



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI A.D.**

**DOĞUM ŞEKLİNİN YENİDOĞANLARDA
NT-PROBNP DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. İlknur EKİCİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU

KIRIKKALE

2011



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI A.D.**

**DOĞUM ŞEKLİNİN YENİDOĞANLARDA
NT-PROBNP DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. İlknur EKİCİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU

KIRIKKALE

2011

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/06/2011

Prof. Dr. Didem ALİFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. M. Cüneyt ENSARİ
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞANLI
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince tüm çalışma ve eğitimimde bilgi, deneyim ve yardımlarını tüm içtenliği ile sunarak yetişmemi sağlayan, olaylara daha geniş bir bakış açısıyla bakmayı öğreten, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum tez danışmanım, saygıdeğer hocam Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Başkanı Prof. Dr. DİDEM ALİEFENDİOĞLU'na;

Yetişmemde çok büyük katkıları olan her zaman sevgi ve desteklerini gördüğüm sayın hocalarım Prof. Dr. Selda Bülbül, Prof Dr. Cüneyt Ensari, Doç. Dr. Olcay Evliyaoğlu, Doç. Dr. Fulya Demirçeken, kısa sürelide olsa birlikte çalışma imkanı bulduğum Doç. Dr. Yahya Kemal Yavuz Gürer, Doç. Dr. Semra Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Cihat Şanlı, Yrd. Doç. Dr. Meryem Albayrak, Yrd. Doç. Dr. Emine Mısırlıoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlığım süresince sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tezimi yapabilmem için gerekli tetkiklerin yapılmasında yardımcı olan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Üçler Kısa'ya teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgi, sabır ve özverilerini benden esirgemeyen sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve eşime teşekkürü borç bilirim.

Dr. İlknur EKİCİ

ÖZET

Ekici İ, Doğum Şeklinin Yenidoğanlarda NT-ProBNP Düzeylerine Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2011.

Normal doğum sırasında uterusdaki kontraksiyonların fetal kalp üzerinde akut bir strese sebep olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Uterus kontraksiyonları sırasında azalan akan akımını kompanze etmek için fetal kardiyak prekoadda artış olduğu, böylece hipoksik stresin engellendiği öne sürülmektedir. Ancak, fizyolojik olarak artmış preloadın kardiyak yük oluşturup oluşturmadığı açık değildir. NT-proBNP ventriküler disfonksiyonda ve kalp yetmezliğine bağlı volüm yüklenmesinde veya asemptomatik kardiyak disfonksiyonda kullanılan bir belirteçtir. Bu çalışmanın amacı sağlıklı term yenidoğanlarda normal doğum veya elektif sezaryenle doğan bebeklerde NT-proBNP düzeyleri arasında fark olup olmadığı araştırmaktır. Çalışmaya antenatal izlemde herhangi bir sorunu olmayan kardiyak patoloji saptanmayan sağlıklı ve term yenidoğanlar (n=56) alındı. Çalışmaya alınan olguların 28'i (%50) normal spontan vajinal yolla (NSVY), 28'i (%50) elektif sezaryen (C/S) ile doğmuştu. Çalışma grubundaki bebekler doğum şekline göre sınıflandırıldı. Her iki gruptan yaşamın ilk saatlerinde NT-proBNP yanısıra, üre, kreatinin, glukoz, ALT, AST, CK-MB, kreatin fosfokinaz, CRP ve hemogram düzeylerine bakılmak için kan örnekleri alındı. NSVY ve C/S ile doğan yenidoğanlar arasında NT-proBNP (p=0,02) hemoglobin (p=0.008), beyaz küre (p=0.04), AST (p=0,02), LDH (p=0,007), CPK (p=0,04) düzeyleri NSVY grubunda daha yüksek idi ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Ek olarak, NSVY ile doğan hasta grubunda NT-proBNP düzeyleri ile beyaz küre sayıları (r=0,6 ve p=0,000) arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu çalışmanın sonuçları normal spontan vajinal yolla doğan sağlıklı term yenidoğanlarda NT-proBNP düzeylerinin sezaryen ile doğanlara göre artmış olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: NT-proBNP, yenidoğan, NSVY, sezaryen

ABSTRACT

Ekici İ, The Effects of the Mode of Delivery on the Levels of NT-proBNP in Newborns University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Thesis, Kırıkkale, 2011.

