR

- 1) ANP: Atrial Natriuretic Peptide
- 2) BNP: Brain Natriuretic Peptide
- 3) CNP: C-type Natriuretic Peptide
- 4) ET: Endotelin
- 5) cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat
- 6) NT- proANP: ProANP'nin N-terminal fragmanı
- 7) NT- proBNP: ProBNP'nin N-terminal fragmanı
- 8) NPR-A, NPR-B, NPR-C: Natriüretik Peptid Reseptörü A, B, C
- 9) NYHA: New York Heart Association
- 10) SERCA: Sarkoplazmik endoplazmik retikulumda bulunan Ca^{2+} -ATPaz enzimi
- 11) α -MHC: α miyozin ağır zinciri
- 12) β -MHC: β miyozin ağır zinciri
- 13) TREs: Thyroid Hormone Response Elements
- 14) RXR: Retinoid X Receptor
- 15) VKİ: Vücut Kitle İndeksi

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Teşekkür	ii
Özet.....	iii
Abstract.....	iv
Kısaltmalar	vi
İçindekiler	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini.....	x
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Natriüretik peptid ailesi.....	3
2.2. ANP ve BNP'nin Sentezi	4
2.3. Natriüretik peptid bağlanması ve kleransı.....	5
2.4. Natriüretik peptidlerin etkileri.....	6
2.5. Kardiyak belirteç olarak natriüretik peptidler	8
2.6. Tanıda kullanımı	8
2.7. BNP'nin tanı için kullanımındaki yetersizlikler	12
2.8. Prognozun belirlenmesi için BNP'nin kullanılması.....	12
2.9. Tedavinin BNP konsantrasyonları üzerine etkisi.....	13
2.10. BNP konsantrasyonları ve kronik kalp yetmezliğinde klinik karar alma	14
2.11. Tedavide kullanım potansiyeli	14
2.12. Tiroid hormonu ve kardiyovasküler sistem	15
2.13. Diyabetin BNP üzerine etkisini inceleyen çalışmalar	22

2.14. BNP ve tiroid hormon ilişkisi	23
3. Hastalar ve Yöntemler	25
3.1. Çalışmaya uygunluk kriterleri	25
3.2. Grupların Oluşturulması	25
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	26
3.4. İstatistik Yöntem	26
4. Bulgular	27
5. Tartışma	30
6. Sonuç ve öneriler	36
6. Referanslar	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- 1) Şekil 2.1: Natriüretik peptidlerin ortak halka yapısı.4
- 2) Şekil 2.2: Pro BNP'nin hücre içinde bölünmesi ile inaktif NT-proBNP ve aktif BNP eşit oranda salgılanmaktadır.....5
- 3) Şekil 2.3: Natriüretik peptid bağlanması ve kleransı.....6
- 4) Şekil 2.4: BNP çokmerkezli çalışmasında dispne ile başvuran hastalarda BNP konsantrasyonları.9
- 5) Şekil 2.5: BNP konsantrasyonlarının New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel grupları ile karşılaştırılması.10
- 6) Şekil 2.6: Normal sol ventrikül fonksiyonu olan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan, sol ventrikül diastolik disfonksiyonu olan ve kombine sistolik ve diastolik disfonksiyonu olan hastalarda BNP konsantrasyonları.11
- 7) Şekil 2.7: Tiroid hormonunun kardiovasküler hemodinami üzerine etkisi.17
- 8) Şekil 4.1: Grupların BNP sonuçlarına göre dağılımı.....29

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

- 1) Tablo 2.1: Natriüretik peptidlerin etkileri.....7
- 2) Tablo 2.2: Natriüretik peptidlerin etkileri.....7
- 3) Tablo 2.3: BNP çokmerkezli çalışmasında BNP eşik değerlerinin karakteristikleri.9
- 4) Tablo 2.4: Tiroid hastalıklarına bağlı olarak kardiovasküler fonksiyonlardaki değişiklikler.....17
- 5) Tablo 4.1: Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet, yaş ve VKİ'ne göre dağılımı:27
- 6) Tablo 4.2: sT3, sT4, T3, T4, TSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı:28
- 7) Tablo 4.3: Çalışmaya katılan bireylerin BNP dağılımı.28

GİRİŞ

1984'de atrial natriüretik peptid'in (ANP) yapısı ortaya çıkarılmış ve 1988'de domuz beyninden ANP'nin etkisine benzer natriüretik ve diüretik etkiye sahip bir molekül izole edilmiş. Bu peptid brain natriuretic peptide (BNP) olarak adlandırılrsa da aslında BNP'nin esas üretim yeri ventriküler myokarddır. BNP ventriküllerde üretilir, depolanamaz, fakat hızlı bir şekilde mRNA sentezlenebilir. BNP'nin salınmasına yol açan uyarı transmural basınç yükünden ziyade myositlerin gerilmesidir. BNP çok hızlı bir şekilde sentezlenir ve ventriküler myositlerden 76 aminoasitli inaktif N-terminal fragman (NT-proBNP) ve 32 aminoasit aktif hormon (BNP) olarak salınır. ANP ve BNP'nin etkileri çok benzerdir. Böbrekte glomerüler filtrasyonu artırır, sodyum reabsorpsiyonunu inhibe ederler, natriürezis ve diürez yaparlar.

Dispne nedeni araştırılan hastalarda BNP ve NT-proBNP seviyelerinin ölçülmesi konjestif kalp yetmezliği tanısının konulmasında en etkili yöntem gibi gözükmektedir. Bu peptidler ayrıca ölüm ve kardiyak olayların önceden tahmin edilmesi açısından değerli bilgi vermektedir.

Tedavi edilmemiş hipertiroid hastalarda kalp hızı ve kardiyak debi artmaktadır, bu durum kardiyak gerilmeye yol açan bir durumdur ve BNP, NT-proBNP salgısının artmasına neden olabileceği düşünülebilir. BNP ile tiroid hormon ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Schultz M. ve arkadaşları çeşitli tiroid hormon bozukluklarında NT-proBNP seviyelerinin tedavi ile değişimini incelemişler. Bu çalışmada NT-proBNP seviyelerinin tiroid hormonlarından etkilendiği tespit edilmiş. Serum serbest T3, T4 ve TSH seviyeleri NT- proBNP ile ilişkili bulunmuş. Bu çalışmada BNP düzeylerine bakılmamış ve BNP düzeylerinin de araştırılması önerilmiş. Kohno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise tedavi edilmemiş hipertiroid hastalarda BNP seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş.

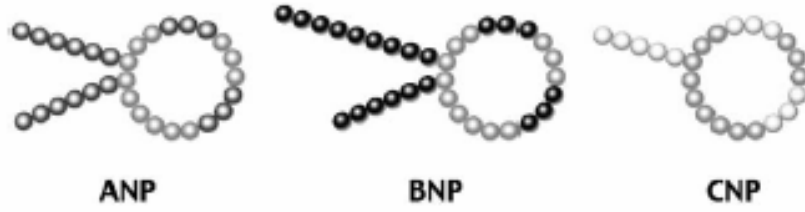
Bu çalışmada farklı tiroid hormon bozukluğu olan vakalarda BNP düzeylerinin ölçülmesi ve tiroid hormonları ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1950'lerin ortalarında bir dizi deney sonrasında kalbin bir endokrin organ olduğu fikri ortaya atıldı. Kisch ve arkadaşları guineapig atriumunda sekretuar granüller buldular(1). Daha sonra Henry ve Pearce köpek atriumunun balonla gerilmesinin idrar akımını artırdığını bulmuşlar (2). 25 yıl sonra Bold ve arkadaşları ratlara homojenize atrium dokusu enjekte edince sodyum atılımı ve idrar hacminin arttığını tespit etmişler (3). 1984'de atrial natriuretic peptide'in (ANP) yapısı ortaya çıkarılmış (4) ve 1988'de domuz beyninden ANP'nin etkisine benzer natriüretik ve diüretik etkiye sahip bir molekül izole edilmiş (5). Bu peptid brain natriuretic peptide (BNP) olarak adlandırılrsa da aslında BNP'nin esas üretim yeri ventriküler myokarddır (6,7). 1990'da domuz beyninden bu ailenin üçüncü bireyi C-type natriuretic peptide (CNP) izole edilmiştir (8). CNP yapısal olarak ANP ve BNP'den farklıdır ve kalpten ziyade beyin ve vasküler dokularda daha fazla eksprese edilir (9).

2.1. Natriüretik peptid ailesi:

ANP atrial myositler tarafından üretilir ve atrium duvarındaki gerilme ile birlikte hızla salınmak üzere granüller içinde saklanır. Bu nedenle ANP ani kardiyak değişiklikleri en iyi gösteren belirteçdir. BNP ventriküllerde üretilir, depolanamaz, fakat hızlı bir şekilde mRNA sentezlenebilir. Bu ailenin diğer bireyi, CNP ise endotelde üretilir ve kalp yetmezliğinde düzeyi yükselir ve periferik vasküler yapının yetmezliğe adaptasyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir. Natriüretik peptidlerin yapısı benzerlik göstermektedir, merkezdeki disulfid köprü ile oluşturulan 17 aminoasitli halka yapısı reseptöre bağlanmayı belirler (10) (Şekil 2.1)

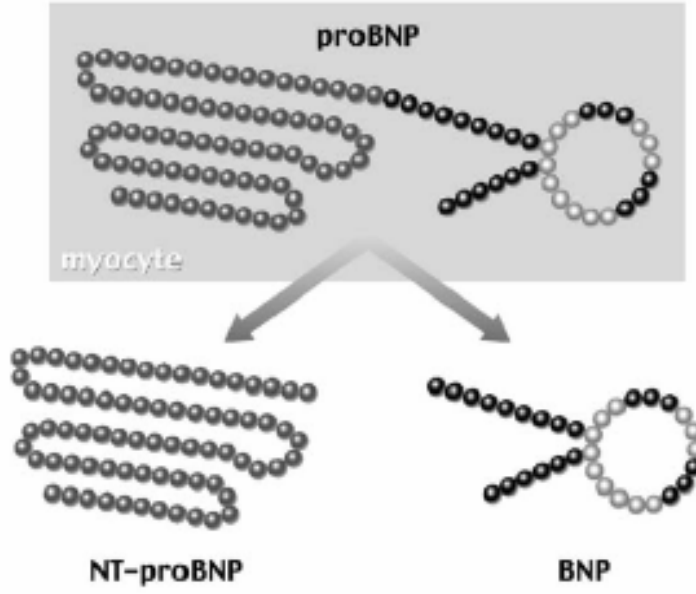


Şekil 2.1: Natriüretik peptidlerin ortak halka yapısı:

2.2. ANP ve BNP'nin Sentezi:

ANP ve BNP'nin salınmasına yol açan uyarı transmural basınç yükünden ziyade myositlerin gerilmesidir (11-14). Bu iki hormon aminoasit öncül proteinler olarak sentezlenirler ve hücre içinde değişime uğrayarak prohormonlara dönüşürler. Pro-ANP atriumda depo granülleri içinde depolanır, 98 aminoasitli N-terminal fragman (NT- proANP) ve 28 aminoasitli aktif hormona (ANP) bölünerek dolaşıma verilir. ANP salgısının kontrolü depo granüllerinin salınması seviyesinde olmasına karşın BNP salgısının kontrolü gen ekspresyonu seviyesinde olmaktadır (15). BNP çok hızlı bir şekilde sentezlenir ve ventriküler myositlerden 76 aminoasitli inaktif N-terminal fragman (NT- proBNP) ve 32 aminoasit aktif hormon (BNP) olarak salınır (Şekil 2.2). ANP'nin aksine BNP gen ekspresyonu uyararla karşılaştığında büyük bir hızla artabilmektedir (16).

