

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİNİN
BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zühal KARACA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim ŞAHİN

MALATYA 2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Tiroid Bezi.....	3
2.1.1 Tiroid Bezi Anatomi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.2 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları.....	5
2.1.3 Hipertiroidizm.....	5
2.1.4 Hipertiroidi Nedenleri.....	6
2 1.4.1 Basedow Graves Hastalığı.....	6
2.1.4.1.1 Epidemiyolojisi.....	7
2.1.4.1.2 İmmunolojisi.....	7
2.1.4.1.3 Patoloji.....	8
2.1.4.1.4 Klinik Bulgular.....	9
2.1.4.1.5. Tanı.....	13
2.1.4.1.5.1. Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.4.1.6. Klinik Seyir.....	14
2.1.4.1.7. Tedavi.....	14
2.1.4.1.7.1. Antitiroid İlaçlarla Tedavi.....	15
2.1.4.1.7.2.Radyoaktif İyot Tedavisi.....	16
2.1.4.1.7.3. Cerrahi Tedavi.....	16
2 1.4.2 Toksik Multinodüler Guatr.....	17
2. 1.4.2 1. Tedavi.....	19
2. 1.4.3 Toksik Adenom (Plummer Hastalığı).....	19
2.1.4.3.1 Tedavi.....	20
2.1.4.4 Trofoblastik Hastalıklara Bağlı Tirotoksikoz.....	20
2.1.4.4 1 Tedavi.....	21
2.1.4.5 Struma-Ovari.....	21
2.1.4.5.1 Tedavi.....	21
2.1.4.6. İyotla İndüklenen Hipertiroidizm (Jod Basedow).....	21
2.1.4.7 Artmış TSH Sekresyonu (TSH oma: TSH Salgılayan	

Hipofiz Adenomu).....	22
2.2.Beyin Natriüretik Peptid.....	23
2.2.1 Natriüretik Peptidlerin Etkileri.....	24
2.2.2 Beyin Natriüretik Peptid'in Sentezi ve Kontrolü.....	26
2.2.3 Kalp Yetmezliğinde BNP.....	26
2.2.4 Tanı Amaçlı BNP Kullanımı.....	27
2.2.5 Prognostik Amaçlı BNP Kullanımı.....	28
2.2.6 BNP'in Tedavide Kullanımı.....	29
2.2.7 Plazma BNP Düzeyinin Ölçülmesi ve Referans değerleri.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırma Grubu.....	32
3.2. Değerlendirme.....	33
4. BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. ÖZET.....	45
8. SUMMARY.....	46
9. KAYNAKLAR.....	47

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hipertroidi nedenleri.....	6
Tablo 2: Graves hastalığında immun cevabı başlatan faktörler.....	8
Tablo 3: Natriüretik peptidlerin etkileri.....	25
Tablo 4: Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açan BNP durumları.....	29
Tablo 5: Tedavi öncesi hipertiroidi hastalarının ve kontrol grubunun değerlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 6: Hipertiroidi hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 7: Graves hastalığı ve toksik multinodüler guatr hastalarının tedavi öncesi Değerleri.....	36
Tablo 8: Tiroid hormonları ve antikorları ile BNP arasında tedavi öncesi ve sonrası korrelasyon değerleri.....	36
Grafik 1: BNP'nin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri.....	37
Grafik 2: BNP ve ST3'ün tedavi öncesi değerleri.....	37
Grafik3: BNP ve ST4'ün tedavi öncesi değerleri.....	38
Grafik 4: BNP ve TSH'ın tedavi öncesi değerleri.....	38

KISALTMALAR

CNP	: C Tip Natriüretik Peptid
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
ST 3	: Serbest Triiodotironin
ST4	: Serbest Tiroksin
TT4	: Total Tiroksin
TT3	: Serbest Triiodotironin
NPRC	: Natriüretik Peptid Reseptör C
NPRA	: Natriüretik Peptid Reseptör A
TSH	: Tirotropin
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
NP	: Natriüretik Peptid.
MİT	: Monoiodotirozin
DİT	: Diiodotirozin (DİT).
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
BMH	: Bazal Metabolik Hız
Anti TPOAb	: Antiperoksidaz Antikor
Anti TgAb	: Antitroglobulin Antikor
TSHR Ab	: TSH reseptörüne karşı gelişen antikor
MNG	: Multinodüler Guatr
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
PTU	: Propiyotiyourasil
RAİ	: Radyoaktif İyot
CAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
PWC	: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
DNP	: Dendroaspis Peptid
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği

SSS	: Santral Sinir Sistemi
AF	: Atrial Fibrilasyon
SVT	: Supraventriküler Taşikardi
Na	: Sodyum
ATİ	: Antitiroid ilaçlar
ACTH	: Adrenokotikotropik hormon
RAİ	: Radyoaktif iyot
MNG	: Nontoksik multinodüler guatr
TMNG	: Toksik multinodüler guatr
AST	: Aspartrat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
HCG	: İnsanda korionik gonadotropin
CT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Mağnetik rezonans
RAIU	: Radyoaktif iyot uptake

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu gelişen klinik duruma tirotoksikoz denilir, kardiyovasküler sisteme ait bulgu ve belirtiler sık görülür. Kalp'te β -adrenerjik reseptörler artar. Nabız basıncı artmış olup, sıçrayıcı nabız gözlenir. Ayrıca angina pectoris ve miyokard infarktüsü görülebilir. Prematüre atışlar ve atrial fibrilasyon ile başlayan konjestif kalp yetmezliği, sistemik embolizasyon,

kardiyovasküler kollaps ve ölüme kadar gidebilen değişik klinik tablolar görülebilir (1-3).

Beyin natriüretik peptid (BNP) ise renin-angiotensin-aldosteron sistemini dengeleyen natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Plazmadaki BNP'nin temel kaynağı ventriküller olup, hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü fazladır. Salınımı ise, sol ventrikül duvar geriliminin ve kan hacminin artışıyla tetiklenmektedir (4,5).

Hipervolemiyle seyreden kalp yetmezliğinde, kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akut koroner sendromlarda, miyokard enfarktüsü sonrasında ve pulmoner embolide BNP düzeyi artar. Sağ kalp yetmezliğindeki BNP düzeyi, sol kalp yetmezliğine göre daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmektedir (6-10). Ayrıca BNP düzeyi tiroid fonksiyonlarından da etkilenmektedir. Hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmalarda BNP düzeyinin tiroid bezinin aktivitesiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu durum; sol ventrikül disfonksiyonu ve atrial fibrilasyon (AF) sonucu gelişen kalp yetmezliğine bağlı olarak BNP düzeyinin arttığı şeklinde açıklanmaktadır (8,9). Araştırmalarda tiroid fonksiyonlarının artmış olduğu hipertiroidilerde BNP düzeyinde arttığı, tedaviden sonra ise azaldığı gözlenmiştir. Tiroid fonksiyonlarının azalmış olduğu hipotiroidide ise BNP düzeyi azalmış, tedaviden sonra da normal sınırlarına geldiği bildirilmiştir (11). Ayrıca tiroid hormonlarının kardiyak disfonksiyonlardan bağımsız olarak BNP düzeyini de etkileyebileceği gösterilmiştir (12,13).

Çalışmamızda kardiyak problemi ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hipertiroidili hastalarda BNP düzeyini ve tedavinin BNP düzeyine etkisini değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tiroid Bezi

2.1.1 Tiroid Bezi Anatomi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi boyunda, trakeanın anteriorunda, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında bulunup isthmus ile birbirine bağı olan iki lobtan ibarettir. Büyüklüğü 12-20 gr olup, damarsal ve yumuşak kıvamda bir yapıdır. Paratiroid hormon üreten paratiroid bezler, tiroidin her iki kutbunun posteriorunda yerleşmişlerdir (14).

Tiroid bezi fibröz bir kapsülle çevrilidir. İçi kolloid dolu 15-500 µm çapındaki küresel foliküller fonksiyonel birimleridir. Foliküllerin ortasında bulunan lümen epitel hücreleri ile döşenmiş olup, içindeki kolloid de, folikül hücreleri tarafından yapılarak lümene bırakılan ve tiroide özgü protein olan tiroglobulin içerir. Tiroid hormonları bu proteinin içinde depolanmış olarak bulunur ve gerektiğinde tiroglobülden ayrılarak kana verilir (1,15).

Tiroid bezi içinde yerleşmiş diğeri bir hücre grubu da parafoliküler hücreler veya C hücreleri olup kalsitonin sekrete ederler (16).

Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) olmak üzere iki hormon salgılar. Hormonların üretilebilmesi için günde yaklaşık 100 µg iyot'un alınması gerekli olup günlük iyot alımı yetersiz olduğunda tiroid bezi hormon yapımı esnasında zorlanmaya

başlar. En önemli iyot kaynakları su ve besinlerle alınan iyottur. İyot plazmadan tiroid hücrelerine aktif transportla geçerek oksidasyona peroksidaz enzimi aracılığıyla uğrar. Bunun sonucunda iyotlanmış tirozin molekülleri ortaya çıkar. Bu olay tiroglobulin molekülü içinde gerçekleşir. İyotlanmış tirozin molekülleri önce inaktif durumdadır (Monoiodotirozin (MİT) ve diiodotirozin (DİT)). Prekürsör olan bu maddeler tekrar oksidasyona uğrayarak aktif olan T3 ve T4 hormonlarını oluşturur. Bunlar kana pinositoz yoluyla verilir. Kanda dolaşan T4'ün tümü tiroid bezinde yapılmıştır. Ancak T3'ün %20'si tiroid bezinde yapılmış olup %80'i periferik dokulardaki T4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (1,16).

Tiroid hormonları etkilerini nükleusta yerleşmiş reseptörlere bağlanarak gösterirler (1).

Kana verilen T4 ve T3 yüksek oranda proteinlere bağlı olarak bulunurken az bir kısmı ise serbest haldedir (T4'ün %0,03'ü, T3'ün %0,3'ü).

Tiroid hormonlarını bağlayan proteinler şunlardır (1):

- Tiroksin bağlayan globulin (TBG)
- Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA)
- Albumin.

Hipofizden salgılanan tirotropin (TSH) tiroid bezinin çalışmasını düzenler. Hormon folikül hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapımı artar. Tiroid hücrelerindeki tüm metabolik olaylar üzerine TSH'ın etkisi vardır (1,16).

Tüm hipofiz hormonları gibi TSH'da hipotalamik bir hormonun kontrolü altındadır. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) adı verilen tripeptid hipofizden TSH'ın yapımını ve salımını uyarır (1,16).

Negatif feedback mekanizması hipotalamus-hipofiz-tiroid arasında işlemektedir. Tiroid bezi kana aşırı miktarda tiroid hormonu salgıladığında TRH ve TSH salgılayan

hücreler de inhibisyona neden olur. Hormon seviyesi azaldığında ise TRH ve TSH salınımı artar (1,16).

Tiroid bezinin TRH ve TSH'dan bağımsız olarak işleyen bir düzenleme mekanizması da tiroid'in otoresülasyonu. İyot miktarının azalması TSH'ya verilen cevabın şiddetlenmesine, artması ise bu cevabın azalmasına neden olmaktadır (1).

2.1.2 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Tiroid hormonları metabolizma hızını, oksidatif metabolizmayı ve mitokondri enzimlerini artırır. Vücut ölçüsü, yaş ve cinsiyete bakılmaksızın Bazal Metabolik Hızın (BMH) en önemli belirleyicisidir. Aşırı salındığı zaman BMH'ı %60-100 oranında artırır (17-19).

Tiroid hormonları aynı zamanda karbonhidrat metabolizmasını uyarır. Glikoz emilimini, glikoz kullanımını ve glikoz yapan enzimleri artırır (17,19).

Tiroid hormonlarının bir diğer özelliği yağ metabolizmasını uyarmasıdır. Yağ dokusundan yağların hızla mobilizasyonunu sağlar. Bu durumda hücrelerde serbest yağ asidi konsantrasyonu ve oksidasyonu hızlanır. Artmış tiroid hormonları plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin konsantrasyonunu azaltır. Hormonların azalması ise kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin konsantrasyonunu artırarak karaciğerde aşırı lipid depolanmasına yol açar (17,19). Tiroid hormonlarının plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltma mekanizmalarında biri, safra ile kolesterol sekresyonu hızını önemli ölçüde artırması ve feçesle kaybına yol açmasıdır. Kolesterol sekresyonunun artması sonucunda karaciğer hücrelerinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin sayısında artış gözlenir (19).

Tiroid hormonları aynı zamanda protein sentezine, yıkımına ve glikoneogeneze etki eder (17).

2.1.3 Hipertiroidizm

Dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu gelişen klinik durumdur. Tiroid işlevinin artışına bağlı oluşmasına rağmen, dışarıdan fazla

miktarda hormonun alınmasına, inflamasyona veya tiroid dışında bir bölgeden hormonun salgılanmasına bağlı da oluşabilmektedir (20).

2.1.4 Hipertiroidi Nedenleri

Hipertiroidizm nedenleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo1: Hipertiroidi Nedenleri

Basedow Graves hastalığı
Toksik multinodüler guatr (Plummer hastalığı)
Toksik nodüler guatr (toksik adenom)
Trofoblastik tümörler
Struma-Ovari
İyotla indüklenen Hipertiroidizm (Jod Basedow)
Artmış TSH sekresyonu (TSH oma : TSH salgılayan hipofiz adenomu)

2 1.4.1 Basedow Graves Hastalığı

Hipertiroidizm’in en sık görülen nedenidir ve toksik diffüz guatr olarak da tanımlanan bu hastalığın nedeni bilinmemektedir (21).

Stresin Graves hastalığının başlamasını tetiklediği ileri sürülmüşse de bu hipotezi destekleyen yeterli kanıt bulunamamıştır. Hastalıkta kalıtsal yatkınlık da önemlidir ancak hastalığın akut olarak başlamasını neyin tetiklediği net değildir. Tirotoksikoz vakaların %60-90’ını Graves hastalığı oluşturmaktadır (23).

