



Araştırma Makalesi

Ankara Med J, 2021;(1):150-162 // doi 10.5505/amj.2021.94840

ÖTİROİD HASTA SENDROMUNDA BEYİN NATİRÜRETİK PEPTİD (BNP)

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) IN EUTHYROID SICK SYNDROME

 Şevket Murat Hokkaömeroğlu¹,  Arzu Or Koca²,  Derun Taner Ertugrul²
 Kursat Dal¹,  Esin Beyan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Arzu Or Koca (e-posta: drarzuor@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 16.12.2020 // Kabul Tarihi: 17.03.2021



Öz

Amaç: Kardiyovasküler (KV) homeostazda tiroid hormonları (TH) önemli role sahiptir. Özellikle son yıllarda KV sistem üzerine TH'larının etkisi incelendiğinde "Ötiroid hasta sendromu (ÖHS)" dikkat çekmektedir. Bu çalışmada hastanede yatarak tedavi alan ve sistemik hastalığı bulunan hastalarda sıklıkla gözlenen ÖHS ile Beyin natirüretik peptid (BNP) düzeyi ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Kesitsel olarak dizayn edilen çalışmada; kalp yetersizliği (KY) klinik ve/veya laboratuvar bulgusu olan, renal yetmezliği olan, kronik karaciğer hastalığı olan, renal parankim hastalığı olan, bilinen hipertiroidi ya da hipotiroidisi olan, tiroid hormon replasmanı alan, steroid kullanan, antitiroid ilaç kullanan, BNP düzeyini etkilediği bilinen ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çeşitli sistemik hastalıklar nedeni ile yatarak tedavi alan 78 ÖHS'lu hasta vaka, 67 ötiroid hasta kontrol grubuna alınarak serum BNP düzeyleri, biyokimyasal tetkikleri, akut faz reaktanları ve ekokardiyografi bulguları analiz edildi.

Bulgular: ÖHS grubunda serum BNP düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Serum BNP düzeyi ile; serum serbest tiroksin (sT4) düzeyinin pozitif, serum serbest triiodotironin (sT3) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ise negatif korele bulunmuştur. Ayrıca serum BNP düzeyinin pozitif akut faz reaktanları (yüksek duyarlıklı C reaktif protein, ferritin) ile pozitif, negatif akut faz reaktanı olan albüminle ise negatif korele olduğu saptanmıştır.

Sonuç: ÖHS serum BNP artışı ile ilişkilidir. KV hastalığı olmayan kritik durumdaki hastalarda düşük sT3 düzeyi kardiyak disfonksiyon gelişimine katkıda bulunabilir. ÖHS'da BNP düzeyleri değerlendirilirken, tiroid hormonlarına ek olarak, hasta yaşının, yatış tanısının, akut faz reaktanlarının ve inflamatuvar sitokinlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: BNP, kardiyak disfonksiyon, ötiroid hasta sendromu, tiroid hormonları.

Abstract

Objectives: Thyroid hormones (TH) play a significant role in cardiovascular (CV) homeostasis. When the effect of TH on the CV system has been examined, especially in recent years, "euthyroid sick syndrome (ESS)" has attracted attention. In this study, we aimed to investigate the correlation between ESS, which is frequently observed in hospitalized patients with have systemic disease, and the brain natriuretic peptide (BNP) level.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 78 ESS patients who were hospitalized for various systemic diseases and a control group of 67 euthyroid patients were included. Patients who have heart failure (HF) with clinical and/or laboratory findings, renal failure, chronic liver disease, renal parenchymal disease, known hyperthyroidism or hypothyroidism, taking a thyroid hormone, using steroids, using antithyroid drugs, known to affect the BNP level Patients using medication were excluded from the study. The serum brain natriuretic peptide (BNP) levels, biochemical examinations, acute phase reactants, and echocardiography findings were analyzed.

Results: Serum BNP was significantly higher in ESS patients compared to the control group. Serum free thyroxine (fT4) level was positively correlated, and serum free triiodothyronine (fT3) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels were negatively correlated with BNP. Furthermore, it was determined that serum BNP level was positively correlated with positive acute-phase reactants (high-sensitivity C-reactive protein, ferritin) and negatively correlated with albumin, which is a negative acute-phase reactant.

Conclusion: ESS is associated with an increase in serum BNP. In critically ill patients without CV disease, a low level of fT3 may contribute to the development of cardiac dysfunction. We consider that the patient's age, admission diagnosis, acute-phase reactants, and inflammatory cytokines should be considered in addition to thyroid hormones while evaluating BNP levels in ESS.

Keywords: BNP, cardiac dysfunction, euthyroid sick syndrome, thyroid hormones.