It is still not known whether the contractions in uterus during spontaneous delivery cause acute stress on foetal heart. It is suggested that during uterus contractions, foetal cardiac preload increases to compensate the decrease in hypoxic stress. However, it is not clear whether physiologically increased preload causes cardiac load. NT-proBNP is a determinant, used in ventricular dysfunction and in volume load caused by heart failure or in asymptomatic cardiac dysfunction. The aim of this study was to research if there is a difference in the levels of NT-proBNP between spontaneous delivery and elective cesarean section in healthy term newborns. Healthy and term newborns (n=56) who have not any health problems in antenatal observation and who have not any cardiac pathology were included in this study. The 50% of the cases (n=28) were included in the study were born in spontaneous delivery and 50% of the group (n=28) were born in cesarean section. The newborns in the study group were classified according to their mode of delivery. For the assay of NT-proBNP and in addition urea, creatinin, glucose, ALT, AST, CK-MB, creatine phosphokinase, CRP and hemogram, blood samples were taken in the first hours of life from the babies in both groups. There were significant differences in the plasma levels of NT-proBNP ($p=0,02$), hemoglobin ($p=0,008$), white blood cells ($p=0,04$), AST ($p=0,02$), LDH ($p=0,008$), CPK ($p=0,04$) between spontaneous delivery and cesarean delivery. These parameters were significantly high in the spontaneous delivery group and these high levels were found statistically significant. In addition, there was a positive correlation between levels of NT-proBNP and white blood cells ($r=0.6$ $p=0.000$) in the spontaneous delivery group. The results of this study demonstrated that NT-proBNP levels in healthy newborns with spontaneous delivery were higher than the newborn in cesarean delivery.

Keywords: NT-proBNP, newborn, spontaneous delivery, cesarean

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii -vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x-xi
TABLolar	xii-xiii
GİRİŞ ve AMAÇ	1-3
GENEL BİLGİLER	
2.1. Natriüretik Peptidler	
2.1.1. Natriüretik Peptid Ailesi	4-6
2.1.2. Fizyolojik Etkileri	6-7
2.1.3 Atrial Natriüretik Peptid	8-10
2.1.4 C Tip Natriüretik Peptid	10-11
2.1.4 D Tip Natriüretik Peptid	11-12
2.1.5 Ürodilantin	12-13
2.2.1 Natriüretik Peptid Reseptörleri	13-16
2.2.2 Yarılanma süreleri	16
2.2.3 Natriüretik Peptidlerin Kandan Temizlenmesi	17
2.3.1 Brain Natriüretik Peptid	17
2.3.2 Genetik Ve Moleküler Özellikleri	17-19
2.3.3 BNP Salgılanımı	19-21
2.3.4 BNP reseptörü	21
2.3.5 BNP'nin Kandan Temizlenmesi	21-22
2.3.6 BNP ve NT-proBNP'nin yarı ömrü	22-23
2.3.7 BNP ve NT -proBNP'nin Biyolojik Aktiviteleri	23-24
2.3.8 BNP ve NT-proBNP'nin Fizyolojik Etkileri	24-26
2.3.9 BNP'nin Kardiyak Hipertrofi Üzerine Etkileri	26

2.3.10 BNP'nin Fibroblastlar Üzerine Etkileri	26
2.3.11 BNP, Miyokard iskemisi-reperfüzyon ve enfarktüs	26-27
2.3.12 BNP ve Kalp Yetmezliği	27-28
2.3.13 BNP'nin Metabolik Etkileri	28
2.3.14 NP ve NT-proBNP'nin Klinikte Kullanımı	28-30
2.4.1 BNP ve NT-proBNP'nin Çocukluk Çağındaki Normal Değerleri	30-32
2.4.2 Pediatrik Kardiyolojide BNP Kullanımı	32
2.4.3 BNP, NT- proBNP ve Patent Duktus Arteriosus	33-35
2.4.5 BNP, NT-proBNP, Sepsis, Asfiksi	35-37
2.4.6 Yenidoğan Dönemi BNP ve NT-proBNP	37-44
2.4.7 BNP'nin Tedavide Kullanımı (Nesiritid)	45
GEREÇ ve YÖNTEM	46-48
3.1. İstatistiksel Analiz	48-49
BULGULAR	50-59
TARTIŞMA	60-70
SONUÇLAR	71-72
KAYNAKLAR	73-84
EKLER	
EK 1: YENİDOĞAN DEĞERLENDİRME FORMU	85-86
EK 2: Olgu gruplarının dökümü	87-90