Otoimmün bir hastalık olup sıklıkla göz ve deriyi tutmasına rağmen pek çok organı etkileyebilir. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür (21).

Graves hastalığında gözlenen belirtiler, diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemen oluşan klasik triad’ın bir ya da daha fazlasının bulunması söz konusudur. Guatr hemen her zaman vardır. Genellikle diffüz, simetrik ve nodülsüzdür. Bazen

asimetrik ve lobüllü olabilir. Tiroid büyüklüğü sıklıkla 30-40g civarındadır, seyrek olarak daha büyük olabilir. Damarlanması arttığı için tiroid üzerinde thrill ve üfürüm olabilir. Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gidişi hipertiroidizimden farklı olabilir (15).

2.1.4.1.1 Epidemiyolojisi

Prevalansı populasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Ancak iyot alımına bağlı olarak da değişir. İyot alımının yüksek olduğu bölgelerde prevalansın arttığı gözlenmiştir. Tirotoksikoz'ların %60-80'inde Graves hastalığı ile karşılaşılır. Kadınlarda 5-10 kat daha fazla görülür. En sık 20-50 yaşları arasındaki bireylerde görülür (14).

2.1.4.1.2 İmmunolojisi

Basedow-Graves hastalığı otoimmün bir hastalık olup; T lenfositler tiroid bezindeki antijene karşı duyarlı hale gelir ve B lenfositlerini uyarır. Tiroidi büyüten ve uyarıcı immünglobinlerin bulunduğu bildirilmiştir. Tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörüne bağlanabilmekte ve TSH'ya benzer etki gösterecek c-AMP artışına neden olmaktadır. Antikorların varlığı başlıca iki yöntemle gösterilmektedir (22).

1. Antikorların varlığı, reseptöre bağlanmak üzere, ortama eklenmiş olan işaretli TSH ile yaptığı rekabetle anlaşılır. Reseptöre bağlanan fakat hücreyi uyarmayan, tersine TSH'ın hücreyi etkilemesini bloke eden antikorların varlığı bazen söz konusu olabilir.

2. Hücrenin c-AMP üretimindeki artışı ölçülmektedir. Bu daha spesifik bir yöntem olarak kabul edilir (22).

Graves Hastalığında immün cevabı başlatan diğer faktörler ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Graves Hastalığında İmmün Cevabı Başlatan Faktörler

Gebelik (özellikle postpartum dönem)
İyotun aşırı alınması
Lityum tedavisi
Viral veya bakteriyal infeksiyonlar
Glukokortikoid tedavisinin kesilmesi

Ailevi otoimmün endokrin hastalığı hikayesi olanların %50'sinde Graves saptanmış olup, bunların birinci derece yakınlarında Graves hastalığı ve Hashimoto tiroidit'in oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca Addison, IDDM, over yetersizliği, Pernisioz anemi ve Myastenia gravis gibi diğer spesifik otoimmün hastalıklarla da beraber bulunabilmektedir (22).

2.1.4.1.3 Patoloji

Tiroid dokusu, diffüz, yumuşak ve genellikle simetrik olarak büyümüş, damarlanma artmıştır. Histolojik olarak foliküller küçüktür ve silendirik epitel ile döşelidir. Folikül lümeninde kolloid birikimi azalmış veya kaybolmuştur. Bu değişikliklerin dışında belirgin olan başka bir bulgu, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonudur. Antitiroid ilaçlarla tedavi sonrası, bu değişikliklerde gerileme olur, foliküller büyür. Tedavi birkaç ayı bulduğunda ise lenfosit infiltrasyonunda da azalma meydana gelir. Hastalıkta target hücreleri MHC II antijenlerini taşır. Bu antijenler, tiroid içindeki aktif T hücrelerinin yüzeylerinde de bulunur. Graves hastalığında yaygın olarak lenfoid hiperplazi ve infiltrasyon bulunur. Nadiren dalak ve timus büyüklüğü de saptanabilir (7, 20).

Oftalmopati ise orbita oluşumlarının lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücreleri ile infiltrasyonu görülür. Orbita kas yapısı, lenfosit, mast hücreleri, infiltrasyonu, mukopolisakkarid birikimi ve ödem sonucu genişlemiştir. Bu bulgular ve yağ dokusundaki artış, orbitanın ileriye doğru iletilmesine yol açar (7, 20).

Graves dermopatisinde ise;dermisin lenfosit ve mukopolisakkaridlerle infiltrasyonu ve dermis kalınlaşması görülür (7, 20).

2.1.4.1.4 Klinik bulgular

Tirotoksikozun şiddetine, hastalığın süresine, tiroid hormon fazlalığına, bireysel hassasiyete ve hastanın yaşına bağlı olarak farklı klinik gösterir. Ancak yaşlılarda klinik maskelenebilir ve hastalarda apatik hipertiroidizme bağlı yorgunluk ve kilo kaybı ile gelebilirler (23).

Tirotoksikozda iştah artmış olup, metabolik hızdaki yükselme sonucu aşırı kilo kaybı gözlenir. Ancak iştah artımı sonucu hastaların %5-10'unda kilo alımı görülür. Hastalarda Aklorhidri, gastrit, karın ağrısı olabilir. Bağırsak hareketleri arttığı karbonhidratların bağırsak emilimi hızlanmıştır. Buna bağlı olarak insülin sekresyon düzeni bozulmuştur. İnsülin rezistansı artmıştır. Tip I Diabetes Mellitus(DM) riski artmıştır (1,3).

Hepatik disfonksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve metabolik yıkımına bağlı olarak aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirübin, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artış, protrombin zamanında uzama görülebilir (1,3, 23).

Hastalık hiperaktivite, sinirlilik ve irritabiliteyi içerir. Bunlar bazı hastalarda kolay yorulma hissine yol açar. Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu sıktır. Yaşlı hastalarda apatik tirotoksikoz depresyonla karıştırılabilir. En sık görülen belirtilerden birisi ince tremordur. Nörolojik belirtiler ise hiperrefleksi, kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonsuz proksimal myopatidir (23).

Tirotoksikoz bazen hipokalemik periodik paralizinin bir formu ile birlikte de olabilir. Bu tirotoksikozlu Asyalı erkeklerde sıktır (23).

En sık kardiovasküler bulgu da sinüs taşikardisi olup, çoğu kez çarpıntı hissi ile birlikte dir. Yüksek kalp debisi nabız basıncının artmasına ve genişlemesine , aortik-sistolik üfürüme yol açabilir. Yaşlılarda veya önceden kalp hastalığı olanlarda anjinayı ya da kalp yetmezliğini kötüleştirebilir. Elli yaşından büyük hastalarda ise atrial fibrilasyon sık görülür (23).

Hastalarda cilt sıklıkla sıcak ve nemlidir, özellikle sıcak havalarda aşırı terleme ve sıcak intoleransından yakınılır. Palmar eritem, onikoliz, kaşıntı, ürtiker ve diffüz hiperpigmentasyon da olabilir. Saçlar incelmıştır. Hastaların %40'ından fazlasında diffüz alopesi gelişir ve ötiroidizm sağlandıktan sonrada aylarca devam edebilir. Gastrointestinal transit zamanı kısalmıştır. Bu da sıklıkla diyareye ve steatore ile olan artmış dışkılama sıklığına neden olur (14).

Pretibial miksödem ise hastaların %10'unda görülür. Glikozaminoglikanların deride birikmesi sonucunda tibianın alt kısmında ve ayakların dorsal yüzünde, inflamasyon göstermeyen, koyu pembe veya mor renkli portakal kabuğu görünümüne sahip, sert bir plak bulunur. Nodüler tutulum da oluşabilir ve nadiren tibianın üst kısmına ve ayaklara doğru ilerleyerek elefantiyazisi taklit edebilir (1, 2, 23).

Periorbital miksödem genellikle oftalmopati ile birlikte bulunur. Uzun süren tirotoksikoz durumunda %1 vakada akropaki denilen parmaklarda çomaklaşma görülebilir (1, 2, 23).

Gözlerde ilk oluşan semptomlar ise, yabancı cisim(toz) varmış duygusu, ağrı, fotofobi ve gözyaşı salgısının azalması veya artmasıdır.

Egzoftalmi (Propitozis) retroorbital dokuda aminoglikanların, lenfosit, plazmosit, su ve yağın toplanmasıyla oluşur. Genellikle iki taraflı olup nadiren tek taraflıdır. Hasta karşıya bakarken alt göz kapağı ile korneanın alt kenarı arasında, sklera görülür. Sıklıkla asimetriktir ve göz arkasında basınç hissine sebep olabilir. Uykuda gözün açık kalmasına da lagoftalmus denir. Hastalar egzoftalmiye ait klinik bulgularla doktora başvururlar. Kapak hareketlerinde gecikme, bulanık görme, göz yaşında artış, çift görme ve renkli görmede azalma olabilir. Ciddi vakalarda görme kaybı, korneada ülserasyon, infeksiyonda gözlenebilir.

Graves'deki oftalmopati spastik ve mekanik olmak üzere iki grupta toplanabilir. Spastik olanlar sempatik aşırı aktivite ile ilgilidir. Canlı bakış, göz kırpmada azalma ve göz açıklığında artma gözlenir. Bunlara egzoftalmi eşlik etmez. Tirotoksikoz düzelince normale döner. Mekanik olanlar ise egzoftalmi, oftalmopleji,

kongestif bulgular (kemozis, periorbital ödem), kornea ülserleri, optik nöropati ve optik atrofidir (2, 3, 23).

Egzoftalmi derecesi Hertel veya Luedde egzoftalmometresi ile ölçülür.

Gözün dış bileşkelerinden, göz küresinin, ön kutbuna olan yükseklik dereceyi verir. Hastalık egzoftalmi derecesi ile takip edilir. Türk toplumunda normalin üst sınırı 20 mm olarak saptanmıştır. Ciddi vakalarda 30 mm'ye kadar çıkabilir. Egzoftalmi tek taraflı ise ve tirotoksikoz bulguları belirgin değilse tanı güçleşir bu nedenle bilgisayarlı tomografiden de yararlanılır (1, 2).

Göz kaslarındaki tutulma ve kalınlaşma oftalmoplejiye neden olabilir. Tutulan kasa göre belirli bir yöne bakış mümkün olmaz ve konverjans bozulur. Hafif vakalarda bazı yönlerde çift görme şikayeti olur. Ağır vakalarda şaşılık ve sürekli diplopi vardır. Üst göz kapağında retraksiyon olabilir ve buna bağlı kapak ile kornea arasında sklera ortaya çıkar (1, 3).

Graves hastalığındaki orbital değişikliklerin yaygınlığını ve aktivitesini ölçmek için kullanılan bir çok skorlama sistemi vardır. NO SPECS şeması birkaç kelimenin baş harflerinden(akronim) oluşmuş olup, aşağıdaki değişiklikleri içerir.

- 0=Belirti ve semptomların olmaması
- 1=Sadece belirti var(gözkapağı retraksiyonu veya geri kalması), semptom yok
- 2=Yumuşak doku tutulumu(periorbital ödem)
- 3=Egzoftalmi(>22mm)
- 4=Ekstraokuler kas tutulumu(diplopi)
- 5=Korneal tutulum
- 6=Görme kaybı

Göz hastalığını tanımlamak açısından NO SPECS şeması hatırlatıcı olmakla birlikte, yeterli değildir ve hastalığı tam olarak tanımlamadığı gibi, hastaların göz bulguları şemadaki gibi bir evreden diğerine ilerleme göstermez. Hastalığın, aktif ve

şiddetli olduğu zamanlarda göz hastalıklarından konsültasyon istenir. Hastalığın seyri açısından göz kapağı fissür genişliği, floresan ile korneal boyama ve ekstraokuler göz kaslarının fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi objektif ölçümlere gereksinim vardır (14).

Graves hastalığına hipokrom mikrositer anemi de eşlik edebilir. Ayrıca nötropeni ve rölatif lenfositoz bulunur. Monositler ve B lenfositlerinde artış gözlenir. Trombositopeni ve bazen idiopatik trombositopenik purpura görülebilir. Demir kullanımında bozukluk vardır. Folik asit ve B12 ihtiyacı artmıştır. Eritrositlerde Glukoz fosfat dehidrogenaz aktivitesi artmıştır. Retiküloendoteliyal sistem (RES) ve lenfoid yapıda hiperplazi vardır. Bazen yaygın lenfadenopati görülebilir (1, 3, 23).

Adrenal korteks hiperplazisi de olabilir. Bu durum glukokortikoid yıkımının artmış olması sonucu adrenokotikotropik hormona (ACTH) yapımındaki artışa bağlı olarak gelişir. Parathormon da baskılanma, erkeklerde serbest testosteronda azalma, diabet kontrolünde bozulma görülebilir. İdrarda 17 hidroksi kortikosteroidde de artış olabilir. Kortizol düzeyi normal sınırlardadır (3, 23).

Kadınlarda da menstrual siklus bozulmuştur. Oligomenore ve amenore sık olup, fertilité şansı azalmıştır. Ayrıca gebelik durumunda Graves hastalığında belirgin düzelme görülür. Erkeklerde ise libido azalması, impotans ve jinekomasti görülebilir. Sperm sayısının azaldığı da iddia edilmiştir. Seks hormon bağlayan globulin ise her iki cinstede artabilir. Bu nedenle kadınlarda total östrojen, erkeklerde total testesteron artmıştır. Ancak bunların aktif olan serbest formları azalmıştır. Prolaktin genellikle normaldir (1, 23).

Hastalıkta protein yapımı ve yıkımında hızlanmıştır. A vitamini absorpsiyonu ve karotenin A vitaminine dönüşümünde artış gözlenmektedir. Tiamin, B6 ve B12 vitamin gereksinimi artar. Kolesterolün hem yapımı hem de yıkımı artmıştır. Fakat yıkım daha fazla olduğundan kolesterol düzeyi azalmıştır. Trigliserid seviyesi ise düşmüş olup LDL azalmıştır (3, 2, 23).