Giriş

Tiroid hormonlarının (TH) etki ettiği en önemli hedeflerden biri kardiyovasküler (KV) sistemdir ve KV homeostazda TH'ları önemli role sahiptir. Bu nedenle TH bozukluklarından etkilenen sistemlerin başında KV sistem gelmektedir. Hipotiroidizm miyokardiyal kontraktiletiyi azaltmaktadır ve sol ventrikül (SV) diastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir.¹ Hipertiroidide ise yüksek-debili kalp yetersizliğinin, atrial fibrilasyonun (AF), dilate kardiyomyopatinin (KMP) tetiklenebildiği bilinmektedir.² Özellikle son yıllarda KV sistem üzerine TH'larının etkisi incelendiğinde "ötiroid hasta sendromu (ÖHS)" dikkat çekmektedir.^{1,3,4}

ÖHS; farklı nedenlerden kaynaklanan sistemik hastalığı olan hastalarda, serum tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) periferik dönüşümünün azalmasından kaynaklanan, çoğunlukla normal T4 ve tiroid stimulan hormon (TSH) değerlerinin eşlik ettiği düşük serbest T3 (sT3) seviyeleri ile karakterize bir klinik tablodur.⁴ Bunun dışında sT3, serbest T4 (sT4) ve TSH'nin farklı kombinasyonlarında supresyon görülebilmektedir. Bu klinik tablo "tiroid dışı hastalık", "düşük T3 sendromu" olarak da adlandırılmıştır. Bu tabloya yol açabilecek klinik durumlara örnek olarak; ateşli hastalıklar, travmalar (özellikle cerrahi travma), beslenme bozuklukları (açlık, karbonhidrattan fakir beslenme, anoreksia nevrosa), anestezi uygulanması, ağır stres, psikiyatrik hastalıklar, yoğun bakım şartlarında takip gerektiren patolojiler, yüksek doz kortikosteroid verilmesi, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, ketoasidoza yol açmış diabetes mellitus (DM), miyokard infarktüsü (MI) ve solunum yetmezliği verilebilir. ÖHS'nun patofizyolojik etkisi henüz tam olarak açık olmasa da KV hastalığı olanlarda oldukça yaygın görülmektedir ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir.^{1,3,5-7}

Tiroid disfonksiyonunun derecesi çoğunlukla hastalıkların şiddeti ile ilişkili olup, ÖHS'da da bulunan düşük düzeyde biyolojik aktif TH'ları çeşitli hastalıklarda kötü prognozu öngörmektedir.^{6,8,9} Önceki çalışmalarda düşük total T3 seviyelerinin mortalite artışı ve kalp fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu ve kalp hastalığında mortalitenin güçlü prognostik prediktörü olduğunu bildirilmiştir.^{3,4,10,11} Biyolojik aktif T3, miyokardın yapısal ve fonksiyonel proteinlerini kodlayan spesifik genlerin ekspresyonunu değiştirmekte ve böylece miyokardiyal mimari ve kasılma fonksiyonunu etkilemektedir. Sık görülen bir kalp hastalığı olan KY hastalarında da, ÖHS hastalık şiddeti ile ilişkilidir ve olumsuz prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir.⁴ KY'de ÖHS sıklığı %18-23 civarında görülmektedir. T3 seviyelerinin SV fonksiyonu ve pik oksijen tüketimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. T3 uygulamasının kalp debisini artırdığı ve sistemik vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir.^{12,13} KY'nin eşlik ettiği ÖHS'da, kısa süreli sentetik T3 replasman tedavisinin ventriküler performansı ve nöroendokrin parametreleri (noradrenalin, interlökin 6) iyileştirdiği görülmüştür.¹⁴

Beyin natirüretik peptid (BNP), kalp yetmezliğinde morbidite ve mortalitenin, sensitif ve spesifik bir belirteçidir.¹ BNP myokarda 108 aminoasit içeren öncü "pro-BNP" şeklinde çok hızlı şekilde seztezlenmekte, pro-BNP'nin hücre içinde bölünmesi ile inaktif N-terminal-part of pro-BNP (NT-proBNP) ve aktif BNP olarak

eşit oranda salgılanmaktadır. Venriküler miyositlerin gerilmesine bağlı salgılanan BNP hormonu, KY tanısında, prognozu belirlemede ve tedavi olanaklarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. KV hastalığı olan hastaların tanısı ve prognostik değerlendirmesi için BNP düzeyi klinik rutin olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.¹⁵ TH'larının BNP salgısını uyararak BNP düzeyini arttırıcı etki yaptığı bilinmektedir. KV hastalığı olanlarda NT-pro-BNP düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.⁴ KV hastalığın yokluğunda da ÖHS'lu hastalarda NT-proBNP konsantrasyonunda artış görülmüş ve düşük sT3 düzeylerinin kardiyak disfonksiyon gelişimine katkıda bulunabilecek bir faktör olabileceği düşünülmüştür.¹⁶

