

Tiroid Hastalıklarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında Plazma Atriyal Natriüretik Peptid (p-ANP) Düzeylerinde Gözlenen Değişiklikler

CHANCE IN PLASMA LEVELS OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE IN THYROID DISORDERS BEFORE AND AFTER TREATMENT

Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU, Doç. Dr. Ebubekir BAKAN, Doç. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU,
Dr. Şenol DANE Dr. Rahattin ADAM, Dr. Recep AKDAĞ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Çalışmamız 28 hipertiroidik (6'sı erkek), 18 hipotiroidik (5'i erkek) hasta ile 20 sağlıklı kontrol (8'i erkek) üzerinde yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası p-ANP ve s-T₄ düzeyleri radyoimmünoassay metodlarıyla ölçüldü. Tedavi öncesi dönemde p-ANP düzeyleri kontrollerinkine (24 ± 10.2 pg/ml) oranla hipertiroidili hastalarda önemli derecede yüksek (57 ± 26 pg/ml, $p > 0.05$) bulundu. Hipertiroidili hastalardan 13'ü 2-3 ay süreyle sadece propiltiourasille. (200-300 mg/dün), hipotiroidili hastalardan 9'ü 4-5 ay süreyle L-tiroksinle (100-250 µg/gün) tedavi edildi. Başlangıç değerine göre, p-ANP düzeyleri hipertiroidili hastalarda düşerken (31 ± 18 pg/ml, $p < 0.001$), hipotiroidili hastalarda yükseldi (43 ± 23.4 pg/ml, $p < 0.001$). Ayrıca, her iki hasta grubunda p-ANP ve s-T₄ düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edildi ($r = 0.539$ hipotiroidizm; $r = 0.471$ hipertiroidizm, $p < 0.001$). Sonuç olarak, hipertiroidili hastalarda başlangıçta kontrollere göre yüksek olan p-ANP düzeylerinin propiltiourasil tedavisi sonucu önemli derecede düştüğü, hipotiroidili hastalarda düşük olan p-ANP düzeylerinin L-tiroksin tedavisi sonucu önemli derecede yükseldiği tespit edildi. Bu sonuçlar tiroid hormonunun p-ANP seviyesini arttırdığı göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal natriüretik peptid, hipertiroidizm, hipotiroidizm, Tiroksin.
T Klin Araştırma 1991, 9:430-433

Çeliş Tarihi: 14.7.1990

Kabul Tarihi: 10.11.1990

Yazışma Adresi: Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU
A.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD
1 K/1 Kİ M

SUMMARY

This study was carried out in 28 patients with hyperthyroidism (6 males), in 18 patients with hypothyroidism (5 males) and in 20 healthy volunteers as controls (8 males). p-ANP and s-T₄ levels before and after treatment were measured by radioimmunoassay methods. Initially, p-ANP concentration was increased in hyperthyroid patients (57 ± 26 pg/ml, $p < 0.001$) was decreased in hypothyroid patients (21 ± 11.4 pg/ml, $p > 0.05$) compared with values in controls (24 ± 10.2 pg/ml). Thirteen patients with hyperthyroidism decreased ($p < 0.001$) from initial value of 57 ± 26 pg/ml to 31 ± 18 pg/ml, whereas it in hypothyroidism increased from 21 ± 11.4 pg/ml to 43 ± 23.4 pg/ml ($p < 0.001$ for both). In addition, there was a statistically significant correlation between p-ANP and s-T₄ in both patient groups ($r = 0.539$ for hypo- $r = 0.471$ for hyperthyroidism, $p < 0.001$). It was concluded that p-ANP concentration increases in hyperthyroidism and decreases in hypothyroidism which are respectively reversed by propylthiouracil and by L-thyroxine therapy. These results suggest that thyroid hormone increases p-ANP level.