ANP konsantrasyonu daha ziyade sol atrium basıncına, BNP ise sol ventriküler basınç ve volümüne bağlı olarak değişmektedir (17-18). BNP, ANP ile birlikte az miktarda atriumda depo granüllerinde saklanarak atriumdan salgılanabilir (19-22). Temel kontrol myosit gerilmesi ile olmasına karşın natriuretic peptid sentezi hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak taşikardi (23), glukokortikoidler (24), tiroid hormonları (25), vazoaktif peptidler örneğin endotelin-1 ve anjiotensin II'den etkilenmektedir.

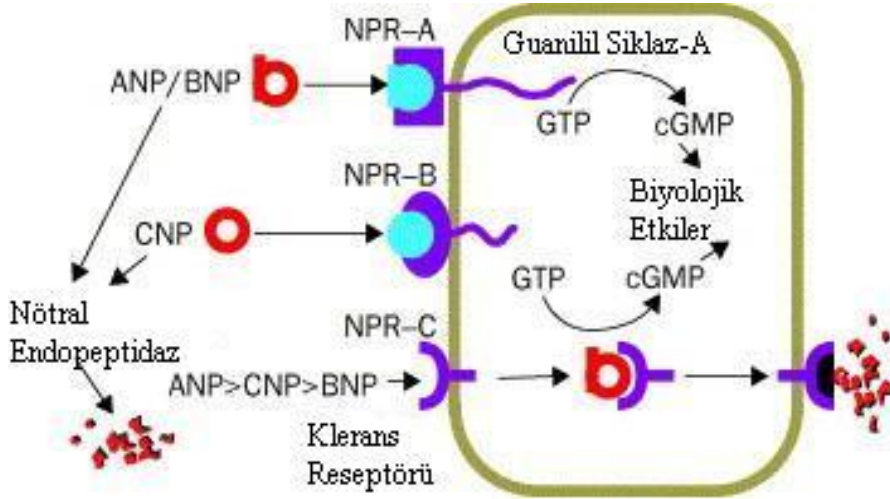


Şekil 2.2: Pro BNP'nin hücre içinde bölünmesi ile inaktif NT-proBNP ve aktif BNP eşit oranda salgılanmaktadır.

2.3. Natriüretik peptid bağlanması ve kleransı:

Üç tane natriüretik peptid reseptörü tanımlanmış (NPR-A, NPR-B, NPR-C) (Şekil 2.3). Natriüretik peptidlerin hedef dokularda A ve B reseptörlerine bağlanması ikincil mesajcılar olan siklik guanozin monofosfatın (cGMP) oluşmasına yol açarlar ve cGMP'de biyolojik etkilerin çoğunun ortaya çıkmasını sağlar. NPR-A büyük kan damarlarında, böbrekte ve adrenal bezde bulunurken NPR-B beyin, böbrek ve adrenal bezde bulunur (10). ANP ve BNP daha ziyade NPR-A'ya bağlanırken CNP ise daha çok NPR-B'e bağlanır (26). NPR-C ise ANP ve BNP için temizleyici reseptör görevi görür. İnsanlarda NPR-C'nin BNP afinitesi düşüktür bu nedenle plazma yarıömrü ANP'den daha uzundur (27). ANP ve CNP'nin yarıömrü yaklaşık 4 dakika iken BNP'nin yarıömrü 22 dakikadır (10). Natriüretik peptidler ayrıca endotel, düz kas, kardiak myositler, renal epitel, fibroblastların yüzeyinde bulunan nötral endopeptidaz ile inaktive edilirler (28). Pulmoner kama basıncındaki ani değişikliklere BNP hızla cevap verebilir. NT-proBNP'nin yarıömrü ise 2 saattir ve serum seviyeleri nispeten daha yüksek ve daha stabildir. NT-proBNP'nin kleransı

tam olarak anlaşılammıştır ve GFR arasında BNP'ye göre daha kuvvetli bir negatif korelasyon vardır. Hem BNP hem de NT-proBNP'nin kleransı renal fonksiyonların azalmasına bağlı olarak yaşın ilerlemesiyle birlikte azalmaktadır fakat NT-proBNP'de bu durum daha belirgindir (10).



Şekil 2.3: Natriüretik peptid bağlanması ve kleransı:

(GTP: Guanozin trifosfat, GMP: Guanozin monofosfat.)

2.4. Natriüretik peptidlerin etkileri:

ANP ve BNP'nin etkileri çok benzerdir (Tablo 2.1). Böbrekte glomerüler filtrasyonu artırır, sodyum reabsorpsiyonunu inhibe ederler, natriürezis ve diürez yaparlar (29). Natriüretik peptidler vasküler düz kası gevşetirler ve kan basıncını ve ventriküler preload'ı azaltırlar. ANP ve BNP'nin santral ve periferel sempatoinhibitör etkileri vardır. İki hormon da kardiyak dolma basıncı düşse bile kardiyak sempatik sinir sistemini bloke ederler. Bu hormonlar ayrıca renin aldosteron sistemini inhibe ederler: ANP infüzyonu renin ve aldosteron salgısını bloke eder ve anjiyotensin II'nin aldosteron salgısını uyarmasını da inhibe eder (30-

35). BNP'nin myokardda gevşetici etkisi vardır ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri vardır (36-38). ANP ve BNP'nin aksine CNP dolaşımında etkili değildir, damarlar üzerinde lokal olarak vazodilatör ve vasküler hücre proliferasyonunu inhibe eden etkisi vardır ve santral sinir sisteminde çok farklı etkileri vardır (39-41). (Tablo 2.2).

Tablo 2.1: Natriüretik peptidlerin etkileri:

Renal	Vasküler	Kardiak	SNS/RAAS
↑GFR	↓Arteriel tonus	Lusitropik	↑Vagal tonus
↓Na reabsorpsiyonu	↓Venöz tonus	Antifibrotik	↓SNS aktivitesi
		Antiproliferatif	↓Renin salgısı
			↓Aldosteron salınması

(GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, SNS: Sempatetik Sinir Sistemi, RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi)

Tablo 2.2: Natriüretik peptidlerin etkileri:

Vazodilatasyon (hipotansiyon)
Natriürez (diürez)
Sempatetik sinir sistemi inhibisyonu
Hormonal inhibisyon (renin/anjiotensin/aldosteron, endotelinler, sitokinler, vazopresin)
Ventriküler ve vasküler hipertrofinin ve yeniden yapılanmanın (<i>remodelling</i>) inhibisyonu
Endotelin aterosklerozdan korunması

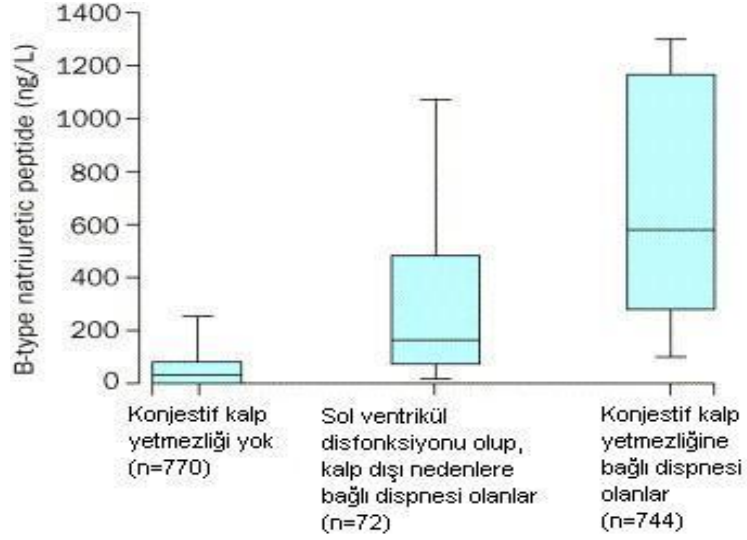
2.5. Kardiak belirteç olarak natriüretik peptidler:

Klinik uygulamalarda belirteçlerin makul bir fiyatla, hızlı bir şekilde, doğru olarak ölçülebilmesi önemlidir. Ayrıca mevcut olan tanı yöntemlerine tanı ve prognozun ortaya konmasında katkıda bulunması ve hastalığın tedavisinde yol gösterici olması önemlidir. BNP ve NT-proBNP kalp yetmezliği düşünülen hastalarda bu kriterlerin çoğunu sağlamaktadır. BNP, hastalık varlığını ve prognozu ANP ve NT-proANP 'den daha iyi göstermektedir (42-45). Karşılaştırmalı çalışmaları yetersiz olsa da NT-proBNP de BNP'yle yaklaşık aynı sonuçları vermektedir ve NT-proBNP'nin de ticari ölçüm kitleri piyasada mevcuttur (46).

2.6. Tanıda kullanımı:

2.6.1. Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği tanısı güçtür çünkü semptom ve bulguları sensitif ve spesifik değildir. Eğer hasta yaşlı ise ve semptomlar hafifse veya kalp yetmezliğini taklit eden pulmoner hastalıklar veya obezite gibi komorbid hastalıkları varsa tanı daha da güç olmaktadır. İlk yapılan pilot çalışmalarda yüksek BNP konsantrasyonları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ANP, NT-proBNP'den daha doğru olarak, %90'dan yüksek sensitivite ve %80-90 spesifite ile kalp yetmezliğini diğer dispne nedenlerinden ayırabilmektedir (42,43) . Bu bulgular daha sonra küçük çalışmalarla ve yakın zamanda yapılan çokmerkezli 1586 hasta ile yapılan bir çalışma ile teyid edilmiştir (47-49). Bu çalışmada BNP sonuçları dekompanse kalp yetmezliği olan grupta en yüksek, sol ventrikül disfonksiyonu olup akut kalp yetmezliği ekzaserbasyonu olmayanlarda orta düzeyde, kalp yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olmayanlarda ise normal düzeyde bulunmuş (Şekil 2.4). Eşik değer olarak 100 ng/L alındığında, BNP diğer klinik bulgular ve acil servis doktorunun klinik kararından daha iyi sonuç vermektedir(49,50) . Kalp yetmezliğini ekarte etmek için eşik değer olarak 50 ng/L alındığında, BNP'nin negatif prediktif değeri %96 olarak bulunmuş (49)(Tablo 2.3).