Bu çalışmada; hastanede yatarak tedavi alan ve sistemik hastalığı bulunan hastalarda sıklıkla gözlenen ÖHS ile BNP ilişkisini inceledik.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi ve Yoğun Bakımı Ünitesinde Nisan 2012- Haziran 2012 tarihleri arasında tiroid hastalığı dışı nedenlerle yatarak tedavi gören 18 yaş ve üzeri 197 hasta dahil edildi. Değerlendirmeye alınan tüm hastaların anamnez bilgileri alındı, fizik muayeneleri yapıldı, beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı ve biyokimyasal analiz, serum BNP, tam kan sayımı, hsCRP, tiroid fonksiyon testleri (TFT), HbA1c ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların hastaneye yatış tanıları kaydedildi (Tablo 1). KY klinik ve/veya laboratuvar bulgusu olan, renal yetmezliği olan, kronik karaciğer hastalığı olan, renal parankim hastalığı olan, bilinen hipertiroidi ya da hipotiroidisi olan, tiroid hormon replasmanı alan, steroid kullanan, antitiroid ilaç kullanan (propiltiyourasil, metimazol), BNP düzeyini etkilediği bilinen ilaç kullanımı olan hastalar [anjiotensin converting enzim inhibitörü (ACEI), anjiotensin reseptör blokörü (ARB), spironolakton, beta bloker] çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). Çalışmaya dahil edilen 145 hastanın anamnez, fizik muayene, tiroid otoantikör tetkikleri, santral hipofiz hormon değerlendirmeleri ile daha önceden santral hipotiroidi, tiroid hastalığı ve ekokardiyografik (EKO) inceleme ile sistolik kalp yetmezliği olmadığı [Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) >%50] gösterildi. Yapılan değerlendirme sonucu ÖHS saptanan 78 hasta vaka, ötiroid saptanan 67 hasta kontrol grubuna dahil edildi.

BNP ölçümü 10-12 saat açlığı takiben EDTA'lı tüpe alınan venöz kanda Immulite orjinal BNP kiti kullanılarak Chemiluminescent Immunoassay yöntemi ile Siemens Immuli-te 2000xd cihazında çalışıldı. Bu yöntem ile çalışılan BNP sonucu 20-35.000 pg/ml aralığında rapor edildi. Serum sT3, sT4, TSH ve tiroid antikörleri kemiluminesans yöntemi ile ölçüldü (Liason®;Diasorin S.p.A, Saluggia, Vercelli, Italy).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Normal dağılan veriler Student-t testiyle karşılaştırıldı. Normal dağılmayan veriler Mann Witney U testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım analizi Kolmogrow Smirnow testi ile test edildi. Kategorik değişkenler Kikare testiyle karşılaştırıldı. Ötiroid hasta sendromu gelişimini etkileyen faktörler lojistik regresyonla incelendi. Farklı kategorideki veriler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 145 hastanın 69'u (%48) kadın cinsiyetteydi. Yaş ortalamaları vaka grubunda $68 \pm 11,1$, kontrol grupta $66,3 \pm 7,5$ olarak bulundu. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık bulunmamaktaydı (sırasıyla $p=0,121$, $p=0,108$). Ayrıca her grup kendi içinde cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,492$, $p=0,164$).

Vaka grubundaki 58 hastada sadece sT3 düşük (sT4 ve TSH normal), 13 hastada sT3 ve TSH düşük (sT4 normal), 6 hastada sT3 düşük-sT4 yüksek (TSH normal) ve 1 hastada sT3-sT4- TSH düşük (hepsi düşük) olarak saptandı.

Serum sT3 düzeyi vaka grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulundu, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Serum sT4 ve TSH düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla; $p=0,690$, $p=0,085$) (Tablo 2).

Her iki grubun BNP değerleri incelendiğinde, vaka grubunda BNP düzeyi daha yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 2). Ayrıca hasta yaşı ile serum BNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r: +0,483$, $p < 0,001$). BKİ ile BNP düzeyleri arasında ise korelasyon saptanmadı.

Vaka grubunda korelasyon analizi ile BNP sonuçlarının sT3, sT4 ve TSH ile ilişkisi araştırıldı. Serum sT3 ile BNP arasında negatif korelasyon saptandı ($r: -0,324$, $p < 0,001$) (Şekil 2). Serum TSH ile BNP arasında negatif korelasyon saptandı ($r: -0,176$, $p=0,034$). Serum sT4 ile BNP arasında pozitif korelasyon saptandı ($r: +0,204$, $p=0,014$).

Akut faz reaktanlarından ferritin ve hsCRP düzeyleri vaka grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,012$, $p < 0,001$) (Tablo 2). Serum BNP düzeyi ile hsCRP ve ferritin arasında pozitif korelasyon

saptandı (sırasıyla; $r:+0,316$ $p<0,001$, $r : + 0,177$ $p=0,033$). Negatif akut faz reaktanı olan albumin ile serum BNP düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r:- 0,415$, $p=0,003$).

Total protein ve albumin değerleri incelendiğinde vaka grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulundu (sırasıyla; $p <0,0001$, $p <0,001$) (Tablo 2).