2.1.4.1.5. Tanı

Kliniğe başvuran hastada oftalmopati veya dermopati tespit edilmesi tanıda önemli bir kriterdir. Bu belirtilerle gelen hastalarda, TSH düşük, radyoaktif iyot uptake (RAIU) T4, T3, ve ST4 yüksek bulunur. Genellikle T3/T4 oranı ise 20'nin üzerindedir.

Hastalar guatrılı veya guatrsız tirotoksik ise ve göz bulguları bulunmuyorsa I-131 uptake yapılmalıdır. Yüksek uptake sonucu ise Graves hastalığı veya toksik nodüler guatr için tanısal değer taşır. Düşük uptake de spontan olarak iyileşen subakut tiroid veya akut dönemdeki Hashimoto tiroiditi yönünde bulgular verir. Düşük uptake aşırı iyot alan veya nadiren struma ovarili hastalarda da bulunabilir.

Eğer TSH, ST4 ve uptakelerin hepsi yükseğe TSH salgılayan hipofizer adenomu veya tiroid hormonlarına genel yada hipofizer duyarsızlık düşünülür. Tetkiklerde ST4 normal, TSH baskılı ise serbest triiodotironin (ST3) ölçülmelidir. Sonuçlarda ST3 yüksekliği varsa Graves hastalığının başlangıç veya T3 salgılayan tiroid adenomu akla gelmelidir. Düşük ST3 ise ötiroid hasta sendromunda veya glukokortikoid veya dopamin alan hastalarda görülür.

Tiroid antikorları olan antiperoksidaz antikor (Anti TPOAb), antitiroglobulin antikor (Anti TgAb), Graves hastalığında ve Hashimoto tiroidi vakalarında büyük çoğunlukla pozitifdir. Ancak TSH reseptörüne karşı gelişen antikor(TSHR Ab) Graves hastalığına özgüdür. Bu antikorların ölçümü klinik ve laboratuvar bulgularıyla desteklenmeyen apatik hipertiroidi ve Graves hastalığında tanısal önem taşımaktadır (24).

2.1.4.1.5.1. Ayırıcı Tanı

Graves hastalığının ayırıcı tanısı biyokimyasal olarak kesinleştirilmiş tirotoksikoz, palpasyonda diffüz guatr, oftalmopati, pozitif otoantikorlar ve sıklıkla bireysel veya ailesel otoimmünite öyküsüdür. Tanıda güçlük çekilen vakalarda, Tc99^m ve I-131 ile yapılan tiroid sintigrafilerinde diffüz ve yüksek uptake bulunması Graves hastalığının toksik nodüler guatrdan, destrüktif tiroiditten, tirotoksikoz faktisiadan, ektopik tiroid dokusundan ayırt edilmesini sağlar. Hipofiz tümörüne bağlı gelişen

sekonder hipertiroidizmde de diffüz uptake gözlenir. Ancak baskılanmamış TSH düzeyi ve Bilgisayarlı tomografi (CT) veya magnetik rezonans (MR) görüntüleme ile hipofiz tümörünün saptanması tanıda kolaylık sağlar (14).

Tirotoksikozun klinik özellikleri panik atak, mani, feokromisitoma ve malinite ile birlikte olan kilo kaybı gibi diğer bozuklukları bazı yönlerden taklit edebilir. TSH düzeyi normal ise tirotoksikosis tanısı ekarte edilebilir (14).

2.1.4.1.6. Klinik Seyir

Tedavi edilmeyen vakalarda klinik özellikler genellikle kötüleşir ve mortalite %10-30'dur. Hastaların bir kısmında spontan iyileşmeler ve alevlenmeler görülür. TSHR Ab'nın aktivitesindeki değişmelere bağlı olarak nadiren hipo ve hipertiroidizm arasında dalgalanmalar olabilir. Antitiroid tedavi sonrası remisyona giren hastaların %15'inde 10-15 yıl sonra destrüktif otoimmün olayının sonucu olarak hipotiroidizm gelişir (14).

Oftalmopatinin klinik gidişi, tiroid hastalığıyla paralel değildir. Hastaların önemli bir bölümünde, hipertiroidizm'den bağımsız olarak ve genellikle selim bir seyir göstermesine rağmen bazılarında oftalmopati ve oftalmopleji devam edebilir. Hafif bulguları olan hastalarda gözlük kullanılması, gece yastığının yükseltilmesi, diüretik kullanılması gibi basit önlemlerle düzelme sağlanabilir. Belirgin egzoftalmi, kemozis, oftalmopleji ve görme kaybı gibi ciddi kaybı olanlarda yüksek doz prednizolon ödemin ve infiltratif bulguların iyileşmesini sağlar. Oftalmopati başlangıçta 3-6 ay içinde kötüleşir, sonraki 12-18 aylık dönemde spontan iyileşme ile plato dönemi oluşur (14).

Tiroid dermopatisi ise sıklıkla Graves hipertiroidizmin gelişmesinden 1-2 yıl sonra görülür. Genellikle topikal glukokortikoidler kullanılabileceği gibi spontan düzelmeler de olabilir (14).

2.1.4.1.7. Tedavi

1. Antitiroid ilaçlarla tedavi
2. Radyoaktif iyotla tedavi
3. Cerrahi tedavi

2.1.4.1.7.1. Antitiroid İlaçlarla Tedavi

Avrupa ve Japonyadaki birçok merkezde antitiroid ilaçlarla tedavi daha çok kullanılmaktadır. Bunlar hastalığın tedavisinde uzun süreli tedavi yöntemi olarak seçilebilecekleri gibi cerrahi ve I-131 tedavisi öncesi hastayı ötiroid duruma getirebilmek için de kullanılabilirler.

Antitiroid ilaçlar (ATİ) ana tedavi olarak seçildiklerinde ise en az altı ay, genellikle 1-2 yıl süreyle kullanılmalıdır. Tedavi başlangıcında küçük guatrı olan ve tedavi sırasında da büyümeyen hastalarda remisyon oranı; büyük guatrı olan hastalara göre daha yüksektir. Graves hastalığının aktivitesi tedavi sırasında durmuşsa ilaçlar kesildikten sonra hastaların %75'inde ilk üç ayda, geriye kalan hastaların %25'inde ise ilk altı ayda hipertiroidizm belirginleşir. Bu olay ikinci bir ataktan ziyade hastalığın aktivitesini devam ettiğini gösterir. Tedavi sırasında hastalık aktivitesinin devam edip etmediğini gösteren değişkenler, tiroid sintigrafisi ve TSHR Ab'larıdır (25).

Uzun süreli antitiroid ilaçla tedavi sonucunda görülen remisyon oranları çeşitli serilere göre çok farklı bulunmuştur. Slingerland ve ark.'ları 79 hastayı antitiroid ilaçlarla tedavi etmişler ve kalıcı remisyon oranını %84 olarak bildirmişlerdir. Hamburg ve ark.'ları ise 204 hastada bu oranı %22 olarak saptamışlardır. Canary ve ark.'ları da beş yıllık izlem sonunda 20 yaşın altındaki hastalarda remisyon oranını %5 bulurken, 20 yaşından büyük hastalarda %11 olarak saptamışlardır. Gerçek remisyon oranı hastaların izlenme süreleri uzadıkça düşmektedir (25).

Tedavide kullanılan antitiroid ilaçlar (ATİ): Thionamide'ler olarak bilinen karbimazol, metimazol ve propiltiourasil'dir (PTU). Bunlar tiroid hormon sentezini azaltarak etki gösterirler. Başlıca iyod'un oksidasyonunu ve organifikasyonunu inhibe ederek ve iyodotirozinlerin eşleşmesini engelleyerek T3 ve T4 oluşumunu azaltırlar. Ancak antitiroid ilaçlarla tedavide tiroid içi iyot yetersizliği gelişir. Bunun sonucunda tiroidden salgılanan T3/T4 oranı ve serum T3/T4 oranı artar. PTU, metimazol'ün aksine periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. PTU, bu ilave etkisi sayesinde, ağır tirotoksikoz bulgularının daha çabuk düzelmesini sağlayabilir. Karbimazol, invivo metimazole dönüşerek etkisini gösterir. Metimazolün plazma yarılanma süresi altı saat, PTU'nin yarılanma süresi ise 1,5 saattir (24).

2.1.4.1.7.2.Radyoaktif İyot Tedavisi

Hastalar 1970'lerde 40-45 yaşın üzerinde ise I-131 tedavisi verilmesi önerilirken, günümüzde 21 yaş ve sonrasında güvenli olduğu bilinmektedir.

Graves hastalığında I-131 tedavisi sonrasında kalıcı hipotiroidizm yüzdesi yüksektir. Bu oranı azaltmak amacıyla dozun düşük tutulmasında ise hastanın remisyona girme süresini çok uzatmaktadır. Tedavinin etkisi ve süresi hakkında hastaya bilgi verilmeli, tiroksin replasman tedavisinin ömür boyu sürecek bir tedavi olduğu anlatılmalıdır (25).

Graves hastalığı gibi benign tiroid hastalıklarının tedavisinde kullanılan I-131, tiroid dokusuna 6000-10000 rad'lık eksternal radyasyon verir. Dozun yüksekliğine rağmen kanser riskinde minimal bir artış olur. Yüksek doz I-131 tedavisi almış 3000'den fazla hastayı içeren bir çalışmada sadece dört tiroid kanseri tespit edilmiştir (26-29).

Radyoaktif iyotla (RAİ) tedavinin diğer bir komplikasyonu da radyasyon tiroiditidir. Bu RAİ verilmesinden 10-14 gün sonra görülür. Tedaviye başlamadan önce yaşlılara, ağır tirotoksikozu olan vakalara ve kalp hastalarına birkaç haftalık dönem antitiroid ilaç verilmesi uygundur. Antitiroid ilaçlar RAİ verilmeden birkaç gün önce kesilmelidir. Gerekirse tekrar başlanılır. RAİ verilmeden önce tercih edilen ilaç metimazoldür. Propiltiyourasil I-131 uptake'ini haftalar veya aylar süresince inhibe ederken metimazol'un etkisi 24 saatte kaybolur (23).

2.1.4.1.7.3. Cerrahi Tedavi

Hastalar cerrahiye hazırlanırken bazı noktalara dikkat etmek gerekir:

- 1)-Hasta cerrahi tedaviye verilmeden önce hem klinik, hemde biyolojik olarak ötiroid olmalıdır.
- 2)-İyot, hasta antitiroitlerle ötiroid yapılmadan verilmemelidir.
- 3)-İyot başlanıldığı zaman antitiroid ajanlar kesilmemelidir (23).

Tiroidektomi özellikle büyük guatr'ı olan genç ve orta yaşlı hastalarda tercih edilmelidir (23).

2 1.4.2 Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr (TMNG)'da tiroid hormonların artışı ve klinik bulgular Graves hastalığına göre daha hafiftir. Uzun süreli nontoksik multinodüler guatr (MNG) zemininde geliştiği için, yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Kadınlarda daha sık görülür. Serum T4, T3 düzeyleri hafif yüksektir. Bazı hastalarda ise sadece TSH düşüklüğü ile kendini gösterebilir (25).

Genellikle tiroid sintigrafisinde bir veya birden fazla nodülde radyoaktif maddenin toplandığı otonom bölgeler, tiroidin geri kalan bölümünde ise supresyon görülür (25).

TMNG'a yol açan faktörler aşağıda verilmiştir:

1. Genetik faktörler,
2. Fonksiyonel faktörler,
3. Growth faktörler,
4. Guatrojenler,
5. İyot eksikliği,
6. Antikorlar
7. Genetik bazlı hormon sentez kusurlarının yol açtığı TSH yükseklikleridir.

Olguların bir bölümünde TSHr veya G protein mutasyonları gösterilmiştir. Çoğu kez önce diffüz guatr, daha sonra nodüler guatr oluşur. Kronik dönemdeki uyarımlarlar la yıllar içinde bazı hücre guruplarının yarı veya tam otonomlaşmaya geçtikleri ve nodül oluşturdukları görülmektedir. TMNG'da Anti TPOAb ve Anti TgAb yüksekliği görülmez (3).

Hastalık genelde 50-60 yaşından sonra görülür ve oldukça sinsi gelişir. Tanı çoğu kez geç konulur. Koroner kalp hastalıklarını, kalp yetmezliklerini ve aritmileri arttırıcı etki gösterir. Hipertiroidiye ait bulgular, koroner kalp hastalığı gibi

yorumlanabilir. Bu olgularda asıl neden tedavi edilmeden kalp yetmezliği ve aritmilerin tedavilerine yeterince cevap alınmadığı görülür. (1, 3, 23).

Hastalarda nabız taşikardik, bradikardik ve aritmik olabilir. Deri sıcak ve nemlidir. Tirotosikoza özgü parlak bakışlar vardır. İştah genelde azalmıştır ancak normal veya artmış da olabilir. Kilo kaybı ya da kilo almama vardır. Ayrıca sinirlilik ve huzursuzlukta saptanmaktadır (1, 3).

Tedavi edilmeyen olgularda progresyon gözlenir. Tirotoksik belirtiler olarak zayıflık, halsizlik, adele güçsüzlüğü belirginleşir ve hasta günlük işlerini yapamayacak duruma gelebilir. Bu progressif gidişten kemiklerde etkilenir ve osteoporoz gelişebilir (1,3).

Guatr genelde klinik olarak ilk dikkati çeken bulgudur. Çoğu olguda grade 2-3 büyüklükte olabilir. Çok büyük hatta dev guatrlar da görülebilir. Fizik muayenede guatr saptanması veya nodüllerin görülmesi durumunda ilk olarak ultrason yapılması önerilir. Hastanın ultrasonunda çok sayıda ve farklı büyüklükte nodüller tespit edilir. Bunlar genelde izohiperekoiktir. Ancak izo-hipoekoik de olabilir (1-3).

Ultrasonda hipoekoik nodül saptanmışsa bunların dominant olanlarına ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır (23).