KeyWords: Atrial natriuretic peptide, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Thyroxine.
Turk J Resc Med Sci 1991, 9:430-433

Atriyal natriüretik peptid (ANP) atriumlarda prohormon halinde sentezlenip, depo edilen ve esansiyel hipertansiyon, konjeslif kalp yetmezliği, siroz, kronik renal yetmezlik akut miyokard in-

farktüsü gibi bir çok patolojik durumda dolaşıma salgılanan, 28 amino asitten oluşmuş bir peptiddir (1-4). ANP'in diüretik, natriuretik, vazodilalör, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu, kan basıncını düşürme gibi etkilere sahip olduğu bilinmektedir (5). diğeri bir ifadeyle ANP su ve sodyum dengesi ile yakından ilgili kardiak bir hormondur.. Öte yandan, tiroid fonksiyon bozuklukları da total vücut suyu, kardiyovasküler sistem ve böbrek patolojileri ile yakından ilgilidir (6-9). Örneğin hipotiroidizmde miyokard dilatasyonu ve perikardial effüzyon oluşabilmekte, kalsiyum uptake azalabilmektedir (9,10). Bu nedenle son zamanlarda bazı araştırmacılar tarafından tiroid hastalıklarında ANP'in rolü araştırılmaya başlanmıştır (9-18). Bu çalışmada tiroid hastalıklarında tedavi öncesi ve sonrasında p-ANP konsantrasyonu ve S-T4 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız kapsamına yaşları 18 ile 50 arasında değişen 28 hipertiroidik (6'sı erkek, 22'si kadın), yaşları 3 ile 45 arasında değişen 18 hipotiroidik (5'i erkek, 13'ü kadın) hasta ile 22-38 yaşlar arasındaki 20 sağlıklı gönüllü (8 erkek, 12 kadın) alındı. Plazma ANP tayini için kan örnekleri sabah 8.00-10.00 arasında, yatar pozisyonda, 1 mg/ml EDTA ve 400 kallikrein inhibitör ünitesi / ml aprotinin (Trasyol) içeren soğuk polistiren tüplere alındı. Bu kanlar vakit geçirilmeksizin 1800. x g hızında ve 4°C'de 15 dakika müddetle santrifüjlendi ve plazmalar çalışma yapılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

Hastalara hiper- ve hipotiroidizm tanıları hem tiroid fonksiyon testlerine hem de klinik bulgulara dayanılarak konuldu. Sadece propiltiourasille tedavi edilen 13 hipertiroidik hasta ile, L-titroksinle tedavi edilen 9 hipotiroidik hastadan tedavi sonrasında ikinci kez kan örnekleri elde edildi. Geri kalan hastalardan bir kısmı p-ANP düzeyini etkileyebilen diüretik veya antihipertansif ilaç aldığı için, bir kısmı da tedavi sonrası kontrole gelmediklerinden ikinci kez kan alınmadı.

Scrum T4 düzeyleri ticari radyoimmunoassay (RIA) kitiyle ölçüldü (Diagnostic Products Corporation, 5700 west 9 th street Los Angeles, Ca 90045).

P-ANP tayini için önce 0.5 ml plazma kromatografi kolonlarından geçirilerek immunoekstraksiyon işlemine tabi tutuldu ve elde

edilen eluatlarda ticari RIA kitiyle p-ANP düzeyi ölçüldü (INCSTAR Corporation, Stillwater, minnesota 55082, Canada, Ca 22750).

Gama ışını sayımları 1 dakika müddetle LKB Minigama sayıcısında yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler için Student's t-testi ve lineer regresyon analizleri kullanıldı.

BULGULAR

Kontrol grubu ile hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerinde elde edilen serum T4 ve plazma ANP seviyeleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hipertiroidili hastaların tedavi öncesi p-ANP düzeyleri (7 ± 26 pg/ml) hem hipotiroidili hastaların tedavi öncesi (21 ± 11.4 pg/ml) hem de kontrollerin (24 ± 10.2 pg/ml) p-ANP düzeylerinden daha yüksekti ($p < 0.001$). Hipotiroidili hastalarda P-ANP düzeyi kontrollere göre daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$). Benzer şekilde kalp hızı ve kan basıncı değerleri de hipertiroidik grupta

Tablo 1. Tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) S-T4 ve p-ANP düzeylerinin kontrollerle karşılaştırılması

Parametreler	Hipertiroidizm x ± S D	Uipotiroidizm X ± s n	Kontrol X ± S D
Serum T ₄ (tjLg/dl) (TÖ)	19.3 ± 3.8 ^(a)	2b46 ± 1.04 ^(a)	8.9 ± 2.33
Serum T ₄ ((ig/dl) (TS)	10 ± 3.6 ^(a)	85 ± 2.7 ^(a)	—
p-ANP (pg/ml) (TÖ)	57 ± 26 ^(b)	21 ± 11.4 ^(c)	24 ± 10.2
p-ANP (pg/ml) (TS)	31 ± 18 ^(c)	43 ± 23.4 ^(d)	—