Her iki grubun EKO bulguları incelendiğinde; vaka grubunda sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVEDd) daha yüksek bulundu ($p=0,015$). Her iki grubun diğer EKO bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Vaka grubunda Korelasyon analizi ile SVEDd ile serum BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r: + 0,377$, $p<0,0001$). Ayrıca SVEF ile serum BNP düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r: - 0,475$, $p<0,001$).

Tablo 1. Tüm hastaların hastaneye yatış tanıları

Tanımlar	Vaka (hasta sayısı) (n=78)	Kontrol (hasta sayısı) (n=67)
Sıvı-elektrolit bozukluğu	12	33
Akut kolesistit	10	6
Akut pankreatit	10	6
Pnömoni	14	5
Sepsis	7	0
Gastrointestinal kanama	9	6
Malignite	1	1
Ileus	1	1
Anemi	8	8
İdrar yolu enfeksiyonu	6	1

Her iki grubun EKO bulgularında, vaka grubundaki 78 hastanın 32'sinde (%41), kontrol gruptaki 67 hastanın 23'ünde (%35) diastolik disfonksiyon ($E<A$) saptandı. İki grup arasında diastolik disfonksiyon görülme sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,407$).

Hem vaka hem de kontrol grubunda; diastolik disfonksiyon saptanan hastalarda, diastolik disfonksiyon saptanmayan hastalara göre serum BNP düzeyi daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). Her iki grubun diastolik disfonksiyon saptanan hastalarının BNP düzeyleri karşılaştırıldığında, vaka grubunda BNP daha yüksek bulundu ($p=0,034$). Her iki grubun diastolik disfonksiyon saptanmayan hastalarının BNP düzeyi karşılaştırıldığında yine, vaka grubunda BNP düzeyi daha yüksek bulundu ($p=0,006$) (Tablo 4).

Tablo 2. Vaka ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Vaka n: 78		Kontrol n: 67		p-değeri
Yaş (yıl)	68 ± 11,11		66,3 ± 7,53		0,121
Cinsiyet	Kadın (n)(%)	Erkek (n)(%)	Kadın (n)(%)	Erkek (n)(%)	0,108
	41 (52,50%)	37 (47,50%)	28 (41,90%)	39 (58,10%)	
BKİ (kg/m ²)	29,34 ± 4,20		28,62 ± 1,90		AD
Üre (mg/dl)	40,50 ± 19,81		33,20 ± 12,54		0,036
Kreatinin (mg/dl)	0,92 ± 0,21		0,83 ± 0,19		0,008
AST (IU/L)	56,6 ± 82,70		66,30 ± 168		AD
ALT (IU/L)	58 ± 119		70,10 ± 152		AD
Total Protein (mg/dl)	6,05 ± 0,83		6,58 ± 0,82		<0,001
Albumin (mg/dl)	3,08 ± 0,66		3,46 ± 0,52		<0,001
Total kolesterol (mg/dl)	156,80 ± 65,60		194,30 ± 84		<0,001
LDL (mg/dl)	97,80 ± 52,70		118,60 ± 47,41		0,003
HDL (mg/dl)	31,30 ± 13,50		37 ± 10,30		AD
Trigliserid (mg/dl)	184,52 ± 444,54		158,11 ± 101,90		AD
Ürik asit (mg/dl)	5,55 ± 1,78		4,85 ± 1,21		0,014
Sodyum (Na) (mg/dl)	137 ± 3,72		138 ± 3,00		0,011
Potasyum (K) (mg/dl)	4,10 ± 0,52		4,1 ± 0,32		AD
Anti-TG (IU/ml)	9,76 ± 15,06		10,46 ± 16,98		AD
Anti-TPO (IU/ml)	4,32 ± 4,49		3,93 ± 4,22		AD
TSI (U/L)	5,87 ± 3,26		5,99 ± 3,24		AD
ACTH (pg/ml)	22,8 ± 20,20		15,47 ± 9,44		AD
Ferritin (ng/ml)	164,50 ± 307,20		75,90 ± 118,50		0,012
hsCRP (mg/dl)	6,15 ± 7,32		2,21 ± 3,50		<0,001
Sedimentasyon (mm/saat)	46,43 ± 34,24		36,74 ± 27,13		AD
WBC (×10 ³ /μL)	9433 ± 4675		7803 ± 2475		AD
Hb (g/dL)	11,51 ± 2,81		12,31 ± 2,41		AD
Trombosit (×10 ³ /μL)	235,52 ± 92,32		255,83 ± 90,24		AD
sT3 (pg/ml)	2,17 ± 3,53		2,72 ± 0,41		<0,001
sT4 (ng/dl)	1,14 ± 0,29		1,17 ± 0,22		0,690
TSH (mIU/L)	1,28 ± 1,06		1,44 ± 0,88		0,085
BNP (pg/ml)	885,50 ± 1325		447,50 ± 926,20		0,001

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, AD: Anlamli değil, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, Anti-TG: Anti-Tiroglobulin, Anti TPO: Anti tiroid peroksidad, BNP: Beyin natirüretik peptid, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, hsCRP: Yüksek sensitive C Reaktif Protein, Hgb: Hemoglobulin, sT3: Serbest tiriodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, TSI: Tiroid stimüle edici immunglobulin, BKİ: Beden kitle indeksi, WBC: Beyaz kan hücresi

İki grup arasında anlamlı derecede farklı olan değişkenler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu ölçümlerden hsCRP [p: 0,001, RR: 1,183(1,069-1,309)], kortizol [p: 0,009, RR: 1,089 (1,021-1,160)], LVEDd [p: 0,01, RR: 3,885 (1,386-10,885)] anlamlı bulundu.