Hastaların TSH, ST3 ve ST4 düzeylerine bakılır. TMNG'de tiroid hormon parametreleri tirotoksik bulunmuşsa tiroid sintigrafisi endikasyonu vardır. TMNG de genellikle çok sayıda, değişik büyüklükte ve farklı hiperaktivitede nodüller saptanır (1-3).

Nodüller arasındaki tiroid dokusu değişik seviyelerde baskılanmıştır. Hastanın ötiroid olduğu erken safhada nodüller sintigrafide normo-hiperaktif saptanabilir. Bu nodüllerin otonom olup olmadığını saptamak için T3 baskılama sintigrafisi yapmak gerekir. On gün, günde 3 defa 25 mcgr LT3 verilir ve sintigrafisi tekrarlanır. Nodüller otonomsa ilk sintigrafide ki nodüllerin belirginleştiği, nodüller arasındaki normal tiroid dokusu alanlarının silikleştiği saptanır. Bu test sırasında hastalar orta ve ileri yaşta

olduğu için dikkat edilmelidir. İlacın oluşturabileceği kardiyak problemler açısından beta blokörler ilave edilmelidir (1-3).

Çok büyük TMNG larda büyüklüğün treaka ve özafagus gibi komşu dokulara etkisini ve intratorasik büyüme olup olmadığını belirleme açısından bilgisayarlı tomografi (CT) veya magnetik rezonans (MR) çekilir. Ancak CT çektirirken kontrast madde kullanılmamalıdır (23).

2. 1.4.2 1. Tedavi

Tedavide genelde tiroid bezi büyük olduğu için ilk seçenek cerrahidir. Totale yakın tiroidektomi uygulanır. Cerrahi tedavi öncesi bütün tirotoksikozlarda olduğu gibi antitiroid veya bununla başarı sağlanmazsa, radyoaktif iyotla ötiroid duruma getirilmelidir. Hastanın yaş, olası kalp, serebral veya herhangi önemli bir rahatsızlığı durumunda operasyon endikasyonu sınırlandırılabilir (23).

Çok büyük olmayan TMNG olguları ise cerrahi olmadan sadece RAİ ile tedavi edilebilir. Ayrıca antitiroid tedaviyle cerrahiye hazırlanmada başarısız olunan çok büyük TMNG lı olgularda, operasyonu kabul etmeyen hastalarda ve kontrendikasyon durumlarında radyoaktif iyot tedavisi yapılır. RAİ tedavisinden birkaç ay önce iyotlu tuz ve deniz ürünleri gibi iyot içeren maddeler, ilaçlar (ekspektoranlar, amiodaron) ve iyotlu antiseptikler kesilmelidir. TMNG’i oluşturan otonom nodüllerin uptake düzeyleri farklı olacağından çoğu kez bir defada sonuç alınmaz. İkinci hatta üçüncü uygulama da gerekebilir (23).

2. 1.4.3 Toksik Adenom (Plummer Hastalığı)

Toksik adenomda da, TMNG’de olduğu gibi hastalar yaşlıdır. TMNG’deki nodüllerin aksine soliter adenomlar, benign bir tümör olarak kabul edilir. Büyük kısmında TSH reseptör geninde meydana gelen mutasyon rol oynar (1-3).

Adenomların bir kısmında Gs alfa protein genindeki mutasyon patogeneze sorumludur. Sintigrafide sıcak nodül görülür ve bezin diğer kısımlarında da supresyon mevcuttur. Boyunda uzun süredir yavaş büyüyen şişlik hikayesi vardır. Çapları 2,5 -3

cm'ye ulaşıncaya kadar tirotoksikoz yapmaları nadirdir. Nodülün ilk belirlenmesi ile klinik tirotoksikozun ortaya çıkışı 5-20 yıl sonra olur. Nadiren kısa sürede de gelişebilir. Adenomda santral nekroz yada hemoraji meydana gelebilir. Bu durumda kalan tiroid yeniden fonksiyona başlayabilir ve sintigrafide soğuk nodül olarak görülebilir. Bazı adenomlar dominant olarak T3 sekrete ederler. Klinikte hipertiroidi tablosu vardır. Egzoftalmi yoktur. Üst göz kapağında spazm olabilir. ST3 ve ST4 yüksek olup, TSH baskılanmıştır. TSHR Ab, Anti TPOAb ve Anti TgAb'ların negatif olması ile Graves hastalığından ayrılır (1-3).

2.1.4.3.1 Tedavi

Hastaların RAI, cerrahi ve antitiroid ilaçlarla tedavisi yapılabilir (2, 3, 23).

2.1.4.4 Trofoblastik Hastalıklara Bağlı Tirotoksikoz

Glikoprotein grubu hormonlar (HCG, TSH, FSH, LH) ortak bir alfa subünit ve farklı beta subünit içerirler. İnsanda korionik gonadotropin'nin (HCG) TSH benzeri aktivitesi vardır. Aşırı miktarlarda olduğu zaman TSH reseptörlerine bağlanarak uyarıma neden olurlar. Molar gebeliklerde de aşırı HCG sonucu tirotoksikoz oluşabilir (2, 23). Molhidatiform gebelikte tirotoksikoz 1/500 oranında görülür. Molhidatiformlu hastaların yaklaşık %20'sinde hipertiroidi vardır. Tirotoksik vakaların yarısı daha önce molhidatiform tanısı almıştır.

Klinikte diğer tirotoksikozlarda olduğu gibi serbest hormon düzeyleri ile semptomlar arasında ilişki yoktur. Hastalık süresinin kısa olması nedeniyle belirgin olmayabilir. ya da tümöre ait bulgular ön planda olduğu için semptomlar arka planda kalabilir. Tiroid bezi büyümemiştir veya minimal büyümüştür. Graves hastalığının karakteristik bulguları olan oftalmopati ve pretibial miksödem yoktur. Vaginal kanama, bulantı, kusma ve gebelik toksemisi gibi molhidatiforma bağlı bulgular saptanabilir. Koryokarsinomda ise pelvis, karaciğer ve beyin metastazlara bağlı bulgular saptanabilir. Erkeklerde hipertiroidi ile birlikte koryokarsinom oldukça nadir olmasına karşın sıklıkla testis yerleşimlidir. Bu hastalarda jinekomasti de görülebilir (2, 23).

Labaratuvar bulgularında HCG düzeyleri genellikle>300.000 U/L'dir. T4/T3 oranı Graves hastalığından daha yüksektir. Tiroid otoantikörleri saptanmaz. Pelvik USG'de mol görüntüsü elde edilir. Kesin tanı küretaj veya cerrahi ile alınan materyalin histopatolojik incelemesi ile konur (23).

2.1.4.4 1 Tedavi

Hasta mol'ün çıkarılması ile tedavi edilir. Tahliyesinden önce iyod ve/veya beta blokörlerle hasta hazırlanmalıdır (23).

2.1.4.5 Struma-Ovari

Over dokusu içinde tiroid epitelinin bulunmasına struma ovarii denmektedir. Hastaların çoğunda tanı pelvik kitle araştırılması sırasında konur. Nadiren asit veya hipertiroidi nedeni ile de hastalar başvurabilir. Struma ovarii'li hastaların %5-15'inde hipertiroidi ortaya çıkar. Hipertiroidik, guatrı bulunmayan ve RAIU saptanmayan veya minimal olan kadında struma ovarii akla gelmelidir. Tanı pelvisin sintigrafik görüntülemesiyle konur.

2.1.4.5.1 Tedavi

Malinite riski taşıdığından dolayı over dokusu mutlaka çıkarılması gerekir. Metastaz var ise RAI tedavisi uygulanabilir (23).

2.1.4.6. İyotla İndüklenen Hipertiroidizm (Jod Basedow)

Nontoksik noduler guatrı olan hastalara aşırı iyotlu tuz, iyot içeren kontras maddeler ve iyod içeren ilaçların kullanımı (amiodaron, iyot içeren ekspektoranlar ve öksürük şurupları) sonucu oluşur. Genellikle diğer tirotoksikozlardan farklı değildir. Altta yatan bir kardiyak patoloji var ise yaşamı tehdit edebilir. İyot alımında haftalar veya aylar sonra hipertiroidi ortaya çıkar. Sadece bir kez aşırı iyot alımı yeterlidir. Kontras madde verilmesi düşünülen yaşlı hastalarda rutin tiroid testi yapılmasında yarar vardır. TT4 ve ST4 düzeyleri yüksektir, TSH baskılanmıştır. RAIU düşüktür. Genellikle MNG veya Graves hastalığına bağlı bulgular saptanır.

Tedavisinde iyot kesilir. Genellikle 3-6 ay içinde düzelme olur. RAİ ve antitiroid tedavide yarar sağlamaz. Beta blokörler verilebilir. İyot havuzu çok dolu ise antitiroid ilaçlar ve/veya K-perklorat iyileşmeyi hızlandırabilir (2, 23, 28).

2.1.4.7 Artmış TSH Sekresyonu (TSH oma: TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu)

Klinik olarak tirotoksik olan bir hastada ST3 ve ST4 düzeylerinin yüksekliğine rağmen TSH'nin yüksek veya normal olması hipofiz adenomunu (TSH oma) düşündürür. TSH salgılayan hipofiz adenomları hipertiroidinin nadir görülen nedenlerinden biridir ve tüm hipofiz adenomlarının %3'den daha azını oluşturur. Sadece TSH salgılayabildikleri gibi, %15 oranında büyüme hormonu, %10 prolaktin, nadiren ACTH ve gonadotropin salınımı da bildirilmiştir (23, 30).

Semptomların başlaması ile tanı konana kadar geçen süre 1-27 yıldır. Vakaların %95'inde diffuz guatr vardır. Hastalarda baş ağrısı, görme bozukluğu ve mensturasyon düzensizliği gibi makroadenoma bağlı bulgular ön plandadır. Galaktore ve egzoftalmi görülebilir. ST3 ve ST4 düzeyleri artmıştır. TSH'da normal veya belirgin artış bulunabilir. TSH oma olduğu düşünülen olgularda magnetik rezonans görüntüleme tanıyı destekler.

Asıl tedavi trassfenoidal cerrahidir. Mikroadenomlarda prognoz daha iyidir. Radyoterapinin yararlı olduğuna dair kanıtlar yoktur. Antitiroid tedavi verilmez. Beta blokörler hipertiroidinin bazı semptom ve bulgularını önlemede yarar sağlar.

Octeroid tedavisi verilen tüm hastalarda etkili bulunmuştur. Yavaş salımlı somatostatin analogu'da (lanreotide) octeroid kadar etkili bulunmuştur. TSH ve PRL'nin birlikte salındığı adenomlar çok nadirdir. Haftada 2 gün Cabergolin tedavisi miks adenomda yararlıdır (31-33).

2.2.Beyin Natriüretik Peptid

Natriüretik peptid (NP) ailesi benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır. Atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C- tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptididir (DNP). Bunlar bir takım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. Bunlardan ANP ve BNP dolaşıma dokudan salınan kardiyak hormonlardır. CNP ise daha çok lokal hormon olarak görev yapıp, en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. DNP ise insan plazmasından ve atriyal miyokard'tan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Bold ve ark.ları 1981'de, sıçan atrium ve ventrikülünden elde edilen bir peptidin idrar çıkışını 20-30 kat arttırdığını bulmuşlardır (34).

Benzer etkileri olan başka bir peptid 1988'de domuz beyinde tespit edilmiş ve beyin natriüretik peptid adını almıştır. Fakat daha sonraki çalışmalarda BNP'nin esas kaynağının ventrikül miyokardı olduğu göstermiştir (37, 38).

Kalp atriyumlarından ANP yüksek oranda üretilirken, ventrikül ve böbreklerdeki sentez oranı daha azdır. Fetal, neonatal ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde ise yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (35, 36).

Atriyal natriüretik peptid, 126 aminoasit (aa) dizisine sahip öncül pro-atriyal natriüretik peptidin, 98 aa amino-terminal peptid fragmanı ve 28 aa karboksi-terminal ANP fragmanına parçalanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Amino terminal fragmanının ANP ile benzer etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Pro-ANP böbreklerde urodilatin olarak tanımlanan 32 aa'lık bir peptide dönüştürülmektedir. Pro-brain natriüretik peptid 108 aminoasit içerir.

Beyin natriüretik peptid, proteininin yapımı esnasında, 32 amino asitlik bir molekül ve 1 amino-terminal parçası ortaya çıkar. Plazmada her ikisi de bulunur. CNP ise pro-CNP'den kaynak alan 22 ve 53 aa'lık iki peptid yapıdan oluşur. Natriüretik peptidler ortak bir 17 aa'lık halka yapısı içerirler (39).

Natriüretik peptidler ise, natriüretik peptid reseptör-A (NPRA), natriüretik peptid reseptör-B (NPRB) ve natriüretik peptid reseptör-C (NPRC) üzerinden etki ederler. A ve B tipi reseptörler, cGMP sinyal sistemini kullanırlar. Bu reseptörler natriüretik peptidlerin kardiovasküler ve renal etkilerinin ortaya çıkmasında rol alırlar (40).

A tipi natriüretik peptid reseptörüne hem ANP hem de BNP bağlanır. CNP ise daha çok B tipi reseptöre bağlanır. A tipi reseptöre afinitesi en yüksek olan natriüretik peptid ANP, daha sonra sırasıyla BNP ve CNP'dir. B tipi reseptörler en çok beyinde bulunur. Her iki reseptörede, adrenal bezlerde ve böbreklerde rastlanır. Natriüretik peptidlerin A ve B tipi reseptörlere bağlanmasıyla guanilat siklaz aktive olur ve hücre içi cAMP düzeyi artar (41).

Guanilat siklaz yolunu ise NPRC kullanmaz. Bu reseptöre bağlanan natriüretik peptidler hücre içine alınarak "degrade" edilirler. Her 3 natriüretik peptid de NPRC'ye aynı afinite ile bağlanır. Ayrıca vasküler hücreler ve böbrek tübülüslerinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi de NP'lerin yıkımında rol oynar. Nötral endopeptidazın BNP'ye afinitesi ANP ve CNP'den daha azdır. Bu nedenle BNP'nin yarı ömrü ANP ve CNP'den daha uzundur (38, 42).