Şekil 2.4: BNP çokmerkezli çalışmasında dispne ile başvuran hastalarda BNP konsantrasyonları:

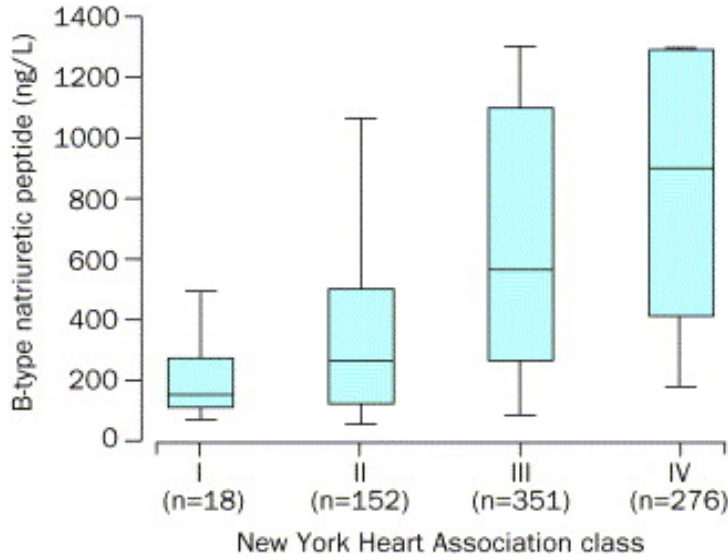
Tablo 2.3: BNP çokmerkezli çalışmasında BNP eşik değerlerinin karakteristikleri:

Eşik değer(ng/ml)	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)	PPV	NPV	Etkinlik
50	97	62	71	96	79
80	93	74	77	92	83
100	90	76	79	89	83
125	87	79	80	87	83
150	85	83	83	85	84

(PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer)

2.6.2. Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu:

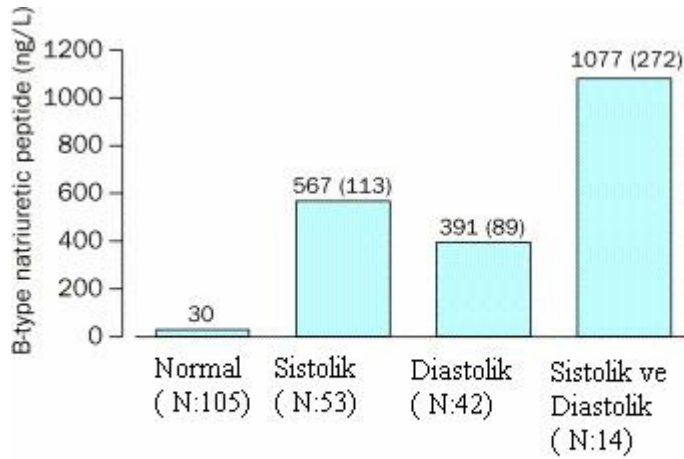
Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu en az semptomatik kalp yetmezliği kadar yaygındır. Basit bir tarama testi ile saptanırsa ileride kalp yetmezliği gelişebilecek hastalar saptanarak önleyici ilaç tedavisi uygulanması mümkün olabilir. Bu tarama sol ventrikül disfonksiyonu için risk altında olan diyabetikler, yeni myokard enfarktüsü geçirenler, son dönem böbrek yetmezliği olanlar, veya antiasiklin kemoterapisi alan hastalarda uygulanabilir (51-55). BNP, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu tanısında, özellikle sol ventrikül disfonksiyonu hafifse, kalp yetmezliğinin klinik tanı yöntemlerinden daha yetersiz kalmaktadır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda BNP konsantrasyonu normal konsantrasyonlarla çakışmaktadır (56-58). BNP, *New York Heart Association* (NYHA) kalp yetmezliği evreleri ile korelasyon göstermektedir (17,49) (Şekil 2.5), BNP ayrıca bazı hemodinamik indekslerle de (sol ventrikül diastol sonu basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı) korelasyon gösterir (59,60).



Şekil 2.5: BNP konsantrasyonlarının New York Heart Association (NYHA) kalp yetmezliği evreleri ile karşılaştırılması:

2.6.3. Diastolik disfonksiyon:

Diastolik disfonksiyon yapan, aort stenozu, hipertrofik kardiyomyopati, restriktif kardiyomyopati gibi, durumlarda BNP konsantrasyonları yükselmektedir (14,18,61). BNP konsantrasyonları sistolik disfonksiyonu olanlarda izole diastolik disfonksiyonu olanlara göre daha yüksek ve hem sistolik hemde diastolik disfonksiyonu olanlarda en yüksek düzeylerde çıkmaktadır (62) (Şekil 2.6). Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş olanlarda BNP diastolik disfonksiyonun dopler indeksleri ile koreledir: Bozulmuş gevşeme bulgusu olanlarda konsantrasyonlar yüksektir ve restriktif dolma paterni olanlarda ise en yüksektir (63,64). BNP'nin izole diastolik kalp yetmezliği tanısında etkinliği sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğine yakındır (64).



Şekil 2.6: Normal sol ventrikül fonksiyonu olan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan, sol ventrikül diastolik disfonksiyonu olan ve kombine sistolik ve diastolik disfonksiyonu olan hastalarda BNP konsantrasyonları:

2.6.4. Sağ ventrikül disfonksiyonu:

Sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve sağ ventrikülün yapısal anomalileri nedeniyle gelişen sağ ventrikül disfonksiyonunun derecesiyle orantılı olarak BNP konsantrasyonları artmaktadır. Örneğin primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, pulmoner emboli, konjenital kalp hastalıkları, aritmojenik sağ ventrikül displazisi nedeniyle BNP konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir(48,65-68). Ancak BNP artışının derecesi sol ventrikül disfonksiyonundaki kadar yüksek değildir(48).

2.7. BNP'nin tanı için kullanımındaki yetersizlikler:

BNP'nin tanı için kullanımında bazı kısıtlılıklar vardır. Bazen birden çok hastalık bir arada bulunabilir. Örnek olarak pnömoni ve kalp yetmezliği birarada ise BNP yüksekliği pnömoniyi ekarte ettirmez. Tedavi ile BNP düzeyinde düşme olabilir o nedenle hastanın izleminde BNP düzeyinin değişimi de önemlidir. Semptomatik olmayan hastalarda hafif BNP yüksekliği sol ventrikül disfonksiyonu için spesifik değildir, sağ ventrikül disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi de bu duruma yol açabilir (57). Asemptomatik hastaların izleminde BNP'nin normal aralığı yaş, cinsiyet ve kullanılan yöntemle göre değişiklik göstermektedir(69-70).

2.8. Prognozun belirlenmesi için BNP'nin kullanılması:

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek BNP konsantrasyonu, yaş, NYHA evresi, daha önce myokard enfarktüsü geçirmiş olma, sol ventrikül atım oranından bağımsız olarak, artmış kardiovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir (71-73). Multivaryans analizlerde, BNP, NYHA evresi veya sol ventrikül atım oranından daha fazla mortalite ile ilişkili bulunmuş (71-74). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek BNP konsantrasyonları bağımsız olarak ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir (75). Ölüm dışında kalp yetmezliği nedeniyle tekrar hastaneye yatırılma, hastahaneye yatış sonrası prognoz BNP düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (76,77). Bilinen diğer risk faktörleri hastahaneye yatış sonrası prognozu

BNP kadar iyi gösterememektedir (78). BNP diyastolik kalp yetmezliği için de benzer prognostik öneme sahiptir (79) . BNP düzeylerinin takibi prognostik önemini artırmaktadır. Tedaviye rağmen BNP düzeylerinin yüksek kalması kötü prognoz göstergesidir (72,73,80).

BNP kalp yetmezliği dışında bazı durumlarda da prognostik önemi vardır. Akut myokard enfarktüsü sonrasında BNP seviyesinin yüksek oluşu kötü sol ventrikül yeniden yapılanması, sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği ve ölümlle ilişkili bulunmuş (81,82). Anstabil anjinası olan hastalarda, myokard nekrozu veya kalp yetmezliği olmaksızın yüksek BNP konsantrasyonları artmış ölüm riski ile koreledir (83-85). Sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olan kor pulmonale, primer pulmoner hipertansiyonda da BNP benzer prognostik bilgi vermektedir (86,87). Genel popülasyonda uzun dönem mortalite, kardiovasküler hastalık olsun ya da olmasın, BNP konsantrasyonu ile orantılı olarak artmaktadır (88,89).

2.9. Tedavinin BNP konsantrasyonları üzerine etkisi:

Dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda, diüretik ve vazodilatörlerle tedavi sonrasında BNP konsantrasyonları hızla düşmektedir (59,90). ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri ve aldosteron antagonisti spironolakton BNP seviyesinde orta derecede düşmeye neden olmaktadır (90-94). Beta blokerlerin BNP üzerine etkisi daha karmaşıktır. Adrenerjik uyarı natriüretik peptid salgısını inhibe ettiği için beta blokerler ilk başta BNP salgısını hafif olarak artırmaktadır, ancak uzun dönemde olumlu hemodinamik etkilerinden dolayı BNP konsantrasyonlarında azalma olmaktadır (95-98).

2.10. BNP konsantrasyonları ve kronik kalp yetmezliğinde klinik karar alma:

Diagnostik ve prognostik değerinden ayrı olarak BNP, kalp yetmezliği olan hastalarda klinik karar verme açısından faydalıdır. Farmakolojik tedavinin seçimi ve titrasyonu, kardiyak transplantasyona karar verme gibi konularda semptom ve fizik muayene bulgularına ek olarak BNP konsantrasyonu klinisyene yardımcı olabilir (99). 69 hastada yapılan bir çalışmada, NT- proBNP düzeyine göre ilaç dozları ayarlanan grupta, semptomlara göre ayarlama yapılan gruba göre daha az istenmeyen olay gerçekleşmiş (100). NT- proBNP düzeyine göre tedavi edilen grupta daha fazla dozda ACE inhibitörü ve diüretik verilmiş. BNP düzeyini normale getirecek şekilde ACE inhibitörü alan grupta kalp hızında daha fazla düşme sağlanmış. BNP farmakolojik tedavi seçiminde, doz ayarlamada ve ventriküler asist cihazları, implante edilen defibrilatör, kardiyak transplantasyon gibi invazif tedavi seçimlerinde faydalı olabilir.

2.11. Tedavide kullanım potansiyeli:

ANP ve BNP'nin fizyolojik etkileri kalp yetmezliği tedavisi için çok uygun olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hem dışardan natriüretik peptidlerin verilmesi, hem de endojen natriüretik peptidlerin etkisini artırmak için bu peptidleri yıkan nötral endopeptidazın inhibisyonu tedavide kullanılabilir.