Tablo 3. Vaka ve kontrol grubunun Ekokardiyografi bulguları

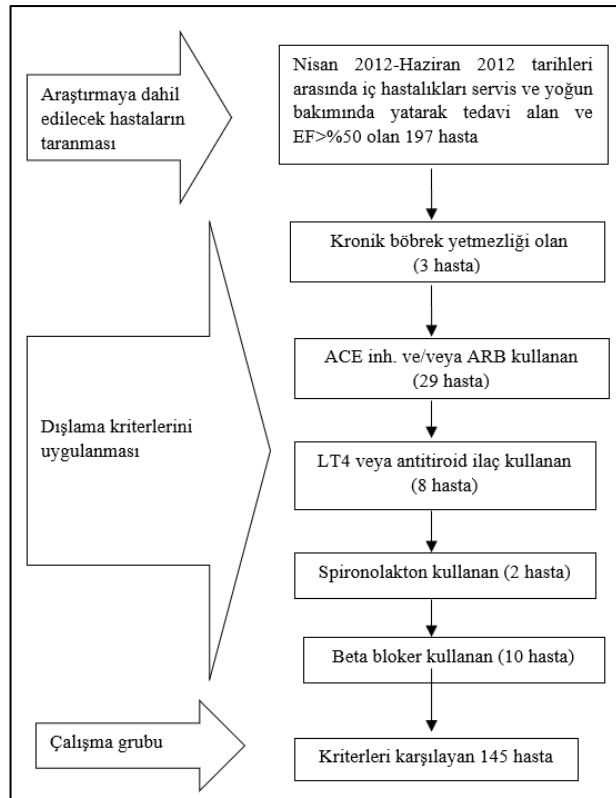
	Vaka	Kontrol	p-değeri
LVEDd (cm)	4,60 ± 0,40	4,40 ± 0,30	0,015
LVESd (cm)	3,33 ± 3,12	2,92 ± 0,33	AD
LVEF (%)	61,00 ± 3,72	61,60 ± 3,00	AD
LVDADK (cm)	1,02 ± 0,11	0,99 ± 0,11	AD
LVDsK (cm)	1,02 ± 0,12	0,98 ± 0,13	AD
LAd (cm)	3,38 ± 0,60	3,34 ± 0,60	AD

AD:Anlamli değil, LVEDd : Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LAd : Sol atrium çapı, LVESd: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDADK: Sol ventrikül diastolik arka duvar kalınlığı, LVDsK :Sol ventrikül diastolik septum kalınlığı

Tablo 4. Vaka ve kontrol grubunda diastolik disfonksiyon BNP ilişkisi

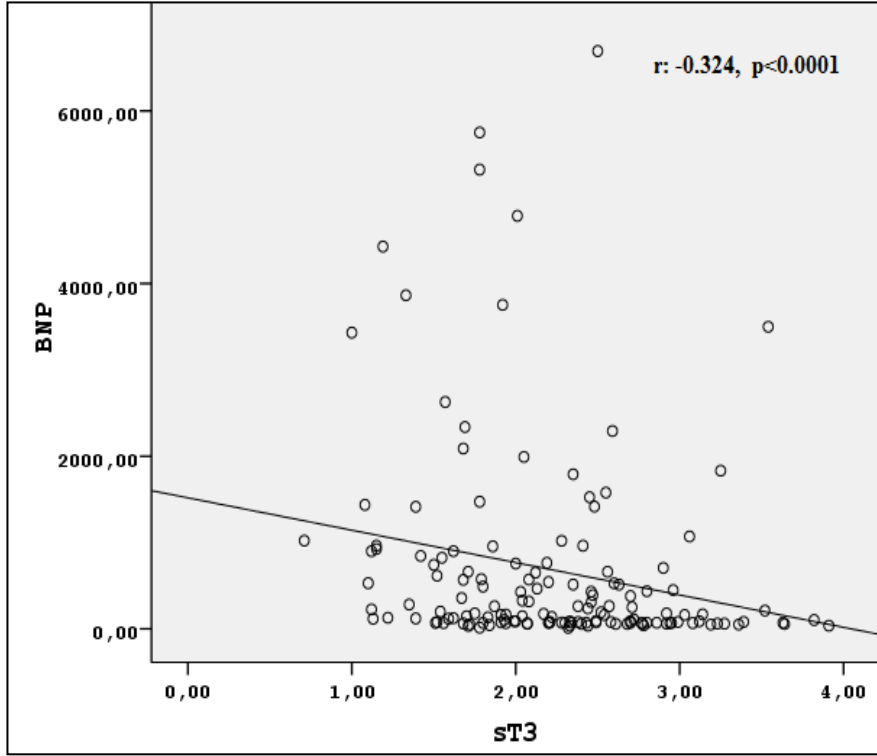
	Vaka	Kontrol	p
Diastolik disfonksiyon Yok- BNP pg/ml	415,93 ± 806 (n=46)	175,68 ± 263 (n =23)	0,006
Diastolik disfonksiyon Var- BNP pg/ml	1660,7 ± 1619 (n=32)	967,51 ± 1416 (n=44)	0,034
p	<0,001	<0,001	