2.2. 1 Natriüretik Peptidlerin Etkileri

Natriüretik peptidler santral ve periferik etkileri ile sıvı ve elektrolit dengesini kontrol ederler (Tablo3). Beyin sapında sempatik tonusu azaltırlar, hipotalamusta arjinin-vazopressin ve kortikotropin salınımını, üçüncü ventrikülün bitişiğindeki bölge ile tuz isteğini ve su içimini engellerler. Natriüretik peptidler, tüm tuz ve sıvı fazlalığı giden durumlarda artar (43).

BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direk tübüler etkisi ile oluşur (42). Natriüretik peptidler afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerüler filtrasyonu artırır. Proksimal tübüldeki anjiotensin II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürez artırır. Arteriyel ve venöz dilatasyon yaparak kan basıncını ve

ventrikül ard ve ön yükünü azaltırlar. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokard'ta fibrotik ve proliferatif süreci önler (44, 45).

Vazodilatör etkisi ile ayrıca periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (46).

Vagal tonusu artırır, renin aldosteron salınımını önler, endotelin I ve anjiyotensin II'nin etkilerini bloke eder (47).

Renin ve aldosteron salınımlarını ANP infüzyonu direk durdurur ve aldosteronun salınması üzerine, anjiyotensin II'nin uyarıcı etkisini engeller. Miyokard'ta BNP'nin direkt gevşetici özellikleri vardır ve vasküler dokuda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olabilir. ANP ve BNP'nin aksine CNP dolaşımında olan bir hormon olmayıp, vasküler dokuda, lokal vazodilatör ve vasküler hücre proliferasyon inhibitörü olarak etki eder (37, 43).

Tablo 3: Natriüretik Peptidlerin Etkileri (37, 42, 43)

Böbrek	Vasküler	RAAS*	SSS**
GFR***↑	Arteriyel tonus ↓	Renin salınımı ↓	SSS aktivitesi↓
Na emilimi↓	Venöz tonus↓	Aldosteron↓	Vagal tonus↑

RAAS*: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

SSS**: Sempatik Sinir Sistemi **GFR*****: Glomerüler Filtrasyon Oranı,

Tiroid hormonları da kalp fonksiyonlarını etkilemektedir. Hipertiroidi'lerde de aritmiler ve konjestif kalp yetmezliği görülebilmektedir (10, 48). Natriüretik peptid düzeyleri hipotiroidi ve hipertiroidi gibi farklı tiroid fonksiyonları durumunda değişmektedir. Hafif kalp yetmezliğinde ve klinik hipertiroidili hastalarda ANP ve BNP'nin düzeylerinde artış gözlemlendiğinden, bu durumlarda hipertiroidizmin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir (49). Yapılan in vitro çalışmalarda da T4 ve T3'ün atrium ve ventrikül miyositlerinden BNP salınımını uyardığı saptanmıştır (8).

Hipertiroidizm’de BNP düzeyinin artması tiroid hormonlarının ventrikül fonksiyonları üzerinde uyarıcı etkisi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (8).

Beyin natriüretik peptid ve N-BNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği taktirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir (50).

Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında $26,2 \pm 1,8$ pg/ml, 65-74 yaş arasında $31,0 \pm 2,4$ pg/ml, 75 yaş üzerinde ise $63,7 \pm 6,0$ pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği (KY) bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir (50).

2.2.2 Beyin Natriüretik Peptid'in Sentezi ve Kontrolü

Beyin natriüretik peptid’in sentezi genomik kontrol altında olup, en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (50). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (51). Bu nedenle BNP’in plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızının artışı glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelinI ve anjiyotensin II’de BNP sentezini uyarabilmektedir (52).

Kalpdeki BNP salınım kontrolü, ANP’de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme şeklinde olmayıp direktir (50).

2.2.3 Kalp Yetmezliğinde BNP

Kalp yetmezliğinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozulmuştur. Asemptomatik hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın, natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize olan nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir (53).

Asemptomatik dönemde ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması erken tanıda duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca BNP'nin hastadan örnek alınımının kolay olması, hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlı olduğu saptanmıştır (54).

Ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetmezliği ile BNP'nin anlamlı olarak korrelasyon göstermesi üzerine Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetmezliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (55, 56).

2.2.4 Tanı Amaçlı BNP Kullanımı

Natriüretik peptidlerin salınımı sol ventrikül duvar gerilimi ve kan hacmiyle doğru orantılıdır. Kalp yetmezliği, asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyon ve sağ ventrikül bozukluklarında BNP düzeyleri tanı amaçlı kullanılabilir. Çalışmalarda natriüretik peptid düzeyi ile, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end- diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korrelasyon olduğu gösterilmiştir (2, 47, 57). Bu durumlarda kalp duvar geriliminin yükselmesine bağlı olarak natriüretik peptidlerin salınımında artmaktadır. Kalp yetmezliğinde natriüretik peptid düzeyinin arttığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur (58).

Natriüretik peptid düzeyleri ventrikül fonksiyon bozukluğuyla da doğru orantılıdır (58).

Natriüretik peptidlerin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları bilinmektedir. Kalp yetmezliğinin derecesine göre plazmada natriüretik peptid düzeyi otuz katına kadar artabilmektedir (59, 60).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği ve diğer nefes darlığı yapan etkenler BNP düzeyi ile ayırt edilebilir. Özellikle kalp yetmezliğinin yokluğunu ortaya koymada BNP yararlı bir parametredir (60). Dekompanse kalp yetmezliği olanlarda BNP'de belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (60).

Son yayınlanan Amerikan Kalp Derneği rehberinde, kalp yetmezliğinin prognozunun değerlendirilmesinde BNP düzeyine bakılması önerilmektedir (61). Avrupa Kardiyoloji Derneğinin hazırladığı klavuzda kalp yetmezliğinin tanısının konmasında ya da dışlanmasında natriüretik peptidlere yer verilmiştir (62).

Artmış BNP düzeyi akut koroner sendromlu hastalarda daha yüksek kardiyak komplikasyon ve miyokard enfarktüsü sonrası artmış mortalite ile birliktelik gösterir (60, 63).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner embolide, kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde, NP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Sağ kalp yetmezliğindeki NP artışının, sol kalp yetmezliğine göre daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (60).

Yaşlı insanlarda BNP'nin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum yaşlılıkla birlikte sol ventrikülün gerginliğinin artmasına ve diyastolik disfonksiyonuna bağlanmıştır (3). Natriüretik peptidin cinsiyetler arasındaki farkına dair yapılan çalışmalarda, kadınlarda BNP'nin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (3, 64).

Akut miyokardiyal iskemiye gösteren geleneksel biyokimyasal göstergelerin sadece miyokard nekrozunda etkin olduğu saptanmıştır. Ancak BNP'nin nekroz gelişmeden yalnız iskemi varlığında yükselme gözlemlendiği tespit edilmiştir (60, 65, 66).

Albüminüri ile seyreden diabetes mellituslu hastalarda da BNP düzeyinin arttığı ve bunun böbrek tübüllerinde NPRA'nın down regülasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür (67, 68).

2.2.5 Prognostik Amaçlı BNP Kullanımı

Natriüretik peptidler prognoz belirleyici olarak önemli bulunmuşlardır. Yüksek plazma BNP düzeylerinin, kronik kalp yetmezliği hastalarında şiddetini ve ölümünü öngören bağımsız, güçlü bir parametre olduğu kabul edilmektedir. Kalp yetmezliği bulunan hayvanlarda yapılan araştırmalarda, plazma ANP ve BNP düzeylerindeki düşüşü sonucunda ANP'nin katekolamin, anjiyotensin II, aldosteron ve endotelin I

üretimini baskıladığı görülmüştür. NPR-a reseptör antagonistleri ise bu hormonların konsantrasyonlarını arttırmaktadır. Volüm kontraksiyonu ve vazodilatör etkisi ile ANP ve BNP'nin sistemik kalp içi doluş basıncı ve sistemik vasküler direnci azalır ve miyokard iş yükünü hafifletir. Konjestif kalp yetmezliği olan olgularda anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitör tedavisi ile klinik hemodinamik düzelme yanında ANP ve BNP düzeylerinde de gerileme olmaktadır. Hastanın BNP takibine göre ACE inhibitörü dozu ayarlandığında tedavinin güvenli olduğu, iyi tolere edildiği ve RAAS inhibisyonunun daha belirgin olduğu görülmektedir (59, 69).

Karvedilol ve spironolakton ile yapılan çalışmalarda norepinefrin düzeylerinin azalmasına karşın sol ventrikül diyastol sonu, boyutlarında ve ejeksiyonundaki iyileşme ile paralel olarak BNP düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır (70, 71).

Berger ve ark'larının ejeksiyon fraksiyonu %35 veya altında olan 452 hastayı üç yıl süreyle izlediği çalışmalarında ani kardiyak ölümün tek bağımsız belirleyicisinin BNP olduğunu saptamışlardır (72).

Artmış BNP düzeyleri kronik kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda güçlü mortalite göstergelerinden sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu, yaş, miyokard infarktüsü öyküsü kardiovasküler ve total mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (1, 73).

Tablo 4: Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan BNP Durumları (74)

KY olmadan yüksek BNP*	KY varlığında düşük BNP
Akut koroner sendromlar	Akut akciğer ödemi
Miyokard infarktüsü	Akut mitral yetmezlik
Böbrek yetmezliği	Atriyal miksoma
Sağ kalp yetmezliğine yol açan akciğer hastalıkları	Mitral darlık
Pulmoner emboli	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu NYHA sınıf I hastalıklar

*BNP:Brain Natriüretik Peptid

KY:Kalp Yetmezliği

2.2.6 BNP'in Tedavide Kullanımı

Konvansiyonel diüretiklerin ve vazodilatörlerin renin –anjiyotensin aksı, SSS ve vazopressinin uyarılmasına yol açmak gibi istenmeyen etkileri bulunmaktadır. ANP ile BNP diüretik ve natriüretik etkilerinin yanısıra renin-anjiyotensin aksını da

baskılayarak periferik vazodilatasyona yol açarlar. Kalp yetmezliğinde endojen ANP ve BNP düzeylerinin yüksek olmasına rağmen sodyum ağır basar (51). ANP infüzyonu ile pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP), plazma renin aktivitesinin ve sistemik vasküler direncinin azaldığı, kardiyak debinin arttığı olumlu bir hemodinamik cevap gözlenir. ANP ve furosemid beraber verildiğinde, ANP'nin renin –anjyotensin aksı ve sempatik sistem üzerindeki inhibitör etkisinin devam etmesine rağmen idrar miktarı ve sodyum atılımı artmamaktadır (75). ANP'nin aksine BNP'nin natriüretik etkisi normal hastalara göre konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında şaşırtıcı ve anlamlı düzeyde daha belirgindir (76).

Daha potent bir natriüretik olması ve etkisinin daha uzun sürmesi nedeniyle potansiyel klinik kullanımı açısından BNP, en cazip natriüretik peptiddir. KKY hastalarında rekombinant DNA yöntemiyle üretilen bir insan BNP ajanı olan nesiritid verildiğinde PCWP ve sistemik vasküler direnci düşürür. Dolayısıyla, hem ön yük hemde ard yük azalmış olur. Böylece, atım hacmi ve kardiyak debi artar. Nörohormonal etkileri ile aldosteron düzeylerini düşürür. Kardiyorenal etkileri nedeniyle diüreze ve natriüreze yol açar. Doğrudan inotropik etkisi yoktur (76).

Plazma aldestron düzeyini baskılamasına karşın plazma renin, nörepinefrin veya epinefrin düzeyleri değişmemektedir. Kan basıncını ve kalbi etkilemeden böbrek plazma akımını ve glomerül filtrasyonunu artırır (77).

Hipertansif hastalarda ise BNP uygulanması kan basıncı, sol ventrikül performansı, kardiyak debi ve periferik vasküler dirençte değişikliğe yol açmamaktadır. Ancak plazma aldosteronunu baskılamakta ve belirgin natriürez gözlenmektedir (78).

2.2.7 Plazma BNP Düzeyinin Ölçülmesi ve Referans değerleri

Kan örnekleri saat 08.00 ila 10'da önkol veya brakial venden alınır. Kan örnekleri EDTA sodyum ve aprotinin içeren polietilen tüplerde toplanır. EDTA'lı tüplerde oda ısısında bekleyenler 4 saatte, 2-8 °C'de saklanan numuneler ise 24 saat içinde analiz edilmelidir. Santrifüj edilerek ayrılan numuneler –20 °C'de 3 aya kadar saklanabilirler (79).

Sağlıklı bireylerde sirkadian bir ritim saptanmamıştır. BNP kalpten sürekli olarak salınır. Sağlıklı bireylerin venöz kanında pikomolar konsantrasyonlarda sağlanabilir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 22 dakikadır (80).

Kalp yetmezliği için belirlenen eşik değer Triage kiti (assay) için 100 pg/ml, Elecsys proBNP kiti için 75 yaş altında 125pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 450pg/ml olarak belirlenir (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, daha önce tedavi almamış, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 29 hipertiroidili hasta (yaş ortalaması: $39,37 \pm 15,01$) alındı. 30 sağlıklı gönüllü kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. Araştırmamızdaki hastaların 19'u Graves hastalığı, 8'i Multinodüler Guatr (MNG) ve 2'si Toksik Adenom tanısı almıştır.

Çalışmamızda Graves hastalığı, Multinodüler Guatr ve Toksik Adenom tanısı alanlar ötiroid olana kadar antitiroid tedavi almıştır. Ötiroid olan hastalardan tekrar kan alınmış olup gerekli tetkikler yapılmıştır. Hastaların kalıcı tedavisi için gerekli yönlendirilmeleri sağlanmıştır.