2.11.1. Nesiritide:

Rekombinan insan BNP'si (nesiritide) dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmak için üretilmiştir. Erken faz 1 ve faz 2 çalışmalarında, BNP infüzyonu pulmoner kapiller kama basıncını azaltmakta, kardiyak indeksi düzeltmekte ve idrar akım hızını doza bağımlı olarak artırmaktadır, ayrıca olumlu nörohormonal etkiler sağlanmakta, norepinefrin azalmakta, aldosteron artmaktadır (101-105).

Vasodilatation in the Management of Acute Congestive Heart Failure (VMAC) çalışmasında dekompanse kalp yetmezliği olan 489 hasta nesiritide, nitrogliserin ve plasebo gruplarına randomize edilmiş (106). Bu çalışmada nesiritide pulmoner kapiller kama basıncını nitrogliserine göre daha fazla azaltmıştır.

2.11.2. Vazopeptidaz inhibitörleri:

ANP ve BNP kleransı iki mekanizma ile olur: Klerans reseptörüne bağlanarak (NPR-C) ve nötral endopeptidaz ile yıkılarak. Nötral endopeptidaz enzimi düzeyi kalp yetmezliğinde artmaktadır (107). Bu enzim natriüretik peptidlerden başka vazodilatör bradikinin ve adrenomedullin, vazokonstriktörler endotelin-1 ve anjiotensin II'nin de yıkılmasını sağlar. Bu nedenle selektif nötral endopeptidaz inhibisyonu ya vazodilatasyon ya da vazokonstrüksiyona neden olabilir. Nötral endopeptidaz inhibisyonu ile ACE inhibisyonunu birleştirerek bu damar tonusu üzerindeki istenmeyen, önceden tahmin edemediğimiz etkilerden kurtulabiliriz (108). Omapatrilat bu ilaç grubunun ilk örneğidir, vazopeptidaz inhibitörleri olarak adlandırılmaktadır. Omapatrilat antihipertansiflerin çoğundan daha etkin kan basıncında düşme sağlar, kalp yetmezliğinde ise doza bağımlı pulmoner kapiller kama basıncında, kan basıncında düşme ve kardiak debide düzelme ve norepinefrin konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır (109,110). ACE ve nötral endopeptidaz bradikininin yıkılmasını sağlarlar, omapatrilat tedavisinde bu nedenle anjiödem gelişebilmektedir (111,112).

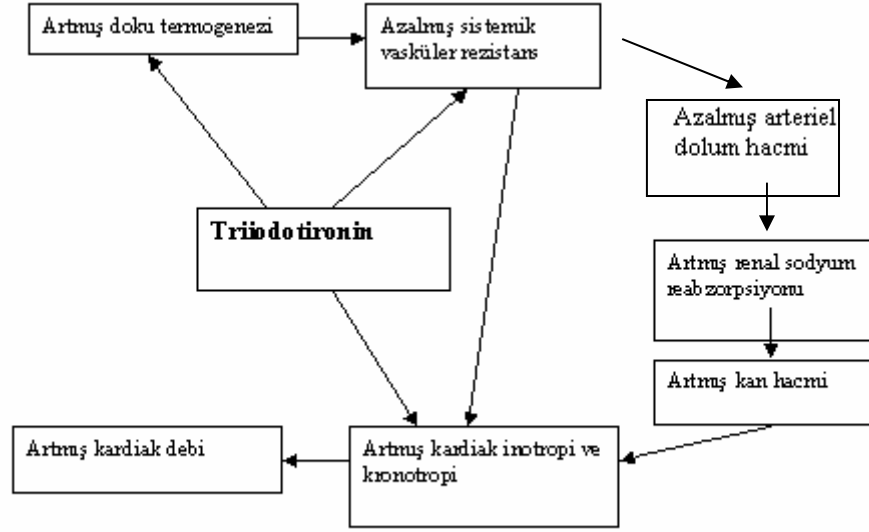
2.12. Tiroid hormonu ve kardiovasküler sistem:

Tiroid hormonunun kalp ve vasküler sistem üzerine birçok etkisi vardır. Hipertiroidinin klinik bulgularının çoğu tiroid hormonunun kardiovasküler hemodinamiyi etkilemesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (113). Hipotiroidinin hemodinamik etkileri ise hipertiroidinin tam tersidir ancak klinik bulguları daha az belirgindir.

2.12.1. Tiroid hormonunun myokardial kontraktilite ve hemodinami üzerine etkisi:

Triiodotironin (T3) aktif tiroid hormonudur ve kardiovasküler fizyoloji üzerine etkisi Şekil 2.7’de gösterilmiştir. Hipertiroidi ve hipotiroidinin çeşitli hemodinamik parametreler üzerine etkisi Tablo 2.4’de gösterilmiştir. Kalp hızı, kardiyak debi, sistemik vasküler direnç tiroid hormon durumu ile yakından ilişkilidir. Tiroid hormonu periferde oksijen kullanımını ve substrat ihtiyacını artırmaktadır, bu şekilde sekonder olarak kardiyak kontraktiliteyi artırır. Ayrıca tiroid hormonu kardiyak kontraktiliteyi direkt olarak da artırabilir (113-115). T3 periferik dolaşımında arteriollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler direnci azaltmaktadır (116). T3 vazodilatasyonu vasküler düz kas hücrelerine direkt etkisi ile gerçekleştirir (117). Yüksek doz T3 koroner arter bypass operasyonundan sonra saatler içinde sistemik vasküler direnci azaltıp kardiyak debiyi artırmaktadır (118).

Tiroid hormonu kan hacmini artırmaktadır (119). Sistemik vasküler direncin düşmesi ile efektif arteriel dolma hacmi azalır ve bunun sonucunda renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktive olur (120). Bunun sonucunda böbreklerden sodyum reabsorpsiyonu olur ve plazma hacmi artar. Tiroid hormonu ayrıca eritropoietin salgısını artırır. Bu iki olayın ortak etkisi ile kan hacmi ve preload artar ve bunun sonucunda kardiyak debi daha da artar (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Tiroid hormonunun kardiovasküler hemodinami üzerine etkisi:

Tablo 2.4: Tiroid hastalıklarına bağlı olarak kardiovasküler fonksiyonlardaki değişiklikler:

Ölçüm	Normal aralık	Hipertiroidideki değerler	Hipotiroidideki değerler
Sistemik vasküler direnç(dyn.sn.cm ⁻⁵)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Kalp hızı(atım/dak)	72-84	88-130	60-80
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	50-60	>60	≤60
Kardiyak debi(litre/dk)	4,0-6,0	>7,0	<4,5
İzovolumik gevşeme süresi(msn)	60-80	25-40	>80
Kan hacmi(normal değer yüzdesi)	100	105,5	84,5

2.12.2. Hipertiroidi:

Hipertiroidide nedeninden bağımsız olarak çarpıntı, egzersiz kapasitesinde azalma, nabız basıncında genişleme olur (121-124). Kalp hızındaki değişim sempatetik tonusda artma ve parasempatetik tonusda azalma ile ortaya çıkar (115,124,125). Kalp hızının 90/dakikanın üzerine çıkması hem dinlenme halinde hem de uykuda sık görülmektedir, ayrıca egzersiz esnasındaki kalp hızındaki artış daha abartılı olmaktadır (125).

Hipertiroidide kalp debisinde %50-300 artış olmaktadır. Bu artış, sistemik vasküler direnç artışı, dinlenme halindeki kalp hızında artış, sol ventrikül kontraktilitesinde ve ejeksiyon fraksiyonunda artış ve kan hacminde artış nedeniyle olmaktadır (121,126,127,124). Hipertiroidide sol ventrikül sistolik ve diastolik kontraktilite de artış olmaktadır (128,129). Sistolde intraventriküler basınç, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, aort kapağında kan akımı artmaktadır (126). İzovolumik relaksasyon, sol ventriküler dolum hızı artmaktadır (122). Beta bloker uygulanması kalp hızını azaltır ancak sistolik ve diastolik kontraktiliteyi azaltmaz bu da tiroid hormonunun kalp kasına direk etkisi olduğunu göstermektedir (114, 122,123,129,128).

2.12.3. Atrial Fibrilasyon:

Sinüs taşikardisi hipertiroidide görülen en sık ritm bozukluğudur. Atrial fibrilasyon ise hipertiroidisi olan hastaların %5-15'inde görülmekte ve klinik olarak daha büyük önem arz etmektedir (124). İleri yaştaki hastalarda atrial fibrilasyon daha sık görülmektedir (130,131). Geniş serili bir çalışmada yeni başlayan atrial fibrilasyonların %1'inden azı hipertiroidi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (132). Yeni ortaya çıkan atrial fibrilasyonlarda serum TSH düzeyi ölçülmelidir. Nedeni açıklanamayan atrial fibrilasyonların %13'ünde hipertiroidi saptanmaktadır (131). Kalp hastalığı olduğu bilinen yaşlı hastalarda veya kronik atrial fibrilasyonu olan hastalarda antikoagulan tedavi başlanmalıdır.

Hipertiroidinin düzelmesi ile genellikle sinüs ritmine dönmektedir. Yaşlı ve altta yatan kalp hastalığı olan ayrıca uzun süren atrial fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmine dönüş daha az olmaktadır (124,130,133,134). Spontan sinüs ritmine dönüş olmazsa hasta ötiroid olduktan sonra elektrik veya farmakolojik kardioversiyon denenebilir.

Subklinik hipertiroidisi olan altmış yaş üstündeki kişilerde 10 yıllık izlem süresinde atrial fibrilasyon ihtimali üç kat arttığı bulunmuş; bu çalışmada TSH düzeyi 0.1mU/l'nin altında olan hastaların %21'inde ve TSH düzeyi 0.2-0.4mU/l arasında olan hastaların %12'sinde ve normal TSH konsantrasyonları olan hastaların %8'inde atrial fibrilasyon saptanmış (135).

2.12.4. Kalp yetmezliği:

Hipertiroidi hastalarında zaman zaman eforla dispne şikayeti gibi kalp yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkar (113,115). Kardiak kontraktilite arttığı için kalp yetmezliği gelişmesi nadiren ortaya çıkar. Egzersize cevabın yetersiz kalmasının nedeni kalp hızının daha fazla artırılamaması ve vasküler direncin düşürülememesinden kaynaklanmaktadır (121,122,124). Hipertiroidi uzun süre devam ederse kardiak kontraktilite bozulur, kalp debisi düşer ve kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları ortaya çıkar. Bu durum genellikle persistan sinüs taşikardisi ve atrial fibrilasyonla birlikte görülür (136,124,134).

Kardiak sorunları olan yaşlı hastalarda hipertiroidi kalp fonksiyonlarını daha da bozmaktadır (115). İskemik ya da hipertansif kalp hastalığı olması myokardın, hipertiroidi nedeniyle artan metabolik yüke dayanmasını güçleştirir. 50 yaşın üzerindeki kişilerde kardiovasküler komplikasyonlar en sık ölüm nedeni olduğu için bu konuda erken dönemde önlemler alınmalıdır (137).