BNP: Beyin natriüretik peptid



Şekil 1. Hasta gruplarının belirlenmesi

(EF:Ejeksiyon fraksiyonu, LT4:Levotiroksin, ACE inh.: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin 2 reseptör blokleri)



Şekil 2. BNP düzeyi ile sT3 düzeyi arasındaki korelasyon grafiği (BNP: Beyin natirüretik peptid, sT3: Serbest tiriidotironin)

Tartışma

Çalışmamızda ÖHS'nin serum BNP düzey artışı ile ilişkili olduğu, serum BNP düzeyi ile; serum sT4 düzeyinin pozitif, serum sT3 ve TSH düzeylerinin ise negatif korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serum BNP düzeyinin pozitif akut faz reaktanları (hsCRP, ferritin) ile pozitif, negatif akut faz reaktanı olan albüminle ise negatif korele olduğu saptanmıştır.

Aktif TH'ları kardiyak kontraktiletiyi direkt olarak artırabildiği gibi periferde oksijen kullanımını ve substrat ihtiyacını artırarak sekonder olarak da kardiyak kontraktiletiyi artırabilmekte ve periferik dolaşımında arteriollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler direnci düşürebilmektedir. Literatüre bakıldığında subklinik hipertirodi ve aşikar hipertirodi hastalarının serum BNP düzeylerinin; aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve ötiroid hastalarınıninkilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Liang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada in vitro ortamda T3'ün rat ventrikül myositlerinde BNP mRNA ve BNP promoter aktivitesini artırdığını ve myosit hacmini büyüttüğünü, protein sentezini artırdığı tespit edilmiştir.¹⁸ Tüm bu veriler ışığında aktif TH azlığı veya fazlalığında BNP düzeyinin etkilendiği net olarak izlenmektedir. Ancak ÖHS TH'larının aşikar ya da subklinik bozuklukla seyreden hastalık tablolarından farklı bir klinik antitedir. Çünkü

ÖHS tiroid hastalığı dışı bir sistemik hastalığa bağlı olarak gelişmektedir. Bulgularımızda da saptadığımız üzere ÖHS'da sT3 düzeyi düştükçe BNP düzeyi yükselme eğilimi göstermekte, hipotiroidide olduğu gibi BNP düzeyi azalmamaktadır. Bu durum sistemik hastalıkları bulunan ve kritik hastalık sürecindeki hastalarda sıklıkla tespit edilen ÖHS'de serum BNP düzeyinin, TH'ları dışındaki diğer faktörlerden de önemli derecede etkilendiğini düşündürmektedir. Nitekim akut faz reaktanları ve ilişkili sitokin değişimlerinin bu etkileyici faktörlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz. Bulgularımızdan BNP düzeyinin, hsCRP ve ferritin düzeyi ile pozitif, albümin düzeyi ile negatif korele olması bunu destekler niteliktedir. İnflamasyonda artmış düzeyde bulunan; Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α), İnterferon- γ (IFN- γ), Nükleer Faktör- κ (NF- κ), İnterlökin -6 (IL-6) gibi sitokinlerin 5'-deiyodinasyon inhibisyonu ile hem ÖHS'na yol açmaları hem de kardiyomiyosit hipertrofisi, interstisyel hipertrofi ve apopitozis gibi miyokarda yapısal değişiklikler oluşturarak BNP'yi uyarmaları çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir.²⁰⁻²³ Ayrıca ÖHS gelişimini etkileyen faktörler lojistik regresyonla incelendiğinde; hsCRP ve LVEDd anlamlı bulundu. hsCRP ve LVEDd'in BNP ile pozitif korele olduğu düşünülürse, bu sonucun ÖHS grubundaki BNP yüksekliğini açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda her iki grubun akut faz reaktanları incelendiğinde, vaka grubunda hsCRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Serum BNP düzeyi ile hsCRP arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede öngörücü değeri yüksek olan hsCRP, doku zedelenmesi ve enfeksiyonlara yanıt olarak akut ve hızlı yükselen bir pozitif akut faz reaktanıdır. ÖHS grubunun hsCRP düzeylerinin yüksekliği, bu grubun yatış tanılarında, inflamatuvar ve enfeksiyöz nedenlerin sayıca daha fazla olması ve daha ciddi hastalık süreci ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızı destekler nitelikte Çukurova N. ve Provan SA. arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarında romatoid artritli hastalarda hsCRP ile BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır.²⁴⁻²⁵