Hastaların fizik muayenelerinde ise, EKG, kan basıncı ölçümü yapılmış olup BNP'nin oranını etkileyecek hipertiroidi dışındaki etkenler çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların, Total T3 (TT3), total T4(TT4), serbest T3(ST3), serbest T4(ST4), TSH, anti mikrozomal antikor (Anti TPOAb), anti tiroglobülin antikor (Anti TgAb), Tiroid USG, tiroid sintigrafisi, TSHR Ab, lipid parametreleri ve BNP düzeylerine, bakılarak hipertroidi tanısı konulmuştur.

Hipertroidi tespit edilen hastalara antitiroid tedavi başlanmış olup, 4 ay sonra kontrole çağrılmışlardır. Ötiroid olunca TT3, TT4, ST3, ST4, Anti TPOAb, Anti TgAb, TSH ve BNP'sine tekrar bakılmıştır. Kontrol grubuna da TT4, TT3, ST4, ST3, TSH, Anti TPOAb, Anti TgAb ve BNP düzeyleri çalışılmıştır.

Hastaların hematolojik, biyokimyasal testler ve BNP düzeyinin ölçümü için bir gece (12 saatlik) açlıktan sonra sabah 8:00-10:00 arasında venöz kan örnekleri alınmıştır. Çalışmamıza numuların BNP düzeyinin tespiti için EDTA içeren tüplerde AxSYM (Axis-Shield Diagnostics, UK) yöntemiyle çalışılmıştır. Bu AxSYM yöntemi 'microparticle enzyme immunoassy' tekniği kullanılarak uygulanmıştır. Serum kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri Olympus AU 600 analizöründe (Olympus Dianostica GmbH Hamburg/Germany) çalışılmıştır. TT4, TT3, ST4, ST3 ve TSH düzeyleri ise Immulite 2000 analizöründe chemiluminescent enzyme immunoassay (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) yöntemiyle ölçülmüştür.

3.2. Değerlendirme

Veriler Satistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 ticari istatistik programı kullanılarak hesaplanmıştır.

1. Verilerin dağılımı Two sample Kolmogrov-Smirov Testi kullanılmıştır.
2. Kategorik veriler X^2 testi ile değerlendirildi.
3. Hipertiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmak için Paired T Testi kullanılmıştır.
4. Kontrol grubu ile hipertroidi hastaların ve Graves hastaları ile TMNG'ların tedavi öncesi BNP düzeylerini karşılaştırmak için Student T ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
5. Hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BNP arasındaki ilişki ise Pearson korrelasyon metodu kullanılarak değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, daha önce tedavi almamış, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan 29 hipertiroidili (yaş ortalaması: 39.37 ± 15.01) ve 30 sağlıklı gönüllü kişi (yaş ortalaması: 38.10 ± 8.84) alındı.

Hipertiroidili hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tiroid hormonları ve BNP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0.01$). Hipertiroidili hastaların tedavi öncesi BNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Polikliniğe başvuran hipertiroidili hastaların tedavisine başlamadan önceki hormon ve BNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Tedavi Öncesi Hipertiroidi Hastalarının ve Kontrol Grubunun Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hipertiroidi		P değeri
	Tedavi Öncesi (n=29)	Kontrol grubu (n=30)	
TT3 (ng/dL)	344.51 ± 166.23	130.58 ± 34.36	<0.01
TT4 (ug/dL)	16.61 ± 5.06	8.87 ± 1.38	<0.01
ST3 (pg/mL)	9.38 ± 7.32	3.11 ± 0.47	<0.01
ST4 (ng/dL)	3.50 ± 1.46	1.62 ± 0.85	<0.01
TSH (mIU/mL)	0.02 ± 0.05	1.62 ± 0.85	<0.01
Anti TPOAb (IU/mL)	501.48 ± 471.08	26.26 ± 42.77	<0.01
Anti TgAb (IU/ mL)	600.68 ± 1022.04	68.60 ± 187.48	<0.01
BNP (ng/L)	70.02 ± 69.54	16.85 ± 12.72	<0.01

Hipertiroidi hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormon ve BNP değerlerinin karşılaştırılması ise tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hipertiroidi Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hipertiroidi Grubu (n=29)		P değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
TT3 (ng/dL)	344.51 ± 166.23	162.37 ± 55.11	<0.01
TT4 (ug/dL)	16.62 ± 5.06	8.32 ± 2.58	<0.01
ST3 (pg/mL)	9.38 ± 7.32	3.92 ± 1.07	<0.01
ST4 (ng/dL)	3.52 ± 1.48	1.25 ± 0.28	<0.01
TSH (mIU/mL)	0.02 ± 0.05	1.06 ± 0.93	<0.01
Anti TPOAb (IU/mL)	501.48 ± 471.08	515.25 ± 647.13	0.862
Anti TgAb (IU/ mL)	600.68 ± 1022.04	449.90 ± 873.58	0.242
BNP (ng/L)	70.02 ± 69.54	27.87 ± 18.63	0.002

Hastaların tedavi öncesi TT3, TT4, ST3, ST4, BNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve TSH düzeyleri ise düşük olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrasındaki elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (P<0.01). Tedavi sonrasındaki Anti TOPAb ve Anti TgAb düzeylerindeki değişim ise istatiksiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0.05).

Graves hastalığı ile toksik multinodüler guatr (TMNG) hastalarının tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Graves Hastalığı ve Toksik Multinodüler Guatr Hastalarının Tedavi Öncesi Değerleri

Değişkenler	Graves (n=19)	TMNG (n=8)	P
TT3 (ng/dL)	363.72 ± 175.80	293.00 ± 133.74	0.217
TT4 (ug/dL)	17.4 ± 5.3	15.90 ± 5.14	0.703
ST3 (pg/mL)	9.50 ± 5.36	9.43 ± 10.72	0.286
ST4 (ng/dL)	3.65 ± 1.52	3.02 ± 1.38	0.660
TSH (mIU/mL)	0.02 ± 0.04	0.03 ± 0.09	0.132
Anti TPOAb (IU/mL)	499.93 ± 472.90	346.61 ± 490.09	0.873
Anti TgAb (IU/ mL)	595.61 ± 1091.84	668.04 ± 1174.43	0.738
BNP (ng/L)	66.11 ± 53.63	73.89 ± 99.24	0.215

Tiroid hormonları ve BNP düzeyleri karşılaştırıldığında Graves hastalığı ve TMNG arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (P>0.05).

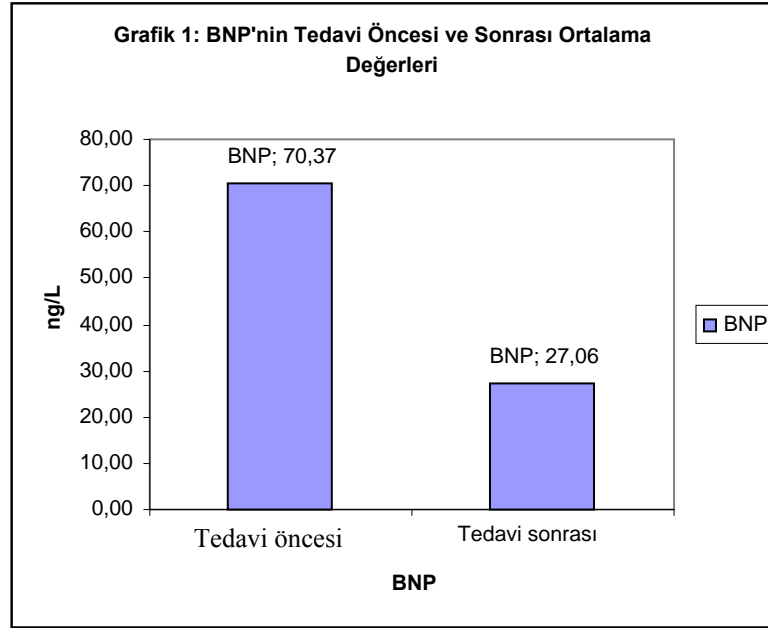
Çalışmamızda BNP ile tiroid hormonları ve antikörleri arasındaki korrelasyon tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Tiroid Hormonları ve Antikorları ile BNP Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Korrelasyon Değerleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	r	p	r	p
TT3 (ng/dL)	0.46	0.011	0.40	0.031
TT4 (ug/dL)	0.53	0.00	-0.29	0.12
ST3 (pg/mL)	0.70	0.00	0.22	0.23
ST4 (ng/dL)	0.52	0.00	-0.33	0.08
TSH (mIU/mL)	-0.17	0.38	-0.22	0.25
Anti TOPAb (IU/mL)	0.37	0.04	0.43	0.01
Anti TgAb (IU/ mL)	0.40	0.02	0.43	0.19

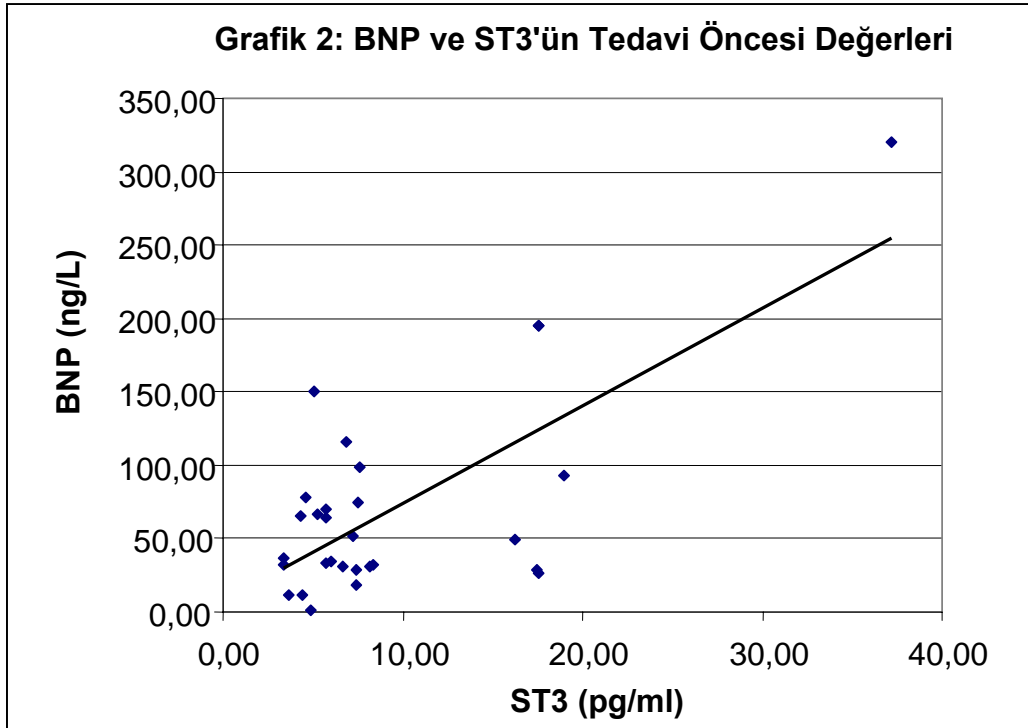
Tabloya Göre TT3 ve Anti TOPAb ile BNP arasında pozitif bir korrelasyon gözlenmiştir (P<0.05). Anti TgAb, ST3, ST4 ve TT4’de tedavi öncesi pozitif bir korrelasyon gözlenmiş (P<0.05) olup tedavi sonrası ise korrelasyon tespit edilmemiştir (P>0.05). TSH’da ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir korrelasyon saptanmamıştır (P>0.05).

BNP'nin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri grafik 1'de gösterilmiştir.



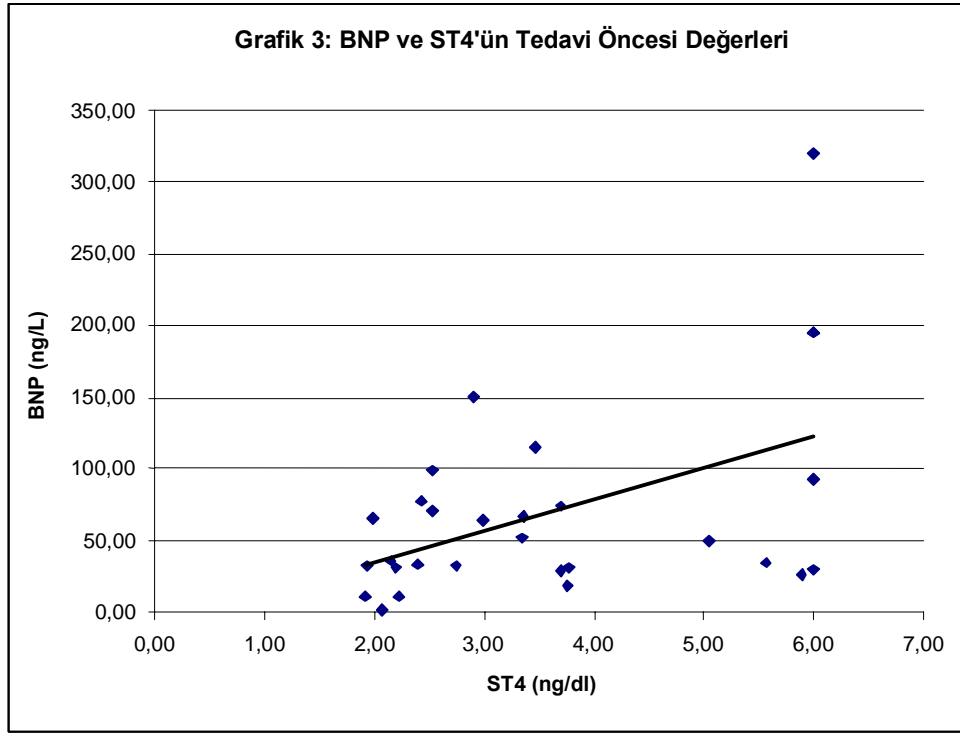
Grafik incelendiğinde BNP'de tedavi sonrası anlamlı bir dşuş tespit edilmiştir.

BNP ve ST3'n tedavi öncesi değerleri grafik 2'de verilmiştir.