- (a) $p < 0.001$ hipertiroidik ve kontrol gruplarına göre
 (b) $p < 0.001$ kontrol grubuna göre
 (c) $p < 0.05$ kontrol grubuna göre
 (d) $p < 0.001$ tedavi öncesine göre

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ortalama yaş, kalp hızı ve kan basıncı değerleri

	Hipertiroidizm (22K/6E) x ± S D	Flipotiroidizm (13K/5K) x ± S D	Kontrol (12K/9E) x ± S D
Yaş (Yıl)	34 ± 11	28 ± 14	27 ± 8
Kalp Hızı (atım/dk)	94 ± 12	66 ± 8	74 ± 11
Kan Basıncı (KB) (mmHg)			
SistolikKB	137 ± 20	118 ± 23	123 ± 19
DiastolikKB	85 ± 7	68 ± 9.	80 ± 11

hipotiroidi ve kontrol gruplarından daha yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 2).

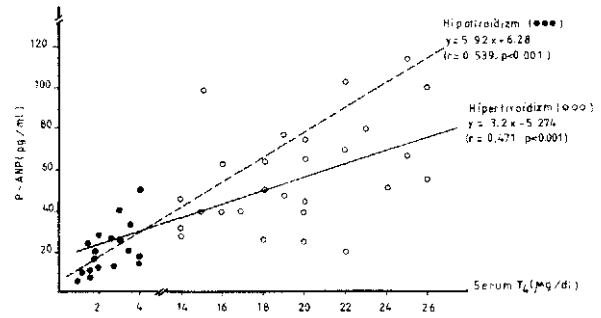
Şekil 1'de hipertiroidik ve hipotiroidik gruplarda tedavi öncesi p-ANP düzeyleri ile S-T₄ konsantrasyonları arasında yapılan lineer regresyon analizleri gösterilmiştir. Hipertiroidik ($n = 28$, $r = 0.471$, $P < 0.001$) ve hipotiroidik ($n = 18$, $r = 0.539$, $P < 0.001$) gruplarda p-ANP ve s-T₄ arasında önemli pozitif korelasyonlar bulundu. Kalp hızı ile p-ANP arasında da her iki hasta grubunda anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edilmesine rağmen ($r = 0.34$, $p < 0.001$ hipertiroidizm; $r = 0.314$, $p < 0.05$ hipotiroidizm), sistolik ve diastolik kan basınçları ile p-ANP düzeyleri arasındaki korelasyonlar istatistiksel yönden anlamsızdı ($p > 0.05$).

Ortalama 2-3 ay süreyle sadece Propil-liourasil tabletlerle (200-300 mg/gün) tedavi edilen 13 hipertiroidik hastanın p-ANP seviyeleri tedavi sonrasında önemli derecede düşerken ($t = 3.25$, $p < 0.001$), ileri derecede hipotiroidik kabul edilen 9 hastanın 4-5 aylık L-tiroksin (100-250 u,g/gün) tedavisi sonrasında p-ANP düzeyleri yükseldi ($t = 3.32$, $P < 0.001$) (Tablo 1, Şekil 2).