Pfister ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer ancak KV hastalığı olan hospitalize hastalarda yaptığı çalışmada NT-pro-BNP ile serum sT3 düzeyi arasında negatif korelasyon, serum TSH ve sT4 düzeyleri ile ise pozitif korelasyon tespit etmişlerdir.⁴ Bu bulgulardan serum sT3 ve sT4 düzeyinin serum BNP düzeyi ile ilişkisi bizim çalışmamızda da benzer olarak bulunmuştur. Ayrıca bizim bulgularımıza paralel olarak NT-pro-BNP düzeyi ÖHS olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek seviyede saptanmıştır. Karıştırıcı faktörler ekarte edildikten sonra da KV hastalığı olan hastalarda ÖHS'unun ve düşük sT3 düzeyinin önemli birer mortalite prediktörü olduğu ileri sürülmüştür. Üstelik ötiroid hasta grubunda da normal aralıktaki sT3 düzeyinin mortalite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda KV hastalığı olmayan hasta popülasyonu incelenmiş ve benzer sonuçlar gösterilmiştir. Pinelli ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında da KV hastalığı olmayan hastalarda düşük sT3 düzeyinin kardiyak disfonksiyon gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.¹⁶ Bulgularımızdan hem vaka hem de kontrol gruplarının kendi içlerinde diastolik disfonksiyon bulunanların bulunmayanlara kıyasla BNP düzeyinin daha yüksek çıkması Pinelli ve arkadaşlarının hipotezini destekler niteliktedir. Çalışmamızda saptadığımız ve bu hipotezi destekler

bir diğ er bulgu ise diastolik disfonksiyonun bir göstergesi olan SVEDd'in; ÖHS grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmasıdır. Buradan yola çıkarak kritik hastalıklar nedeni ile takip edilen hastaların serum BNP düzeyini değerlendirirken EF korunmuş KY (EFkKY) (LVEF>%50) olabileceğini göz önünde bulundurmamız gerekmektedir. EFkKY, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yapılan yatışların yaklaşık %50'sinden sorumludur ve büyük epidemiyolojik araştırmalar EFkKY olan hastalarda mortalite oranlarının düşük ejeksiyon fraksiyonlu (LVEF <%50) kalp yetmezliğine yakın olduğunu göstermiştir.²⁶

Çalışmamızda diastolik disfonksiyon saptanmayan hastalar değerlendirildiğinde vaka grubunda, kontrol grubuna göre serum BNP düzeyi anlamlı yüksek bulunmakla beraber elde edilen değerler, EFkKY tanısında çok az yardım sağlayan ve gri bölge olarak tanımlanan 100-500 pg/ml arasında idi (ÖHS grubunda BNP: 415 pg/ml, Ötiroid grupta: 175 pg/ml idi).²⁷ Çalışmaya alınan hastaların LVEF'nun da normal olduğu göz önüne alındığında, ÖHS grubundaki diastolik disfonksiyon saptanmayan hastalardaki BNP yüksekliği, bu grubun yatış tanıları ile paralel olarak akut faz reaktanları, dolayısıyla da inflamatuvar sitokinlerin rolü ile açıklanabilir. Ayrıca, çalışmadaki iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ancak hasta yaşı ile serum BNP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktaydı. Bu nedenle ÖHS'da BNP düzeyleri değerlendirilirken, tiroid hormonlarına ek olarak, hasta yaşının, yatış tanısının, akut faz reaktanlarının ve inflamatuvar sitokinlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız sonucundaki sT3 düzeyinin serum BNP düzeyi ile kuvvetli korelasyonu dikkat çekicidir. Çünkü çalışmamıza sistolik disfonksiyonu olan hasta alınmamıştı ve katılımcılarımızın nonkardiyak nedenlerden dolayı yatış endikasyonları mevcuttu. Bu durum çalışmamızın güçlü yönlerinden birisidir.