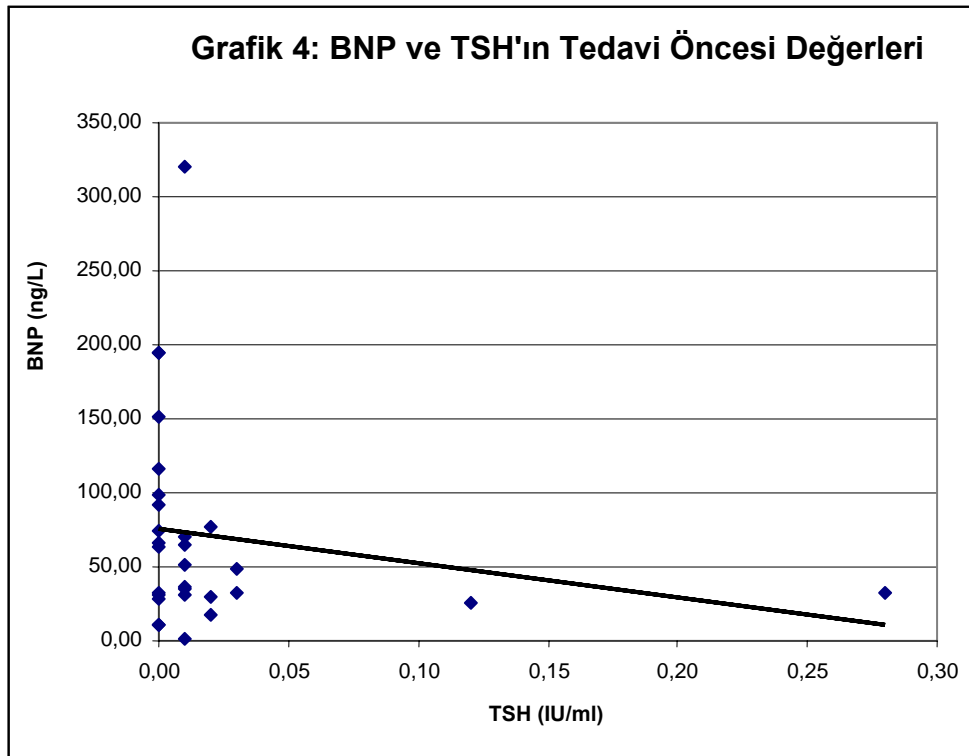
Tedavi ncesinde ST3 ile BNP arasında pozitif bir korrelasyon vardır ($P < 0,05$).

Çalışmamızda BNP ve ST4'n tedavi öncesi değerleri grafik 3'de gösterilmiştir.



Tedavi öncesinde ST4 ile BNP arasında pozitif bir korrelasyon vardır ($P < 0.05$)

Çalışmamızda BNP ve TSH'ın tedavi öncesi değerleri ise grafik 4'de gösterilmiştir.



Tedavi öncesinde TSH ile BNP arasında bir korrelasyon bulunmamıştır ($P > 0.05$).

5.TARTIŞMA

Dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucunda gelişen klinik tabloya tirotoksikoz denir. Hastalığın nedenleri arasında hipertiroidizm ve düşük radyoaktif uptake'li tirotoksikozlar sayılabilir. Hipertiroidizmin en sık görülen nedenleri ise Basedow-Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom'dur. Hastaların farklı organ ve sistemlerinin etkilenmesi sonucu, o bölgeye ait bulgu ve belirtilerin görüldüğü saptanmıştır (2).

Tiroid hormonlarının, hastalarda kalp fonksiyonlarını da etkileyebildikleri bildirilmiştir. Hipertiroidizmde aritmilerin ve konjestif kalp yetmezliğinin görülebildiği saptanmıştır (10, 48). Natriüretik peptid düzeyleri hipotiroidi ve hipertiroidi gibi farklı tiroid fonksiyonları durumunda değişmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda da T4 ve T3'ün atriyum ve ventrikül miyositlerinden BNP salınımını uyardığı saptanmıştır (8). Beyin natriüretik peptid'lerin başlıca sol ventriküldeki miyositler tarafından aşırı volüm yükü veya sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki bir artışa cevap olarak sentezlendiği belirtilmiştir (43).

Beyin natriüretik peptid ile ilgili yapılan çalışmalarda hormon düzeyindeki değişiklikler sonucunda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end- diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basıncı arasında pozitif korrelasyon olduğu bildirilmiştir. (48,57).

Çalışmamızda herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hipertiroidili hastalarda BNP düzeyini ve tedavinin BNP düzeyine etkisini değerlendirmeyi planlanmamış olup bu amaçla araştırmaya 29 hipertiroidili hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Araştırmamızda hipertiroidili hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında tiroid hormonları ve BNP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($P<0.01$) (tablo5). Hastaların tedavi öncesi BNP düzeyleri ile tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($P<0,05$) (tablo 6, grafik 1). Benzer çalışmalarda da hipertiroidili hastalarda BNP düzeyinin arttığı ve tedaviden sonra azaldığı bildirilmiştir (11, 43, 44).

Kohno ve ark' ları ise tedavi edilmeyen hipertiroidili hastalarda kalp hızı ve kardiyak output artışı gözlemlemiş ve koroner arter hastalığına yol açtığını rapor etmişlerdir. Bunun sonucunda BNP ve proBNP sekresyonunun da etkilendiği belirtilmiştir (8). Crain ve ark.'larının çalışmasında ise farklı tiroid fonksiyon durumu olan hastalar karşılaştırılmıştır. Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid hastaların BNP düzeyleri karşılaştırıldığında, hipertiroidili hastaların BNP düzeylerinde diğer iki gruba göre anlamlı olarak artış gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu artışı tiroid hormonlarının direk etkisine bağlamışlardır (12). Bu çalışmalar dikkate alınarak çalışmamızda kardiyak fonksiyonları normal olan hipertiroidili hastaların BNP düzeyleri ölçülmüş olup tiroid hormon düzeyi ile BNP arasındaki direk ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmış ve hipertiroidi ile BNP arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P<0.05$) (tablo 5-6).

Araştırmamızda ayrıca hastaların tedavi öncesi TT3, TT4, ST3, ST4 ve BNP düzeyleri yüksek, TSH düzeyleri ise düşük olarak tespit edilmiştir. Ancak tedavi sonrası değerlerinde anlamlı bir düzelme gözlenmiştir ($P<0,01$) (tablo 6). Benzer olarak Schultz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 klinik hipertiroidili hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid hormonları ve BNP düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar tedavi sonrası değerlerin düzeldiğini göstermiştir. Kohno ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise tedavi edilmemiş bir grup hipertiroidili hastada kardiyak output ve atım sayısındaki artışın, kardiyak kontraktileteyi arttırdığı ve bu durumdan BNP sekresyonundaki artışın sorumlu olduğu gösterilmiştir (8).

Anti TOPAb ve Anti TgAb düzeylerinde ise tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P>0,05$) (tablo 6). Ayrıca tiroid hormonları ve BNP düzeyleri karşılaştırıldığında Graves hastalığı ve TMNG arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($P>0,05$) (tablo 7). Bu değerlerin karşılaştırıldığı kaynak bilgilere rastlanılmamıştır. Çalışmamızda iki toksik adenom tanısı alan hastada da tedavi öncesi BNP düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak sayının az olması nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızda BNP ile TT3 arasında pozitif bir korrelasyon gözlenmiştir ($P<0,05$). ST3, ST4 ve TT4'de tedavi öncesi pozitif bir korrelasyon gözlenmiş ($P<0,05$) (grafik 2, 3) olup tedavi sonrası ise korrelasyon tespit edilmemiştir ($P<0,05$). TSH'da ise (Grafik 4) tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir korrelasyon saptanmamıştır ($P>0,05$) (tablo 8). Yine benzer bir çalışmada tiroid hormonlarının BNP üzerine etkisini değerlendirmek için herhangi bir kardiyak hastalığı olmayan hipotiroidili ve hipertiroidili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BNP düzeylerine bakılmış olup, hipertiroidili hastalarda, BNP düzeyi hipotiroidili hastalara göre dört kat daha yüksek bulunmuştur. Tiroid fonksiyonları ile BNP düzeyleri korrelasyon göstermiştir. Bu hastalara normal ejeksiyon fraksiyonunu göstermek için ekokardiyografi rutin olarak yapılmamıştır. Hastaların öyküsünde ve detaylı fizik muayenesinde kardiyak hastalık bulgusuna rastlanılmamıştır (81). Bu bulgular tiroid hormonlarının BNP düzeyini kardiyak fonksiyonlarından bağımsız olarak direkt etkileyebileceği görüşünde desteklediği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda Anti TOPAb ile BNP arasında pozitif bir korrelasyon gözlenmiştir ($P<0,05$) (tablo 8). Ancak Anti TgAb ile BNP arasında tedavi öncesinde korrelasyon saptanırken tedavi sonrasında saptanmamıştır ($P<0,05$). Bu durum BNP'nin tedavi öncesi antikörlerin salınımını da etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Tiroid antikörleri ile BNP düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesinde BNP ve ST4 değerleri yüksek gözlenmiştir (Tablo 6) (grafik 3). Tedavi sonrasında ise BNP (grafik 1) ve ST4 düzeyinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (tablo 6)). Benzer çalışmalarda hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi BNP ve ST4 değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiş olup tedavi sonrasında ise düşüşün gözlemlendiği saptanmıştır (11, 81, 43, 44).

Hipertiroidi vakalarında artışı gözlenen ve tiroid hormonun aktif formu olan T3'ün kalp hızı ve kardiyak kontraktileti artırırken, periferik arteriyollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler direnci azattığı bildirilmiştir (10). Çalışmamızda ise ST3'ün artışının gözlendiği durumlarda kalbin atımında hızlanma gözlenmiştir. Ayrıca araştırmamızda hastaların tedavilerinden sonra ST3 düzeyinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (P<0.01) (tablo 6).

Çalışmamıza alınan hasta grubunda öykü ve fizik muayenesinde kardiyak bir sorunu olmayan hastalardan seçilmiş ve rutin ekokardiyografi yapılmamıştır ve tedavi esnasında da bir problemle karşılaşmamıştır. Çalışmamızdan farklı olan araştırmada Wei ve ark.'ları hipertiroidili ve sağlıklı bireylerin BNP düzeylerini değerlendirmiştir. Hastalara Ekokardiyografi (EKO) yapılmış olup, sol ventrikül anatomisi ve fonksiyonları değerlendirilmiştir. Hastaların %33'ünde EKO olarak sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ve değişik derecelerde kalp yetmezliği semptomları bulunmuştur. Sol ventrikül disfonksiyonundaki artış, hastalığın kontrol altında olmaması ve tanısının geç konulmasına bağlanmıştır. EKO sonuçlarının değerlendirilmesiyle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda da BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. BNP düzeyinin ötiroidlerle karşılaştırıldığında da hipertiroidili hastalarda yüksek bulunmuştur (83). Benzer çalışmalarda da AF'nun sol ventrikül fonksiyonları normal sınırlarında bulunsa da BNP düzeyinde artışı gözlendiği bildirilmiştir (84, 85).

Çalışmamızda hipertiroidili hastalarda herhangi bir kardiyak rahatsızlık olmadan tiroid hormon yüksekliğinin direk BNP düzeyini arttırdığı düşünülmektedir. Benzer olarak hipertiroidili hastalarda; kalp yetmezliği, volüm yüklenmesi, atriyal fibrilasyon yokluğunda veya bilinen bir kalp yetmezliği olmayan hipertiroidili hastalarda BNP düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir (81, 85).

Ogawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hipertiroidizimli hastalarda plazma BNP düzeyindeki yükselme iki mekanizma ile açıklanmıştır:

1. Tiroid hormonu'nun kalpten BNP salınımının arttırmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

2. Hipertiroidizm'in neden olduğu sekonder hemodinamik değişikliklerin BNP salınımı üzerine etkilerinin olduğu ve sıklıkla. supraventriküler taşikardi (SVT) ve kalp yetmezliğinde BNP düzeyinin arttığını bildirilmiştir (86-88).

Çalışmamızda ise birinci mekanizmaya paralel sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız kalp hastalığı ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan kişilerden seçildiği için; BNP düzeyindeki azalmanın kardiyak fonksiyonlardaki düzelmeden çok tiroid hormon düzeylerindeki azalmadan kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir. Bu durumda hastaların BNP düzeyini değerlendirirken tiroid hormon düzeyinin de göz önüne alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Ayrıca hipertiroidili hastaların BNP değerlerine de bakılarak kardiyak bir problem meydana gelmeden erken teşhis ve tedavi yapılmış olup koruyucu hekimlikte önemli olduğu şeklinde açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hipertiroidili hastalarda tedavi öncesinde BNP düzeyi ile kontrol grubu arasında ile anlamlı fark saptanmıştır ($P<0.01$) (tablo 5).
2. Hipertiroidili hastalarda tedavi öncesinde tiroid hormonları ve antikoru ile kontrol grubu arasında ile anlamlı fark saptanmıştır ($P<0.01$) (tablo 5).
3. Tedavi öncesi BNP düzeyi yüksek olarak gözlenirken (tablo 6 ve grafik 1) tedavi sonrasında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($P<0.05$).
4. TT3 ve Anti TPOAb ile BNP arasında (tablo 8) pozitif bir korrelasyon gözlenmiştir ($P<0.05$).
5. Hastalarda Anti TgAb, ST3 ve TT4'de tedavi öncesinde BNP ile pozitif bir korrelasyon gözlenmiş ($P<0.05$) olup tedavi sonrası ise korrelasyon tespit edilmemiştir ($P>0.05$) (tablo 8).
6. Tedavi öncesi ve sonrasında TSH ile BNP arasında (tablo 8) anlamlı bir korrelasyon saptanmamıştır ($P>0.05$).
7. Hipertiroidili hastaların TT3, TT4, ST3, ST4 düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,01$) (tablo 6).
8. Anti TPOAb ve Anti TgAb'lede tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($P>0.05$) (tablo 6).
9. Graves hastalığı ile TMNG arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P>0.05$) (tablo 7).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında;

Hipertiroidi hastaların BNP düzeyinde artış gözleendiği ve tedavi sonrasında ise düşüşün tespit edilmesi sonucunda polikliniğe başvuran hastalarda rutin olarak BNP değerlerine de bakılması önerilmiş olup, hipertiroidili hastaların BNP değerlerine bakılarak kardiyak bir problem meydana gelmeden erken teşhis ve tedavi yapılmış olup koruyucu hekimlikte önemli olduğu gözlenmiştir.