Hipertiroidinin kardiak kökenli semptom ve bulguları, sinüs taşikardisi, efor dispnesi, kalp yetmezliği tedavisi için öncelikle beta adrenerjik reseptör

antagonistleri örneğin propranolol veya selektif beta 1 reseptör antagonistleri örneğin atenolol tercih edilmelidir. Tedavinin amacı kalp hızını normale indirmektir.

2.12.5. Subklinik hipertiroidi:

Kardiak hemodinamik değişiklikler subklinik hipertiroidi ile ilgili bazı çalışmalarda bildirilmiş ancak bazı çalışmalarda ise tespit edilmemiş (123, 138,139). Beta adrenerejik reseptör antagonistleri ile düzelen kalp hızında ve sol ventrikül kitlesinde artış tespit edilmiş (123).

Subklinik hipertiroidisi olan hastalarda atrial fibrilasyon riski artmaktadır. Sistolik hipertansiyon, geniş nabız basıncı, yeni başlayan anjina, atrial fibrilasyon veya altta yatan iskemik kalp hastalığının alevlenmesi durumlarında serum TSH düzeyinin kontrol edilmesi önerilmektedir (115,124,130,134).

2.12.6. Hipotiroidi:

Hipotiroidide görülen bulgular hipertiroidinin tam tersidir fakat daha az semptom ve bulgu vardır (Tablo 4). En sık bulgular bradikardi, hafif hipertansiyon, daralmış nabız basıncıdır. Bunun dışında kolesterol ve kreatin kinaz (iskelet kası MM izoformu) yüksekliği görülebilir (113,126). Uzun süren hipotiroidide perikardial efüzyon, gode bırakmayan ödem ortaya çıkabilir. Düşük kardiak kontraktilite, ventriküler dolumda azalma ve bradikardi nedeniyle kalp debisi azalmaktadır. Sistemik vasküler direnç %50 artmakta, ve diastolik gevşeme ve dolum yavaşlamaktadır (140,141). Kalp yetmezliği nadirdir çünkü periferde oksijen ihtiyacı azalmaktadır. Hastaların %10-25'inde diastolik hipertansiyon vardır, bu vasküler dirençte artışla birlikte kardiak afterload'ı ve kalbin yükünü artırmaktadır (126,143).

Hipotiroidide kardiak aksiyon potansiyeli ve QT intervali uzamaktadır (143). Bu durumda ventriküler iritabilite artmakta ve nadiren torsade de pointe ortaya çıkabilmektedir (144).

Tiroksin tedavisi hipotiroidinin yol açtığı tüm kardiovasküler değişiklikleri düzeltmektedir (113,140,141). İskemik kalp hastalığı olan ve yaşlı hastalara tahmin edilen dozun %25'i öncelikle başlanır sonra 6-8 hafta aralıklarla doz artırılır. Geniş serili bir çalışmada hipotiroidisi olan vakalara replasman tedavisi başlandığında iskemide artış saptanan ve myokard enfaktüsü geçiren hasta sayısı çok az bulunmuş ve çoğu hastada anjinal semptomlar azalmış (145). Bu bulgular tiroid hormonunun myokardial oksijen kullanımına faydalı etkileri olduğunu ve sistemik vasküler direnci azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

Yaşlı kadınların %7-10'unda subklinik hipotiroidi saptanmış. Bu durum aşikar hipotiroidiye benzer fakat daha az belirgin kardiovasküler değişikliklere yol açar. Subklinik hipotiroidisi olan hastalar tiroksin ile tedavi edilince sistolik ve diastolik kontraktilite artmaktadır. Hipotiroidi muhtemelen hipertansiyon ve hiperkolesterolemi nedeniyle hızlanmış ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Hollanda'dan yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan 1149 postmenopozal kadında myokard enfarktüsü ve aorta kalsifikasyonu daha sık görülmektedir. Subklinik hipotiroidisi olan hastaların tedavisi henüz tartışmalıdır ancak kardiyak açıdan bakıldığında tedavi fayda sağlamaktadır (146-150).

2.12.7. Kalp hastalıkları ile birlikte seyreden tiroid hormon fonksiyon bozuklukları:

Tiroid hormonları birçok akut ve kronik kardiyak bozukluklardan etkilenmektedir. Örneğin komplikasyonsuz myokard enfarktüsü sonrası serum triiodotironin konsantrasyonu %20, serum serbest triiodotironin konsantrasyonu %40 azalmaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda serum triiodotironin konsantrasyonu yetmezliğin şiddetine bağlı olarak azalmaktadır. Bu tiroid hormon bozukluklarının kalp yetmezliği hastalarında kardiovasküler fonksiyonları etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Ötiroid hasta sendromunda serum triiodotironin konsantrasyonundaki azalma kardiyak fonksiyonları etkilemekte ve kardiyak gen ekspresyonunu değiştirmektedir.

2.13. Diyabetin BNP üzerine etkisini inceleyen çalışmalar:

Literatürde BNP ve NT-proBNP'nin diyabetteki kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bu peptidlerin sistolik kalp yetmezliğini ekarte etmekte etkili olduklarını göstermiş. Ayrıca tip 1 ve tip 2 DM'de nefropati olması sistolik kalp yetmezliğinden bağımsız olarak BNP ve N-BNP seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır. Bu hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. Ayrıca NT-proBNP glisemik kontrolden etkilenmektedir (151).

BNP konsantrasyonları konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve esansiyel hipertansiyonda normal kişilere göre yüksek bulunmuş. Zaman zaman diyabetik hastalarda anormal derecede yüksek BNP düzeylerine rastlanmasına rağmen, kardiyak disfonksiyonu olmayan diyabetiklerde BNP düzeylerini inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Isotani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kardiyak disfonksiyonu olmayan normotansif diyabetiklerde BNP konsantrasyonları incelenmiş. Bu çalışmada plazma BNP seviyeleri ile proteinüri arasında ilişki saptanmamış fakat plazma BNP seviyeleri ile HbA1c arasında negatif ve yaş arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmış. Bu makalede plazma BNP seviyeleri ile HbA1c arasındaki negatif korelasyonun nedeni açıklanamamış (152).

Morrison ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 263 tip 2 diyabetik hastada BNP sonuçları ekokardiografi sonuçları ile karşılaştırılmış. Bu çalışmada BNP'nin diyabetik hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu varlığını güvenli bir şekilde gösterebildiği tespit edilmiş (153).

Bhalla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 482 diyabetik hastanın izleminde BNP'nin gelecekteki kardiyak ve tüm nedenlere bağlı ölümleri iyi bir şekilde öngördüğü tespit edilmiş (154).

2.14. BNP ve tiroid hormon ilişkisi:

Tedavi edilmemiş hipertiroidi vakalarında nabız hızı ve kalp debisi artmıştır bu durum kardiyak gerilmenin arttığı bir durumu göstermektedir. BNP ile tiroid hormon ilişkisini araştıran az sayıda makale mevcuttur. Kohno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi edilmemiş hipertiroid hastalarda BNP seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Bu çalışmada hem hipertiroid insan hem de rat hipertiroidi ve hipotiroidi modellerinde BNP düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırılmış. Plazma BNP konsantrasyonu hipertiroid hastalarda serum T4 seviyesi ile korele bulunmuş. Ratlarda plazma BNP konsantrasyonu hipertiroid ratlarda (özellikle ağır hipertiroid ratlarda) hipotiroid ve ötiroid ratlara göre daha yüksek bulunmuş. Hipotiroid ratlarda da plazma BNP konsantrasyonu ötiroid ratlara göre daha düşük bulunmuş (155).

BNP hem hayvan modellerinde hem de insanlarda hipertrofi ile yakından ilişkili bir kardiyak hormondur. Tiroid hormonunun in vivo ve in vitro ortamda BNP salgısını uyardığı bilinmektedir. Fakat kardiyak myositte BNP gen ekspresyonlarının değiştiğine ve bunun hipertrofik fenotiple ilişkili olduğuna dair kanıt yoktur.

Liang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada in vitro ortamda T3'ün rat ventrikül myositlerinde BNP mRNA ve BNP promoter aktivitesini artırdığını ve myosit hacmini büyüttüğünü, protein sentezini artırdığını tespit etmişler. Neonatal rat ventriküler myositlere 48 saat T3 uygulandığında BNP immunoreaktivitesinde 6 kattan fazla artış ve BNP mRNA seviyesinde 3 kat artış saptamışlar. Referans olarak in vitro ortamda BNP gen ekspresyonunu artırdığı ve hipertrofiye neden olduğu bilinen endotelin (ET) kullanılmış. ET uygulandığında ise BNP mRNA seviyesinde 8 kat artış olmuş. ET ve T3 birlikte uygulandığında ise BNP mRNA seviyesinde yaklaşık 20 kat artış olması her iki uyarının toplamından daha fazla etki yaratmakta ve sinerjistik etki oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca myosit hücre kültürlerinde T3 ve ET'nin hipertrofi belirteçleri üzerindeki etkisi araştırılmış. T3 yaklaşık 2,5 ve ET 4 kat protein sentezini artırmaktadır. Bu iki ajanın birlikte etkisi ile yaklaşık 7 kat artış olmaktadır. Morfolojik olarak myositlerde hem T3 hem de ET hücre kütlelerini ve sarkomerik organizasyonu artırmakta. ET myositlerin hem boy hem de enini, T3 ise

sadece boyunu artırmakta. Bu çalışmada ilk olarak T3'ün, BNP promoter aktivitesini doza bağımlı olarak artırdığı, T3 ve ET'nin hipertrofi ve BNP promoter aktivasyonunda sinerjistik etki gösterdikleri tespit edilmiş (156).

Schultz M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kalp hastalığı ve dispnesi olmayan 17 aşikar hipotiroid, 21 subklinik hipotiroid, 13 aşikar hipertiroid ve 6 subklinik hipertiroid hastanın NT-pro-BNP seviyeleri ölçülmüş daha sonra ötiroidi sağlandıktan sonra NT-pro-BNP ölçümleri tekrarlanmış. Aşikar ve subklinik hipertiroid gruplarda tedavi ile NT-pro-BNP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olmuş. Aşikar ve subklinik hipotiroid gruplarda ise NT-pro-BNP seviyelerinde anlamlı yükselme olmuş. Çoklu lineer regresyon analizinde sT4 ve sT3 yüksek NT-pro-BNP seviyeleri ile ilişkili bulunmuş (157).

Literatürde tiroid hormonları ve BNP ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma olması nedeniyle farklı tiroid hormon bozukluğu olan vakalarda BNP düzeylerini ölçtük ve tiroid hormonları ile ilişkisini inceledik.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 2005 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına başvuran tiroid hormon bozukluğu tespit edilen hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna yaş ve vücut kitle indeksi eşleştirilecek şekilde ötiroid nodüler guatr tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Vücut kitle indeksi, (kilogram cinsinden) vücut ağırlığının boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle elde edildi. Tiroid hastalıklarına spesifik tedavileri başlanmadan önce hastalardan sabah aç karnına kan alınarak BNP, T3, T4, sT3, sT4 ve TSH ölçümleri yapıldı.