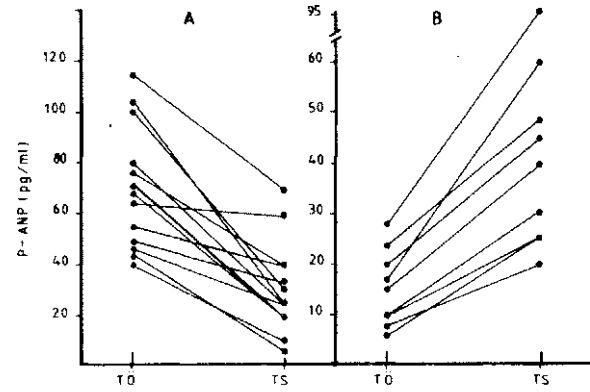
TARTIŞMA

ANP sentezini kontrol eden hemodinamik ve hormonal faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir (13). Bununla birlikte vazopressin, fenilefrin (19), diyetle fazla miktarda sodyum alınması (20) dolaşımdaki ANP düzeyinde artışa yolaçmaktadır. Yaptığımız başka bir çalışmada hipertansif kronik renal yetmezlikli hastalarda kaplopril tedavisiyle p-ANP düzeylerinde azalma tespit ettik (21). Atriyumlardan dolaşıma ANP salınmasında en önemli etkiye alriyal gerilimdeki artışın sahip olduğu bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda hipertiroidizmli hastalarda p-ANP düzeyini kontrollere göre yüksek ($p < 0.001$), hipotiroidizmli hastalarda ise düşük ($p < 0.05$) bulduk. Ayrıca, tedavi öncesi dönemde p-ANP konsantrasyonu ile S-T₄ seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyonlar tespit ettik (Şekil 1). Atriyumlardan dolaşıma ANP salgılanmasının hipertiroidik hastalarda kronik bir şekilde sitümüle edildiği, buna karşılık hipotiroidik hastalarda ise inhibe edildiği yayınlanmıştır (11,23). Ancak, bu durumun kesin sebebi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Hipertiroidizmde dolaşımda ANP düzeyinin yükselmesi ile ilgili olarak birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi T₄ hormonunun direkt olarak ANP sentezini stimüle etmesidir. Gardner ve ark. (24) miyozit kültür ortamına fazla miktarda tiroid hor-



Şekil 1. 1 hipertiroidik ve hipotiroidik gruplarda p-ANP ve T₄ seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonlar.



Şekil 2. Hipertiroidizmli (A) ve hipotiroidizmli (B) hastaların tedavi öncesi ve sonrası p-ANP seviyeleri

monu bırakarak ANP mRNA düzeyinde artış olduğunu, hipertiroidizmde P-ANP düzeyinin arttığını, hipotiroidizmde ise azaldığını tespit etmişlerdir (9,10,12,14-18,25).

Serum T₄ ve p-ANP düzeyleri arasında bulduğumuz pozitif korelasyonlar ve tedavi sonrasında gözlenen s-T₄ düzeyindeki artış ya da azalışlara paralel olarak p-ANP düzeyindeki artış ya da azalışlar tiroksinin ANP sentez ve salınımına direkt etkisinin olabileceğine işaret etmektedir. Başka bir görüşe göre ise tiroid hastalıklarında gözlenen diğer endokrin değişiklikleri p-ANP düzeyini etkilemektedir. Gerçekten hiper ve hipotiroidizmde renin-angiotensin-aldosteron sistemi dahil bir çok endokrin anormallikleri görülmüştür (6,26). Plazma renin aktivitesinin (PRA) hipertiroidizmde arttığı, hipotiroidizmde ise azaldığı bilinmektedir (6). Hipertiroidizmde gözlenen PRA artışı anjiyotensin II ve dolayısıyla al-

dosteron arlısına yol açarak neticede vazokonstriksiyon, hipernatremi ve hipertansiyon gibi islenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına sebep olacaktır. Bu durumda organizma kompensasyon mekanizmasıyla vazodilatatör, natriuretik ve hipotansif bir madde olan ANP'in hem sentezini hem de dolaşıma salınımını arttırmış olabilir.