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır, bu nedenle genel popülasyonu temsil etmeyebilir. Çalışmaya alınan hastaların yatış tanılarının vaka ve kontrolle arasında benzer dağılımda olmaması da sonuçları etkilemiş olabilir. Bu da çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır. Ayrıca çalışmamızda inflamatuvar sitokin düzeyleri çalışılmadı, bu da çalışmamızın eksikliğidir. Hipotezimizi kanıtlamak için hem ÖHS'na neden olmaları hem de BNP sekresyonunu uyarmaları nedeniyle inflamatuvar sitokinlerin de çalışılabildiği daha geniş vaka serilerinden oluşan deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ÖHS grubunda, ötrioid gruba göre serum BNP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunması üç faktörle açıklanabilir. İlk olarak ÖHS grubundaki hastaların yatış tanılarında; pnömoni, sepsis, üriner sistem enfeksiyonu, akut kolesistit ve akut pankreatit gibi inflamatuvar ve enfeksiyöz durumların daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. İkinci olarak ÖHS grubunda, yatış tanıları ile paralel olarak; artan inflamatuvar sitokinlerin ve pozitif akut faz reaktanlarının ve azalan negatif akut faz reaktanı olan albuminin BNP düzeyini artırıcı etkisinden kaynaklanabilir. Son olarak da; çalışmaya alınan tüm hastaların SVEF> %50 olması (sistolik disfonksiyon olmaması) ve yukarıda anlatılan nedenlerle EFkKY'nin bir sebebi olan diastolik

disfonksiyon'un bir göstergesi olan SVEDd'nın, ÖHS grubunda anlamlı yüksek bulunması ve BNP düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyonu ile açıklanabilir.

Sonuç olarak ÖHS'de BNP düzeyleri değerlendirilirken, tiroid hormonlarına ek olarak, hasta yaşı'nın (BNP ile arasındaki pozitif korelasyon nedeniyle), yatış tanısının, akut faz reaktanlarının ve inflamatuvar sitokinlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik Onay

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı ve araştırma için gerekli izin Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı (Proje No:44). Yoğun bakımda yatan ve bilinç problemi olan hastaların birinci derece yakınlarından olmak üzere tüm hastalardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çıkar çatışması beyanı

Yazarlar tarafından herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Lee SJ, Kang JG, Ryu OH, ve ark. The relationship of thyroid hormone status with myocardial function in stress cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:799-806.
2. Osuna PM, Udovicic M, Sharma MD. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13:60-3.
3. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, ve ark. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2013;107:708-13.
4. Pfister R, Strack N, Wielckens K, Malchau G, Erdmann E, Schneider CA. The relationship and prognostic impact of low-T3 syndrome and NT-pro-BNP in cardiovascular patients. *Int J Cardiol.* 2010;144:187-90.
5. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501-9.
6. Gangemi EN, Garino F, Berchialla P, ve ark. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients. *Burns.* 2008;34:817-24.
7. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, ve ark. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med.* 2007;167:1526-32.
8. Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi G, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:557-60.
9. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4559-65.
10. Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, ve ark. Time-dependent changes in the expression of thyroid hormone receptor alpha 1 in the myocardium after acute myocardial infarction: possible implications in cardiac remodelling. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:415-24.
11. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005;118:132-6.
12. Pantos C, Dritsas A, Mourouzis I, ve ark. Thyroid hormone is a critical determinant of myocardial performance in patients with heart failure: potential therapeutic implications. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:515-20.
13. Pingitore A, Iervasi G, Barison A, ve ark. Early activation of an altered thyroid hormone profile in asymptomatic or mildly symptomatic idiopathic left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2006;12:520-6.

14. Pingitore A, Galli E, Barison A, ve ark. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1351-8.
15. Haselhuhn LR, Brotman DJ, Wittstein IS. Heart failure guidelines: What you need to know about the 2017 focused update. *Cleve Clin J Med.* 2019;86:123-39.
16. Pinelli M, Bindi M, Cassetti G, ve ark. Relationship between low T3 syndrome and NT-proBNP levels in non-cardiac patients. *Acta Cardiol.* 2007;62:19-24.
17. Schultz M, Faber J, Kistorp C, ve ark. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:54-9.
18. Liang F, Webb P, Marimuthu A, Zhang S, Gardner DG. Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem.* 2003;278:15073-83.
19. Ertugrul DT, Gursoy A, Sahin M, ve ark. Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Natl Med Assoc.* 2008;100:401-5.
20. Molnár I, Balázs C, Szegedi G, Sipka S. Inhibition of type 2,5'-deiodinase by tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interferon gamma in human thyroid tissue. *Immunol Lett.* 2002;80:3-7.
21. Xu G, Tu W, Qin S. The relationship between deiodinase activity and inflammatory responses under the stimulation of uremic toxins. *J Transl Med.* 2014;12:239.
22. Xu Y, Zhang Y, Ye J. IL-6: A Potential Role in Cardiac Metabolic Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2474.
23. Haugen E, Chen J, Wikström J, Grönros J, Gan LM, Fu LX. Parallel gene expressions of IL-6 and BNP during cardiac hypertrophy complicated with diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol.* 2007;115:24-8.
24. Çukurova N, Kürüm TA, Soy M. Romatoid artritte asemptomatik sol ventrikül diyas-tolik disfonksiyonun belirlenmesinde plazma beyin natriüretic peptid düzeyleri. *READ dergisi.* 2011;3:1-5.
25. Provan SA, Angel K, Odegård S, Mowinckel P, Atar D, Kvien TK. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:70.
26. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:591-602.
27. Crawford Michael H. *Current Diagnosis & Treatment: Cardiology (3 th ed.).* 2010: 225.