3.1. Çalışmaya uygunluk kriterleri:

- 1) Çalışma ve kontrol hastalarının 18 yaş veya üzerinde olmaları.
- 2) Kalp yetmezliği klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması.
- 3) Bilinen koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus tanısı olmaması.
- 4) BNP sonuçlarını etkilediği bilinen ilaçları kullanmıyor olması (ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, spironolakton, beta blokerler)

3.2. Grupların Oluşturulması:

Ön değerlendirme sonrası çalışma grubu olarak alınan 117 hasta TFT değerlerine göre T3 ve/veya T4 değerleri yüksek olanlar aşikar hipertiroid, T3, T4, sT3, sT4 değerleri normal olup TSH değeri 0,45 mIU/dL'den düşük olanlar subklinik hipertiroid, T3, T4, sT3, sT4 değerleri normal olup TSH değeri 4,5 mIU/dL'den yüksek olanlar subklinik hipotiroid ve T3 ve/veya T4 değerleri düşük olanlar aşikar

hipotiroid gruplara ayrıldı (158). Bu hastaların 13'ü aşikar hipotiroid, 18'i aşikar hipertiroid, 39'u subklinik hipotiroid, 47'si subklinik hipertiroid ve 33'ü ise ötiroidi.

3.3. Laboratuvar İncelemeleri:

Hastalardan 8 saatlik açlığı takiben sabah alınan venöz kanda T3, T4, TSH, testleri 'Bio-DPC Diagnostic Products Corporation Los Angeles, USA' firmasının Immulite cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı. BNP ölçümü 12 saat açlığı takiben sabah saat 8⁰⁰-9⁰⁰ arasında EDTA'lı tüpe alınan venöz kanda 'Triage BNP Test' kiti kullanılarak 'fluorescence immunoassay' yöntemi ile çalışıldı. BNP ölçümü için alınan kan örneğinin bu yöntem ile 4 saat içinde çalışılması gerekmektedir. Eğer 4 saat içinde çalışılmıyorsa serum ayrılarak -20 C°'de çalışılana kadar saklanmalıdır. Bu yöntem ile bakılan BNP sonucu 5-5000 pg/ml aralıkta rapor edilmektedir. Bu kit ile ölçülen BNP seviyesinin 100 pg/ml'nin üzerinde olması anormal kabul edilmekte ve konjestif kalp yetmezliği ile uyumlu olduğu varsayılmaktadır.

3.4. İstatistik Yöntem:

İstatistik analizler SPSS 11.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Gruplar demografik ve klinik değişkenler bakımından tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Posthoc analizler Tukey's testi ile yapıldı. BNP ve tiroid hormonları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 ile 82 arasında değişen 150 birey alındı. Bu hastaların 13'ü aşikar hipotiroid, 18'i aşikar hipertiroid, 39'u subklinik hipotiroid, 47'si subklinik hipertiroid ve 33'ü ise ötiroiddi. Hastaların 115'i kadın ve 35'i ise erkekti. Yaş ortalamaları aşikar hipotiroid grupta $56,69 \pm 11,79$, aşikar hipertiroid grupta $64,28 \pm 9,30$, subklinik hipotiroid grupta $57,49 \pm 14,33$, subklinik hipertiroid grupta $61,79 \pm 14,16$ ve ötiroid grupta ise $62,27 \pm 7,95$ olarak bulundu. Tüm grubun yaş ortalaması ise $60,63 \pm 12,47$ idi. Beş grup yaş ortalamaları açısından tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (F:1,6, df:4, p=0,2). Beş grubun vücut kitle indeksleri hesaplandı. Gruplar vücut kitle indeksleri (VKİ) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. BNP sonuçları ile vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet, yaş ve VKİ'ne göre dağılımı:

	Kadın	Erkek	Total	Yaş ortalaması	VKİ (kg/m²)
Aşikar hipotiroid	10	3	13 (8,7 %)	$56,69 \pm 11,79$	$27,76 \pm 4,55$
Aşikar hipertiroid	15	3	18 (12 %)	$64,28 \pm 9,30$	$32,09 \pm 8,70$
Subklinik hipotiroid	32	7	39 (26%)	$57,49 \pm 14,33$	$29,22 \pm 6,08$
Subklinik hipertiroid	29	18	47 (31,3%)	$61,79 \pm 14,16$	$28,72 \pm 4,18$
Ötiroid	29	4	33 (22%)	$62,27 \pm 7,95$	$28,32 \pm 5,38$
Total	115	35	150 (100%)	$60,63 \pm 12,47$	$29,02 \pm 5,66$

Ortalama sT3, sT4, T3, T4, TSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Ortalama BNP düzeyleri aşikar hipotiroid grupta $17,26\pm 16,87$ pg/ml, aşikar hipertiroid grupta $153,46\pm 187,78$ pg/ml, subklinik hipotiroid grupta $23,34\pm 19,72$ pg/ml, subklinik hipertiroid grupta $54,38\pm 53,19$ pg/ml ve ötiroid grupta ise $28,57\pm 16,72$ pg/ml olarak bulundu (Tablo 4.3, Şekil 4.1).

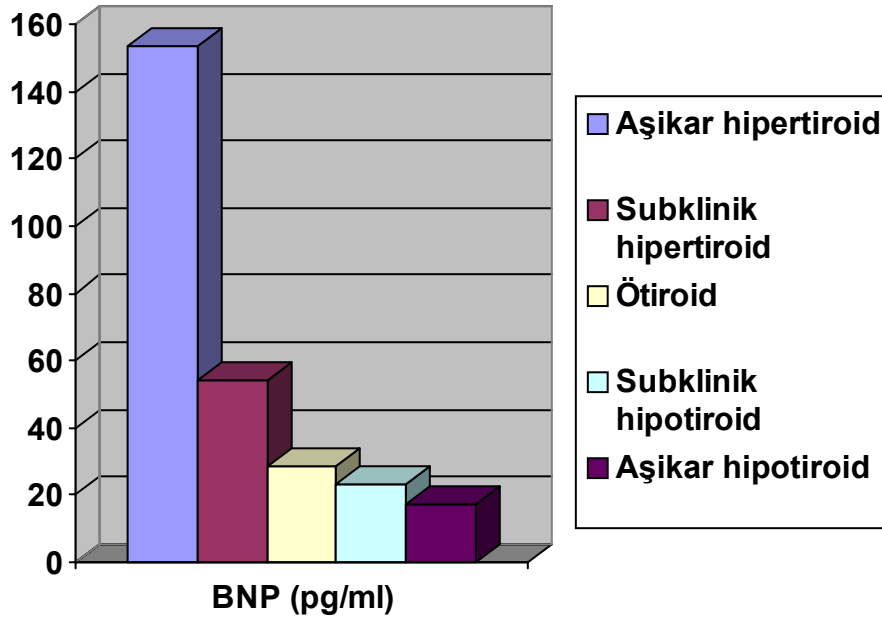
Tablo 4.2: sT3, sT4, T3, T4, TSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı:

	sT3	sT4	T3	T4	TSH
Aşikar hipotiroid	2,57±1,28	0,56±0,07	0,59±0,39	2,12±1,03	54,92±38,45
Aşikar hipertiroid	9,23±4,91	3,34±1,05	2,20±0,96	15,49±3,73	0,01±0,01
Subklinik hipotiroid	2,86±0,46	1,17±0,15	1,03±0,15	6,22±1,15	9,55±4,94
Subklinik hipertiroid	3,64±0,99	1,37±0,25	1,26±0,28	8,34±1,74	0,08±0,08
Ötiroid	2,90±0,75	1,15±0,17	1,22±0,24	7,25±1,43	1,84±1,38

Tablo 4.3: Çalışmaya katılan bireylerin BNP dağılımı:

	BNP (pg/ml)	Median
Aşikar hipotiroid	17,26±16,87	13,13
Aşikar hipertiroid	153,46±187,78	87,35
Subklinik hipotiroid	23,34±19,72	16,20
Subklinik hipertiroid	54,38±53,19	31,20
Ötiroid	28,57±16,72	23,00
Toplam	49,31±82,21	24,05

Bu beş grubun BNP değerleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (F:12, df:4, p<0,001). Post-hoc analizler sonrasında BNP ortalamasının aşikar hipertiroid grupta diğerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001).



Şekil 4.1: Grupların BNP sonuçlarına göre dağılımı:

Korelasyon analizi ile BNP sonuçlarının T3, T4, sT3, sT4 ve TSH ile ilişkisi araştırıldı. BNP ile T3, T4, sT3, sT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı, fakat BNP ile TSH arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.5).

TARTIŞMA

Kalp yetmezliği tanısı güçtür çünkü semptom ve bulguları sensitif ve spesifik değildir. Eğer hasta yaşı ise ve semptomlar hafifse veya kalp yetmezliğini taklit eden pulmoner hastalıklar veya obezite gibi komorbid hastalıkları varsa tanı daha da güç olmaktadır. BNP testi kalp yetmezliği tanısında çok fayda sağlamıştır. Kalp yetmezliği tanısı konan birçok hastada tiroid hormon bozuklukları olabilmektedir. Kalp yetmezliği tanısında kullanılan BNP testinin tiroid hormonlarından etkileniyor olması kalp yetmezliği tanısında hatalara ve yanlış tedavilere neden olabilir. Kalp hızı, kardiyak debi, sistemik vasküler direnç tiroid hormon durumu ile yakından ilişkilidir. Tiroid hormonu periferde oksijen kullanımını ve substrat ihtiyacını artırmaktadır, bu şekilde sekonder olarak kardiyak kontraktiletiyi artırır. Ayrıca tiroid hormonu kardiyak kontraktiletiyi direkt olarak da artırabilir. T3 periferik dolaşımında arteriollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler direnci azaltmaktadır. Tiroid hormonu kan hacmini artırmaktadır. BNP'nin salınmasına yol açan uyarı myositlerin gerilmesidir (159). Tiroid hormonlarındaki artış bu nedenlerden dolayı BNP salgısını uyarabilir.

Bu çalışmamızda aşikar hipotiroid, aşikar hipertiroid, subklinik hipotiroid, subklinik hipertiroid ve ötiroid hasta gruplarında BNP düzeylerini araştırdık. BNP düzeyi hipertiroid grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Aşikar hipotiroid, subklinik hipotiroid, subklinik hipertiroid ve ötiroid hasta gruplarında da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tiroid hormon seviyelerine uygun olarak BNP düzeyleri değişiklik göstermektedir. Şekil 1'de göze çarpan eğilim, hasta sayısı daha fazla olduğu takdirde istatistiksel olarak anlamlı farkın ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. BNP ile T3, T4, sT3, sT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı, fakat BNP ile TSH arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Subklinik hipotiroidi ve hipertiroidide T3, T4 düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen TSH ölçümleri çok düşük veya çok yüksek olabilmektedir. Bu çalışmada subklinik hipotiroid, subklinik hipertiroid vaka sayısı aşikar hipotiroid, aşikar

hipertiroid hasta sayısından fazla olduğu için TSH ile BNP arasındaki ilişki anlamlı çıkmamış olabilir.