Çalışmamızda hipertiroidik grupta hipotiroidi ve kontrol gruplarına göre daha yüksek kalp atım hızı ve kan basıncı değerleri tespit edildi. Hipertiroidik hastalarda gerek metabolizmanın hızlanması ve gerekse tiroid hormonlarının pozitif inotropik ve kronotropik etkilerinin sonucu olarak (13) gözlenen taşikardi de p-ANP düzeyindeki artışa katkıda bulunmuş olabilir. Çünkü daha önce poroksizmal atriyal taşikardi (27), supraventriküler taşikardi (28) gibi taşikardik durumlarda atriyumlardan plazmaya ANP sekresyonunun arttığı yayınlanmıştır. Ayrıca, hipotiroidik hastalarda genel metabolizmanın yavaşlamasıyla lipid ve protein sentezinin (dolayısıyla ANP sentezinin) yavaşlaması da beklenen bir durumdur. Çalışmamızda tiroksin hormonunun plazma atriyal natriuretik peptid düzeyinde artışa yol açtığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu etkinin direk ya da indirek (yoksa her ikisi birlikte mi?) olduğunu ortaya çıkarmak için ileri düzeyde moleküler ve deneysel çalışmalar yapılması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Fyhrquist F, Totterman KJ, Tikkanen I: Infusion of atrial natriuretic peptide in liver cirrhosis with ascites. *Lancet* 1985,2:1439.
2. Parachelle P, Cusson JR, Gutkowska J et al: Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension, *Br Med J* 1987, 294:1249-52.
3. Lechleitner P, et al. Atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarctus. *Am Heart J*: 1988,115:1341-2.
4. Rascher F, Tulassay T, Lang RE, Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 1985, 2:303-5.
5. Cernacek P, Crawhal JC and Ixvy: M.Atrial natriuretic peptide: Blood levels in human disease and their measurement. *Clirt Biochem* 1988,21:s,17.
6. Ingbar SH. Woeber KA: *Textbook of endocrinology*, Philadelphia: WB Saunders 1974,157-162,191-199.
7. Miyamae M, et al: A case of secondary cardiomyopathy with pulmonary hypertension due to hyperthyroidism. *Kokyu To Junkan* 1987, 35:771-774.
8. Morishita T, et al: Changes in the cardiac function in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Koku Igaku* 1988, 25:283-292.
9. Weissel M, et al: Thyroid hormones and pericardial effusion may influence plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in humans. *KJin Woche'nschr* 1986, 64:93-96.
10. Zimmerman RS, Gharib H, Zimmerman D, Heublein D and Burnett JC: Atrial natriuretic peptide in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987,64:353-5.
11. Kohno M, Takaori K, Matsuura T, Murakawa K, Kanayama Y and Burnett JC: Atrial natriuretic polypeptide in atria and plasma in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism. *Biochem Biophys Commun*, 1986, 134:178-183.
12. Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, et al: Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Am J Med* 1987, 83:648-652.
13. Ladenson PW, Langevin H and Michener M: Plasma atriopeptin concentrations in hyperthyroidism, Euthyroidism, and hypothyroidism: Studies in man and rat. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, Dec 65:1172-6.
14. Suzuki Y, et al: Changes in the plasma and urine alpha human atrial natriuretic peptide (alpha h-ANP) concentration in patients with thyroid disorders. *Endocrinol Jpn* 1988, 35:907-913.
15. Vecsely DL, et al: Prohormone atrial natriuretic peptide 1-30 and 31-67 increase in hyperthyroidism and decrease in hypothyroidism. *Am J Med Sci*, 1989, 297:209-215.
16. Woolf AS, et al: Plasma levels of ANP in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1987,27:721-725.
17. Yamaji T, et al: Plasma ANP in states of altered thyroid function. *Endocrinol Jpn* 1988,35:343-8.
18. Manning PT, Schwartz D, Katsube NC, et al: Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: Endocrine antagonists in fluid homeostasis. *Scienc* 1985, 1299:395.
19. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA: Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. *Uncet* 1985, 2:1208.
20. Selçuk Y, San A, Bakan E and Yiğitoğlu MR: The effect of Captopril treatment on plasma ANP levels in patients with chronic renal failure plus hypertension. XIII INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY JULY Tokyo-JAPAN, 1990,15-20.
21. Schiebinger RJ, Linden J: The influence of resting tension on immunoreactive atrial natriuretic peptide secretion by rat atria superfused in vitro. *Cric Res*, 1986, 59:105.
22. Ladenson PW, Michener M, Kaufman EW Meedleman P: Modulation of cardiac atrial natriuretic peptide by thyroid hormone. *Clin Res* 1985,33:31 OA.
23. Gardner DG, Gertz BJ, Hane S: Thyroid hormone increases atrial natriuretic peptide messenger ribonucleic acid accumulation in vivo and in vitro. *J Mol Endocrinol* 1987, 260.
24. Kohno M, Matsuura T, Yasunari K et al: Increased circulating atrial natriuretic peptide in patients with thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1986,146:2007.
25. Arlot S, et al: Plasma renin activity and aldosterone in untreated hypothyroidism. *Horm Metab Res* 1988, 20:720-721
26. Schiffrin EL, Gutkowska, J Kuchel, Cantin M, Genest J: Plasma concentration of atrial natriuretic factor in patients with paroxysmal atrial tachycardia. *N Engl J Med*, 1985, 312:1196-97.
27. Nicklas M, DiCarlo LA, Koller PT, et al: Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor increase during supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1986,112:923-8.