7. ÖZET

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİNİN BNP DÜZEYİNE ETKİSİ

Giriş ve Amaç: Hipertirodinin çeşitli organ ve sistemleri etkilemesi sonucu, değişik bulgu ve belirtilere neden olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının kardiyak disfonksiyonlardan bağımsız olarak BNP düzeyini de etkileyebileceği düşünüldüğünden, kardiyak problemi ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hipertiroidili hastalarda BNP düzeyini ve tedavinin BNP düzeyine etkisini değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 29 hipertiroidili ve 30 sağlıklı olgu dahil edildi. Hastalarda total T3, total T4, serbest T3, serbest T4, TSH, anti TPOAb, Anti TgAb ve BNP düzeylerine tedavi öncesinde ve ötiroid olduktan sonra bakıldı.

Bulgular: Hipertiroidili hastalarının tedavi öncesi BNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P<0.05$). Hastaların tedavi öncesi ve ötiroid olduktan sonraki BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($P<0.05$). TT3 ve Anti TPOAb ile BNP arasında pozitif bir korrelasyon gözlenmiştir ($P<0.05$). BNP ile TSH arasında ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir korrelasyon saptanmamıştır ($P>0.05$). Ayrıca hastalarda Anti TgAb, ST3, ST4 ve TT4'de tedavi öncesi pozitif bir korrelasyon gözlenmiş ($P<0.05$) olup tedavi sonrası ise korrelasyon tespit edilmemiştir ($P>0.05$).

Sonuç: Hipertiroidili hastalarda BNP düzeyi artmıştır. Antitiroid tedavi BNP düzeyini anlamlı olarak düşürmektedir. Hastalar kalp hastalığı ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan kişilerden seçildiği için; bulgular BNP düzeyindeki azalmanın kardiyak fonksiyonlardaki düzelmeden çok tiroid hormon düzeylerindeki azalmadan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamız BNP düzeyini değerlendirirken tiroid hormon düzeyinin göz önüne alınması gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, BNP

8. SUMMARY

THE EFFECT OF TREATMENT ON BNP LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM

Introduction and aim: It has been shown that hyperthyroidism induces different findings and symptoms by affecting various organs and systems. Also increased BNP levels have been detected in hyperthyroidism in accordance with thyroid hormone levels. Considering that thyroid hormones can also affect the levels of BNP, independent of cardiac dysfunctions, we aimed to evaluate the BNP levels in patients with hyperthyroidism who do not suffer any cardiac problems or systemic diseases and effect of the treatment on the BNP levels as well.

Materials and Methods: 29 hyperthyroid patients and 30 healthy subjects participated into the study. The patients were checked for their total T3, total T4, free T3, free T4, TSH, anti TPOAb, Anti TgAb, and BNP levels before and after treatment period.

Results: BNP levels of hyperthyroid patients before treatment were found significantly higher compared to control group ($P < 0.05$). Also a significant correlation was observed between the BNP levels of the patients before the treatment and after being euthyroid ($P < 0.05$). A positive correlation was also observed between TT3 and Anti TPOAb, and BNP levels ($P < 0.05$). No significant correlation was detected between BNP and TSH before and after treatment ($P > 0.05$). Moreover a positive correlation was found among patients for Anti TgAb, ST3, ST4 and TT4 before the treatment ($P < 0.05$), while no correlation was detected after treatment ($P > 0.05$).

Conclusion: BNP levels were higher in hyperthyroid patients compared those of controls. Antithyroid treatment was found to decrease BNP level significantly. Since the patients are selected from subjects with out cardiac problems and systemic diseases, our finding suggest that the decrease in the BNP levels were caused by the decrease in the levels of thyroid hormones rather than improvement in cardiac functions. This study suggests that thyroid hormone level should be taken into consideration while evaluating the level of BNP.

Key word: Hyperthyroid, BNP

9. KAYNAKLAR

1. İliçinG, BiberogluK, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları cilt 2. Güneş Kitabevi. 1996; 1701-719
2. Özata M. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavisi. GATA Basımevi. 2003: 42-78
3. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Klinik tiroid. Kelebek Matbacılık 2001; 177-221
4. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T and Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients. Am. Heart J. 1998; 135: 825-32
5. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. Clin. Chim. Acta. 2001 Aug 20; 310(2): 193-7.
6. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study JAMA. 2002; 288(10): 1252-9
7. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P. Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(2): 202-9
8. Kohno M, Horio T, Yasunari K, et al. Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone. Metabolism 1993; 42: 1059-64
9. Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, et al. Circulating atrial natriuretic peptides in Hypertyroidizm and hipothyroidizm. Am J Med. 1987; 83:648 -652
10. Klein I, Ojama K, Thyroid hormone and the cardiovascular system . N Engl J Med 2001; 344.501-9
11. Hunt, PJ, Richards, AM, Nicholls, M.G, Doughty, R.N.& Espiner, E. A Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide(NT-PROBNP): anew marker of cardiac impairment. Clinical Endocrinology.1997; 47, 287-296
12. Wei T, Zeng C, Tian Y, Chen Q, Wang L B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. J Endocrinol Invest. 2005; 28: 8-11
13. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N, Hildebrandt P. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 60(1): 54-9

14. Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo Dan L,James J. L.Harrison's Principles of internal Medicine Volume 2: 15 th ed. North America; Mc Graw –Hill Companies, 2001; 2060 - 078.
15. Cotran R.S, Kumar V, T. Robbins Pathologic Basis of Disease:6 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins ; W.B .Saunders Company, 1999; 1130-131
16. De Groot L.J. Jameson J.L.Endokrinology Volume 2:4 th ed.Philadelphia, Pennsylvania; USA, W. B Saunders Company, 2001;1268 -399
17. Yiğit R. Kontrol sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders kitapları Nobel Tıp Kitabevleri 2001;10-13.
18. Vander A, Sherman J. Luciano D. Human Physiology. The Mechanisms of Body Function; Eight Edition. New York; USA; Mc Graw-Hill Companies: 2001; 619 - 23.
19. Guyton C.Arthur, Hall John E. Textbook of Medical Physiology; Tenth Edition. Philadelphia, Pennsylvania; USA; W. B. Saunders Company, 2000; 862 - 63.
20. E,Sandalcı Ö. Moldovyalı S, Azizlerli H,Alagöl M,Orhan Y İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endorinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 2001;129 - 49
21. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosi SE. Thyroid Disease: second Edition. Lippincott Raven. Philadelpia. 1997; 14: 24.
22. Atamer T. Kaysı A. Koniçe M. Ökten A. Sencer E. Büyüköztürk K. İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları 254 - 262 1992
23. Özata M. Yöntem A.Endokrinoloji Metabolizma Ve Diabet İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti. 2006; 124 - 139.
24. Sencer E, Sandalcı Ö, Moldovyalı S, Azizlerli H, Alagöl M, Orhan Y İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endorinoloji ,Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 2001; 128-149
25. Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. İşgör A(ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitabçılık. İstanbul. 2000; Bölüm 6; 299-324
26. DobynsBM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, Mc-Conahey WM, Becker DV: Malignant and benign neoplasms of thyroid in patients treated for hyperthyroidizm: a case report of the Cooperative Thyrotoksikosis Therapy folle Study .j.Clin.Endocrinol. Metabl.1974;38: 976-980
27. HolmLE, dahlqvist I, Israelson A, Lundell G. Malignant thyroid tumors after I 131 Theraphy. N engl J 1980; 303:188-193.
28. Volpe R. Treatment of thyroiditis. Mod Treat 6,1969; 474.

29. Yamamoto Msaito S, Sakurado T et al. Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1987;27: 339.
30. Gesundheit N, Petrick PA, Nissim M, et al . Thyrotropin –secreting pituitary adenomas: Clinical and biochemical heterogeneity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 827-835.
31. Beck Peccoz P, Brucker Davis F, Persan J. Thyrotropin –secreting Pituitary tumours. *Endoc Rev* 1997; 17; 610.
32. Gancel A. Vuillermet P, Legrand A, Catus F, Kuhn JM. Effects of a slow –relassea formulation of the new somatostatin analouque lantreotide in TSH –secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol(oxf)*, 1994;40: 3, 421 -8.
33. Mulinda JR, Hasinki S, Rose LI. Succesful therapy a mixed thyrotroin and prolactin secreting pituitary macroadenoma with cabergoline. *Endoc Pract* 1999; 5; 76-79.
34. De Bold AT, Boronsteci HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial miyokardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
35. Gu J, D’Andrea M, Seethapathr M. Atrial natriuretic peptide and its messenger ribonucleic acid in overloaded-released ventricles of rat. *Endocrinology* 1989; 125: 2066- 74.
36. Saito Y, Nakao K, Arai H, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83: 298- 305
37. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*1988; 332: 78-81.
38. Nathalie V, Agnes G, Laurence B. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 437-44.
39. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb ST, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997; 78: 594-7.
40. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-8.
41. Maack T, Suzuki M I, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238: 675-8
42. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339: 321-8.

43. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(7): 571-88.
44. Richards AM, Mc Donald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J. Clin Endocrinol metab* 1988; 67:1134-9.
45. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polipeptide inhibits hypertrophy of vasküler smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
46. Dloras JS: Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990 ; 81,1860-1873.
47. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-7.
48. Boccalandro C, Boccalandro F, Orlander P, Wei CF. Severe reversible dilated cardiomyopathy and hyperthyroidism: Case report and review of the literature. *Endocr Pract* 2003; 9: 10-6.
49. Helfant M, Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128-41.
50. Miasel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:13-8.
51. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K: Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
52. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK: Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77: 828-831.
53. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82, 1724-1729.
54. Peacock WF: The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69,243-251.
55. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38,2101-2113

56. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J*, 2001; 22: 1527-1560.
57. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. The rank of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the estimation of left-ventricular volume and function. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 2605-9.
58. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997; 57(6): 529-40.
59. Frank M, Eckhard PK, Daniel PG, Michael P, Hans-Werner H, Günter AJ. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134: 442-50.
60. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
61. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure; a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002; 144: 834-9.
62. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001;22:1527-60.
63. 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. *Circulation* 1996; 93:1963-9
64. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 1307-11
65. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DTH. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 285-8
66. Sabatine MS, Morrow JA, De Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.
67. Yutaka Yano, Akira Katsuki, Esteban Gabazza, Kuninobu Ito, Masashi Fujii, Masahiko Furuta, Ken Tsuchihashi, Hiroyuki Goto, Kaname Nakatani, Yasuko Hori, Yasuhiro

- Sumida and Yukihiro Adachi, Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria, *The J. Of Clin. Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(7): 2353-6.
68. Nagai T, Imamura M, Inukai T, Mori M. Brain natriuretic polypeptide in type 2 NIDDM patients with albuminuria. *J Med.* 2001;32(3-4):169-80
 69. Kawai K, Hata K, Takaoka Hipertrofik. Kawai Hipertrofik, Yokoyama M, Pasma brain natriuretic peptide as a novel, therapeutic indicator in idiopathic dilated treatment. *Am Heart J* 2001;14(16): 95-32.
 70. Tsutamato T, Wada A, Maede K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsui T, Kinoshita M, Effect of Sprinolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure: *J Coll Cardiol* 2001;37(5): 1228-33.
 71. Nilsson JC, Groenning BA, Nielson G, et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and predictive value of N-Terminal Pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002; 143; 696-702.
 72. Berger R, Huelsman M, Stecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7
 73. Richards AM, Douhy 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.
 74. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT, et al. Prognostic value of neurohormonal measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 230-5.
 75. Mills RM, LeJentel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type peptide) in heart failure: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 155-62.
 76. Cho Y, Somer GB, Amatya A. Natriuretic peptides and their Therapeutic potential. *Heart Dis* 1999; 1: 305-28.
 77. Burger AJ, Horton DP, Elkayam U, et al. Nesiritide is not associated with the proarrhythmic effects of dobutamine in the treatment of decompensated CHF: The PRECEDENT Study. *Circulation* 1999; 100(suppl): I-647.
 78. Mitchell GF, Block AJ, Hartley HL, et al. Vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, has a favorable, pressure-independent effect on conduct vessel stiffness in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100(suppl): I-646.

79. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandroski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 107-15.
80. Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segava T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 2002; 87: 131-5.
81. Richards, A.M., Doughty, R., Nicholls, M.G., MacMahon, S., Sharpe, N., Murpy, J., Espiner, E.A., Frempton, C. & Yandle, T. G. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001; 37, 1781-87.
82. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada ASM. Graves disease: influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988, 148: 626-31.
83. Wei TM, Zeng CL, Chen LP; et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail* 2004.
84. Wozakowaska-Kaplon B. Effect of sinus rhythm restoration on of plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cadiol* 2003,93:1555-8.
85. Klein I ,Levey GS.The cardiovascular system in thyrotoxicosis In: The thyroid.New York:Braverman ,L.E. Utige, R.U. eds.2000, 596-604.
86. Kohno M, Horio T, Yoshiyama M, et al: Accelerated secretion of brain natriuretic peptide from the hypertrophied ventricles in experimental malignant hypertension 1992, 19: 206-11.
87. Ogawa Y, Nakao K, Mucoyama M, et al: Rat brain natriuretic peptide: Tissue distribution and molecular form. *Endocrinology* 1990,126:2225-28
88. Kohno M, Horio T, Toda I. et al: Cosecretion of atrial and brain natriuretic peptides during supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1992, 123: 1382-84.