BNP ile tiroid hormon ilişkisini araştıran az sayıda makale mevcuttur. Schultz M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kalp hastalığı ve dispnesi olmayan 17 aşikar hipotiroid, 21 subklinik hipotiroid, 13 aşikar hipertiroid ve 6 subklinik hipertiroid hastanın NT-pro-BNP seviyeleri ölçülmüş daha sonra ötiroidi sağlandıktan sonra NT-proBNP ölçümleri tekrarlanmış. Ancak bu çalışmada ekokardiografi yapılarak ejeksiyon fraksiyonlarının normal olduğu gösterilememiş, bu bir eksiklik olarak belirtilmiş. Bu çalışmada NT-proBNP seviyelerinin tiroid hormonlarından etkilendiği tespit edilmiş. Serum serbest T3, T4 ve TSH seviyeleri NT-proBNP ile ilişkili bulunmuş. NT-proBNP seviyeleri hastaların yaşları ile ilişkili bulunmamış. Aşikar ve subklinik hipertiroid gruplarda tedavi ile NT-proBNP seviyelerinde anlamlı düşme olmuş. Aşikar ve subklinik hipotiroid gruplarda ise NT-proBNP seviyelerinde anlamlı yükselme olmuş. Çoklu lineer regresyon analizinde sT4 ve sT3, yüksek NT-proBNP seviyeleri ile ilişkili bulunmuş. Bu çalışmada subklinik tiroid hastalıklarında tedavi ile NT-proBNP seviyelerinde değişme olduğu gösterilmiş ve bu durumun subklinik tiroid bozukluklarının doku seviyesinde kalbi etkilediklerine dair bir bulgu olduğu ifade edilmiş (157).

BNP mRNA, β -adrenerjik aktivasyon ile uyarılmaktadır (160). Hipertiroidide norepinefrin üretimi ve plazma seviyeleri azalmaktadır fakat kalp kasında spesifik β_1 -adrenerjik reseptörler artmaktadır (161). Bu değişikliklerin net etkisi olarak NT-proBNP salgısında artış olması ve bunun sonucu olarak hipertiroidideki artışa katkıda bulunup bulunmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Hipertiroidideki NT-proBNP seviyelerinde artışın bir nedeni de aminopeptidazların aktivasyonu sonucu NT-proBNP parçalanmasına bağlı olarak dolaşımdaki yıkım ürünlerindeki artış olabileceği belirtilmiştir.

Schultz M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aşikar ve subklinik hipertiroidide NT-proBNP seviyeleri yüksek bulunmuş, bu durum kalp yetmezliği tanısında yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle kalp yetmezliği

tanısında NT-proBNP testi kullanılırken tiroid hormonlarının da beraberinde çalışılması önerilmiş (157).

Bu çalışmadan farklı olarak bizim yaptığımız kesitsel çalışmada hastalar tedavi edildikten sonra BNP bakılmadı dolayısıyla tiroid hormonları normale gelince BNP seviyelerinin nasıl etkilendiği gözlemlenemedi, bu konuda ayrıca araştırma yapılmasını öneriyoruz. Ayrıca Schultz M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bir alt grupta kardiyak debi empedans kardiografi ile ölçülmüş, bizim çalışmamızda kardiyak debi hesaplanmadı, bu çalışmamızın bir eksikliğidir.

Kohno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hem hipertiroid insan, hem de rat hipertiroidi ve hipotiroidi modellerinde BNP düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırılmış. Plazma BNP konsantrasyonu hipertiroid hastalarda normal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Plazma BNP konsantrasyonu hipertiroid hastalarda serum T4 seviyesi ile korele bulunmuş. Ratlarda ise plazma BNP konsantrasyonu hipertiroid ratlarda (özellikle ağır hipertiroid ratlarda) hipotiroid ve ötiroid ratlara göre daha yüksek bulunmuş. Hipotiroid ratlarda da plazma BNP konsantrasyonu ötiroid ratlara göre daha düşük bulunmuş. Plazma BNP konsantrasyonu T4 seviyesi ile korele bulunmuş. Ratlardan elde edilen atrial ve ventriküler kardiosit hücre kültürlerine T3 ve T4 uygulandığında doza bağımlı olarak BNP salgısının arttığı saptanmış. T3'ün BNP salgısını artırıcı etkisi T4'den daha fazla bulunmuş (155). Bu çalışmada bizim yaptığımız çalışmadan farklı olarak insan modelinde sadece hipertiroid hastalar kullanılmış. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da BNP seviyesi hipertiroid grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu çalışmada BNP seviyesi insan BNP-32 antiserum ve ¹²⁵I-işaretleli insan BNP-32 kullanılarak ölçülmüş, bizim çalışmamızda ise BNP rutin olarak kullanılan 'Triage BNP Test' kiti kullanılarak ölçüldüğü için bulunan sonuçların klinik kullanımda daha önemli olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmada bizim çalışmamıza ek olarak ratlarda da tiroid hormonunun etkileri araştırılmış.

T3, in vivo ve in vitro ortamda hücre büyüklüğünü artırarak, protein sentezini artırarak, gen ekspresyonlarını değiştirerek kardiyak myositlerde büyümeyi uyarmaktadır. Tiroid hormonu kalpte çeşitli genlerin regülasyonunda rol

oyunmaktadır. Bunlar; sarkoplazmik endoplazmik retikulumda bulunan Ca^{2+} -ATPaz enzimi (SERCA), atrial natriüretik peptid, β_1 adrenerjik reseptörler, α miyozin ağır zinciri (α -MHC), β miyozin ağır zinciri (β -MHC), Na^+/K^+ ATPase, voltaja bağlı K^+ kanalları, phospholamban, tip V ve VI adenilil siklaz, Na^+-Ca^+ pompası, ve tiroid hormon reseptörüdür. BNP hem hayvan modellerinde hem de insanlarda hipertrofi ile yakından ilişkili bir kardiyak hormondur. T3'ün kalp üzerindeki etkisi patolojik kardiyak hipertrofidan (örneğin hemodinamik yüklenmeye bağlı hipertrofi) farklıdır, patolojik hipertrofik myokarda T3 tedavisi uygulandığında gen ekspresyonu değişerek egzersize bağlı fizyolojik hipertrofidaki paterne benzemektedir. BNP, hem hayvan hem de insan modellerinde hipertrofi ile ilişkili bulunan bir kardiyak hormondur. Tiroid hormonunun in vivo ve in vitro ortamda BNP salgısını uyardığı bilinmektedir. Fakat kardiyak myositte BNP gen ekspresyonlarının değiştiğine ve bunun hipertrofik fenotiple ilişkili olduğuna dair kanıt yoktur.

Liang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada in vitro ortamda T3'ün rat ventrikül myositlerinde BNP mRNA ve BNP promoter aktivitesini artırdığını ve myosit hacmini büyüttüğünü, protein sentezini artırdığını tespit etmişler. Neonatal rat ventriküler myositlere 48 saat T3 uygulandığında BNP immunoreaktivitesinde 6 kattan fazla artış ve BNP mRNA seviyesinde 3 kat artış saptamışlar. Referans olarak in vitro ortamda BNP gen ekspresyonunu artırdığı ve hipertrofiye neden olduğu bilinen endotelin (ET) kullanılmış. ET uygulandığında ise BNP mRNA seviyesinde 8 kat artış olmuş. ET ve T3 birlikte uygulandığında ise BNP mRNA seviyesinde yaklaşık 20 kat artış olması her iki uyarının toplamından daha fazla etki yaratmakta ve sinerjistik etki oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca myosit hücre kültürlerinde T3 ve ET'nin hipertrofi belirteçleri üzerindeki etkisi araştırılmış. T3 yaklaşık 2,5 ve ET 4 kat protein sentezini artırmaktadır. Bu iki ajanın birlikte etkisi ile yaklaşık 7 kat artış olmaktadır. Morfolojik olarak myositlerde hem T3 hem de ET hücre kütlelerini ve sarkomerik organizasyonu artırmakta. ET myositlerin hem boy hem de enini, T3 ise sadece boyunu artırmakta. Bu çalışmada ilk olarak T3'ün, BNP promoter aktivitesini doza bağımlı olarak artırdığı, T3 ve ET'nin hipertrofi ve BNP promoter aktivasyonunda sinerjistik etki gösterdikleri tespit edilmiş. BNP'nin in vivo ortamda tiroid hormon fazlalığı durumundaki etkisi bilinmemektedir. BNP, dolma basıncını ve "afterload"u azaltarak kardiyak performansı artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca

hipertrofik cevabın progresyonunu azaltan lokal negatif feedback mekanizmayı uyararak kardiyak fibrozis ve kardiyomyopatiye gidişi önlediği düşünülmekte (156). Bu çalışmada ilk olarak tiroid hormonunun BNP üzerine olan etkisi moleküler araştırma yöntemleri ile ortaya konmuş. İn vivo ortamda bu ilişkinin araştırılması önerilmiş.

Wei ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 67 hipertiroid hastanın BNP düzeyleri ve sol ventrikül fonksiyonları ölçülerek sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış. Ortalama BNP düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuş. BNP düzeylerindeki yükseklik daha ziyade sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmada BNP ile tiroid hormonları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise BNP ile T3, T4, sT3, sT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Bizim çalışmamızda ekokardiografi yapılamadığı için sol ventrikül disfonksiyonu ile BNP düzeyleri karşılaştırılmadı (162).

Sonuç olarak BNP testinin tiroid hormon bozukluklarından etkileniyor olması nedeniyle dispne etiolojisi araştırılan bir hastada BNP testinin yanında tiroid hormonlarının da çalışılmasını öneriyoruz.

BNP düzeyleri ile obezite ilişkisini araştıran çalışmalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) BNP'yi etkilediği görülmektedir. Wang ve arkadaşları *Framingham Heart Study* kohortu içinden BNP ölçümü yapılmış olan 3389 hastada VKİ ile plazma BNP ölçümlerini karşılaştırmışlar. Yaş, klinik ve ekokardiografik değişkenlere göre ayarlama yapıldıktan sonra VKİ ve plazma BNP düzeyleri arasında ters ilişki saptanmış. Normal VKİ olan vakalara göre obez erkeklerin plazma BNP düzeyleri %40, obez kadınların plazma BNP düzeyleri ise %38 daha düşük bulunmuş. Lojistik regresyon analizi ile VKİ ve hipertansiyon faktörlerine göre ayarlama yapıldığında diyabetin istatistiksel olarak anlamlı düşük plazma BNP seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmış. Natriüretik peptid klerans reseptörlerinin (NPR-C) adipoz dokuda bol miktarda bulunması nedeniyle adipositlerin natriüretik peptidlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasında rol oynadıkları düşünülmektedir (163).

Mehra ve arkadaşlarının konjestif kalp yetmezliği olan 318 hastada yaptıkları çalışmada BNP seviyeleri obez hastalarda obez olmayanlara göre daha düşük

bulunmuş. Son zamanlarda yayımlanan diğer bazı çalışmalarda da benzer bulgular saptanmış (164).

Bizim alışmamızda ise BNP sonuçları ile VKİ arasında ilişki saptamadık. Bu durum vaka sayısının azlığı ve tiroid hormonlarının BNP düzeylerini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda aşikar hipotiroid, aşikar hipertiroid, subklinik hipotiroid, subklinik hipertiroid ve ötiroid hasta gruplarında BNP düzeylerini araştırdık. BNP düzeyi hipertiroid grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kalp yetmezliği tanısı konan birçok hastada tiroid hormon bozuklukları olabilmektedir. Kalp yetmezliği tanısında kullanılan BNP testinin tiroid hormonlarından etkileniyor olması kalp yetmezliği tanısında hatalara ve yanlış tedavilere neden olabilir.

Sonuç olarak BNP testinin tiroid hormon bozukluklarından etkileniyor olması nedeniyle dispne etiolojisi araştırılan bir hastada BNP testinin yanında tiroid hormonlarının da çalışılmasını öneriyoruz.

REFERANSLAR

- 1) Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart: I Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
- 2) Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956; 131: 572-94.
- 3) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
- 4) Kangawa K, Fukuda A, Minamino N, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 119: 933-40.
- 5) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
- 6) Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-55.
- 7) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
- 8) Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863-70.

- 9) Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K, Matsuo H. Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 535-42.
- 10) Sikaris K. BNP-Considering a heartfelt message. *Heart Lung and Circulation* 2004; 13S:S31-S37
- 11) Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62: 191-95.
- 12) Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol* 1997; 273: H2678-86.
- 13) Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000; 102: 3074-79.
- 14) Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-40.
- 15) Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, Beringer T. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides* 1998; 32: 319-25.
- 16) 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.
- 17) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-69.

- 18) Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-32.
- 19) Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, et al. Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 1500-06.
- 20) Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1832-38.
- 21) Pucci A, Wharton J, Arbustini E, et al. Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart. *Int J Cardiol* 1992; 34: 237-47.
- 22) Nakamura S, Naruse M, Naruse K, et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 909-12.
- 23) Riddervold F, Smiseth OA, Hall C, Groves G, Risoe C. Rate-induced increase in plasma atrial natriuretic factor can occur independently of changes in atrial wall stretch. *Am J Physiol* 1991; 260: H1953-58.
- 24) Nishimori T, Tsujino M, Sato K, Imai T, Marumo F, Hirata Y. Dexamethasone-induced up-regulation of adrenomedullin and atrial natriuretic peptide genes in cultured rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2125-30.
- 25) Ladenson PW, Bloch KD, Seidman JG. Modulation of atrial natriuretic factor by thyroid hormone: messenger ribonucleic acid and peptide levels in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid rat atria and ventricles. *Endocrinology* 1988; 123: 652-57.

- 26) Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-39.
- 27) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
- 28) Sonnenberg JL, Sakane Y, Jeng AY, et al. Identification of protease 3.4.24.11 as the major atrial natriuretic factor degrading enzyme in the rat kidney. *Peptides* 1988; 9: 173-80.
- 29) 29 Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-76.
- 30) Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-39.
- 31) Tonolo G, Richards AM, Manunta P, et al. Low-dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* 1989; 80: 893-902.
- 32) Floras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
- 33) Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221-27.

- 34) Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985; 76: 1807-11.
- 35) Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: F863-66.
- 36) Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C, Coutie W, MacDonald TM. Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88: 159-64.
- 37) Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-97.
- 38) Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
- 39) Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1428-35.
- 40) Suga S, Nakao K, Itoh H, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta: possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J Clin Invest* 1992; 90: 1145-49.
- 41) Charles CJ, Espiner EA, Richards AM, Donald RA. Central C-type natriuretic peptide augments the hormone response to hemorrhage in conscious sheep. *Peptides* 1995; 16: 129-32.
- 42) Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440-44.

- 43) Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.
- 44) Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
- 45) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-69.
- 46) Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger 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; 310: 193-97.
- 47) Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
- 48) 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: 202-09.
- 49) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-67.

- 50) McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
- 51) Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-32.
- 52) 52 Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
- 53) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al, for the Christchurch Cardioendocrine Research Group. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 114-20.
- 54) Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1559-66.
- 55) Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000; 104: 158-63.
- 56) Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232-37.
- 57) Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-28.

- 58) Vasani RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252-59.
- 59) Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21-29.
- 60) Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, Espiner EA, Ikram H, Nicholls MG. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-17.
- 61) Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 754-65.
- 62) Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-74.
- 63) Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure: higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694-702.
- 64) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
- 65) Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-08.

- 66) Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-14.
- 67) Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-99.
- 68) Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-40.
- 69) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-58.
- 70) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
- 71) Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-92.
- 72) Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
- 73) Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436-42.

- 74) Isnard R, Pousset F, Trochu J, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 417-21.
- 75) Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-97.
- 76) Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1781-87.
- 77) Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-38.
- 78) Rame JE, Sheffield MA, Dries DL, et al. Outcomes after emergency department discharge with a primary diagnosis of heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 714-19.
- 79) Osca H, Zorio E, Martinez-Ortiz de Urbina L, et al. Brain natriuretic peptide as an indicator of long term survival in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 2001; 104 (suppl): II 501.
- 80) Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.
- 81) Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21-28.

- 82) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-29.
- 83) de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
- 84) Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002; 89: 463-65.
- 85) 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.
- 86) Ishii J, Nomura M, Ito M, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 2000; 301: 19-30.
- 87) Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
- 88) Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264-67.
- 89) McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-26.

- 90) Johnson W, Omland T, Hall C, et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623-29.
- 91) van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1811-18.
- 92) Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138: 1126-32.
- 93) Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106: 2454-58.
- 94) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228-33.
- 95) Christensen G, Aksnes G, Ilebekk A, Kiil F. Release of atrial natriuretic factor during selective cardiac alpha- and beta-adrenergic stimulation, intracoronary Ca^{2+} infusion, and aortic constriction in pigs. *Circ Res* 1991; 68: 638-44.
- 96) Sanderson JE, Chan WW, Hung YT, et al. Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocker. *Br Heart J* 1995; 74: 502-07.
- 97) The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101: 378-84.

- 98) Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001; 141: 925-32.
- 99) Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-41.
- 100) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
- 101) Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91-96.
- 102) Lainchbury JG, Richards AM, Nicholls MG, et al. The effects of pathophysiological increments in brain natriuretic peptide in left ventricular systolic dysfunction. *Hypertension* 1997; 30: 398-404.
- 103) Hobbs RE, Miller LW, Bott-Silverman C, James KB, Rincon G, Grossbard EB. Hemodynamic effects of a single intravenous injection of synthetic human brain natriuretic peptide in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 896-901.
- 104) Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996; 94: 3184-89.

- 105) Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998; 4: 37-44.
- 106) The UMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-40.
- 107) Margulies KB, Barclay PL, Burnett JC Jr. The role of neutral endopeptidase in dogs with evolving congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2036-42.
- 108) Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, Ruschitzka F, Luscher TF. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001; 104: 1856-62.
- 109) McClean DR, Ikram H, Garlick AH, Richards AM, Nicholls MG, Crozier IG. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 479-86.
- 110) Klapholz M, Thomas I, Eng C, et al. Effects of omapatrilat on hemodynamics and safety in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 657-61.
- 111) Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 2000; 356: 608-09.
- 112) Williams ES, Miller JM. Results from late-breaking clinical trial sessions at the American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1-18.
- 113) Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88:631-637.

- 114) Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990;88:626-630.
- 115) Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435-1441.
- 116) Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997;85:734-738.
- 117) Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996;6:505-512.
- 118) Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995;333:1522-1527.
- 119) Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:596-604.
- 120) Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982;30:585-586.
- 121) Graettinger JS, Muenster JJ, Selverstone LA, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1959;38:1316-1327.
- 122) Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:146-150.

- 123) Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long-term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1028-1033.
- 124) Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:51-62.
- 125) Feldman T, Borow KM, Sarne DH, Neumann A, Lang RM. Myocardial mechanics in hyperthyroidism: importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:967-974.
- 126) Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:777-82.
- 127) Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994;75:245-251.
- 128) Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000;141:2139-2144.
- 129) Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993;87:1451-1460.
- 130) Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada ASM. Graves' disease: influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988;148:626-631.
- 131) Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: a reversible cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979;44:9-12

- 132) Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1996;156:2221-2224.
- 133) Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982;72:903-906.
- 134) Sandler G, Wilson GM. The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: a review of 150 patients treated with ¹³¹I. *QJM* 1959;28:347-369.
- 135) Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-1252.
- 136) Magner J, Clark W, Allenby P. Congestive heart failure and sudden death in a young woman with thyrotoxicosis. *West J Med* 1988;110:759-760.
- 137) Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998;338:712-718.
- 138) Padayatty S. Concerning minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2607-2608
- 139) Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:159-164.

- 140) Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, et al. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:1007-1010.
- 141) Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism: response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med* 1997;296:1-6.
- 142) Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler S, Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1822-1827.
- 143) Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999;140:3170-3176.
- 144) Fredlund BO, Olsson SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of "torsade de pointe" type in hypothyroidism. *Acta Med Scand* 1983;213:231-235.
- 145) Keating FR Jr, Parkin TW, Selby JB, Dickinson LS. Treatment of heart disease associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis* 1961;3:364-381.
- 146) Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:467-73.
- 147) Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *QJM* 1985;224:857-865.

- 148) Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2064-2067.
- 149) Cooper D, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
- 150) Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-278.
- 151) L.L.Ng. Brain natriuretic peptide (BNP) and diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 2004, 21, 1-16
- 152) Isotani H., Kameoka K., Sasaki I., Hida H. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive type 2 diabetic patients without cardiac disease. *Diabetes care*; jun 2000, 23, 6;859-860
- 153) Epshteyn V., Morrison K., Krishnaswamy P. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes care*; jul 2003; 26, 7, 2081-2087.
- 154) Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA et al. Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;44(5):1047-52.
- 155) Kohno M, Horio T, Yasunari K et al. Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone. *Metabolism*. 1993 Aug;42(8):1059-64.

- 156) Liang F, Webb P, Marimuthu A et al. Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem*. 2003 Apr 25;278(17):15073-83. Epub 2003 Jan 30.
- 157) Schultz M, Faber J, Kistorp C et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jan;60(1):54-9.
- 158) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228-38. Review.
- 159) Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):501-9.
- 160) Shimoike, H., Iwai, N. & Kinoshita, M. Different regulation of natriuretic peptide genes in infarcted rat hearts. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*,1997, 24,23-30.
- 161) Klein, I. & Ojamaa, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*,2001, 344, 501–509.
- 162) Wei T., Zeng C., Tian Y. et al. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jan; 28(1):8-11
- 163) Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):594-600.
- 164) Mehra MR, Uber PA, Park MH et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1590-5.