KISALTMALAR

NT-proBNP	N terminal pro brain natriüretik peptid
NSVY	Normal spontan vajinal yol
C/S	Caserean section
ANP	Atrial natriüretik peptid
BNP	Brain natriüretik peptid
CNP	C tip natriüretik peptid
DNP	D tip natriüretik peptid
PDA	Patent duktus arteriozus
NP	Natriüretik peptid
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
NPR-A	Natriüretik peptid reseptör-A
NPR-B	Natriüretik peptid reseptör-B
NPR-C	Natriüretik peptid reseptör-C
ACTH	Adrenokortikopik hormon
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
AT-II	Anjiotensin 2
EDHF	Endotel derived hiperpolarisation factor
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
GTP	Guanilat siklaz da guanozin trifosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
PKG	cGMP bağımlı protein kinaz
MAPK	Mitojen-aktive protein kinaz
NF- κ B	Nükleer faktör kappa B
HIF- 1	Hypoxia-inducible factor 1
mRNA	Messenger ribonüklerik asit
MMP-9	Matriks metalloproteinaz 9
LVD	Sol ventrikül disfonksiyonu
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
PTE	Pulmoner tromboemboli
PPHT	Persistan pulmoner hipertansiyon
ECMO	Ekstrakoporeal mebran oksijenizasyonu

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Natriüretik peptit ailesinin 3 ana üyesinin aminoasit dizilimleri ve yapıları	7 9
2.2. Kardiyak NP' lerin Uyarılma Mekanizmaları ve Fizyolojik Etkileri	11
2.3. ANP'nin sentezi ve sekresyonu	13
2.4. CNP'nin sentezi	
2.5. Natriüretik peptitlerin üretildikleri ve etkilerini gösterdikleri başlıca yerler	15 16
2.6. Natriüretik peptitler ve reseptörleri arasındaki etkileşim	18
2.7. Natriüretik peptid reseptör A nın yapısı	19
2.8. BNP ve proBNP'nin sentezi	
2.9. proBNP'nin Biyolojik Olarak Aktif BNP ve İnaktif NT-proBNP'ye Enzimatik Dönüşümü	20 21
2.10. Brain natriüretik peptidin kardiyak miyositten sekresyonu.	48 56
2.11. NT-proBNP düzeyine etki eden faktörler.	56
3.1 NT-proBNP ölçüm yöntemi	
4.1. Grupların dağılımı	56
4.2. Olguların cinsiyete göre dağılımı	

4.3. Doğum şekline göre NT-proBNP düzeyleri	56
4.4. Doğum şekline göre AST düzeyleri	57
4.5. Doğum şekline göre LDH düzeyleri	57
4.6. Doğum şekline göre CPK düzeyleri	58
4.7 Doğum şekline göre Hb düzeyleri	58
4.8 Doğum şekline göre Beyaz küre değerleri	59

TABLolar

Tablolar

2.1. Natriüretik Peptidlerin Özellikleri	12
2.2. BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler	31
2.3. Normal infantlarda, çocuklarda ve adölesanlarda (doğumdan 18 yaşa kadar) NT-proBNP düzeyleri	38
2.4. NT-proBNP'nin umbilikal kord kanındaki referans değerleri	38
2.6. Çalışmalara göre NT-proBNP'nin yenidoğan ve infant referans değerleri	48
4.1. NSVY ve C/S ile doğan gruba ait demografik veriler ve karşılaştırılması	53
4.2. NSVY ve C/S ile doğan gruptaki bebeklerin annelerine ait veriler ve karşılaştırılması	54
4.3. NSVY ve C/S ile doğan olguların, hemogram değerleri açısından karşılaştırılması	54
4.4. NSVY ve C/S ile doğan olguların, biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması	55
4.5. NT-proBNP ile doğum şekli arasındaki ilişki	55

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (1). 1981 yılında De Bold ve ark, sıçanlarda atriyal ekstrelerin intravenöz uygulamalarının sodyum atılımında belirgin artışa neden olduğunu tespit etmiştir (3). 1988 yılında Sudoh atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir (4). Takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak miyositlerde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (5).

Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder.

NT-proBNP'nin salınımında en önemli uyarı miyositlerin gerilmesiyle birlikte ventrikül genişlemesidir ve miktarı basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (6,8). BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez; renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin özellikle kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur. Erişkin hastalarda NT-proBNP ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte çocukluk çağına ait çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çocuk hastalarda yapılmış çalışmalarda da erişkinlere benzer şekilde NT-proBNP düzeyleri kardiyak kökenli sorunların belirlenmesinde kullanılmıştır (7). Örneğin kalp yetmezliği, obstrüktif kalp hastalıkları, dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların tanısı ve izleminde, konjenital kalp hastalıklarının izleminde, sol-sağ şantlı konjenital kalp hastalıklarında cerrahi zamanının belirlenmesinde, kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayrımında, kardiyak hastalıkların ayrımında, kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde, Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı ve izleminde, kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen kardiyotoksitenin izleminde kullanılabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (7- 12).

Yenidoğanlarla yapılmış az sayıda çalışmada ise daha çok PDA ve ilişkili sorunların belirlenmesinde, daha az oranda ise sepsisli, hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda prognozu belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Doğumdan sonra ilk günlerde ölçülen NT-proBNP düzeyleri oldukça yüksek seyretmekte ve daha sonraki günlerde düşüş göstermektedir. Koch ve arkadaşları da doğumdan sonra görülen yüksekliği; dolaşımdaki değişiklikler ve plasentanın devreden çıkması ile ventriküler volüm ve basınç yükünün artmasına ve bu durumun sonucu olarak da atriyum ve ventriküllerden ANP ve BNP salınımına yol açtığını öne sürmektedirler (13).

Normal doğum sırasında uterusdaki kontraksiyonlarının fetal kalp üzerinde akut bir strese sebep olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Uterus kontraksiyonları sırasında azalan akan akımını kompanze etmek için fetal kardiyak preloadda artış olduğu, böylece hipoksik stresin engellendiği öne sürülmektedir. Ancak, fizyolojik olarak artmış preloadın kardiyak yük oluşturup oluşturmadığı açık değildir.

Literatürde yenidoğan dönemi üzerinde sağlıklı term ve pretermelerde,

PDA, sepsis, hipoksi gibi alanlarda birçok çalışma yapılmış olmasına karşılık; sağlıklı term yenidoğanlarda doğum şeklinin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma sağlıklı term yenidoğanlarda sadece doğum şeklinin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Natriüretik Peptidler

2.1.1. Natriüretik Peptid (NP) Ailesi

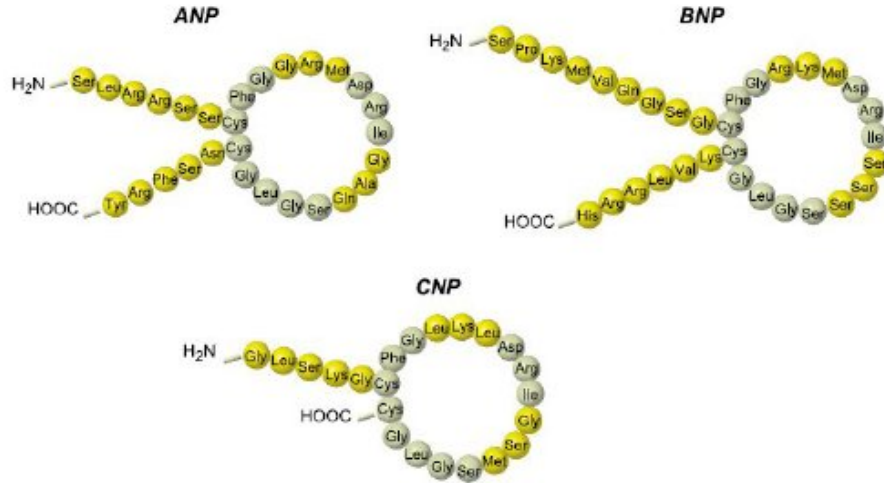
Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (1). Elektron mikroskobu atriyal miyositlerde ile endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (2). 1981 yılında De Bold ve ark, sıçanlarda atriyal ekstrelerin intravenöz uygulamalarının sodyum atılımında belirgin artışa neden olduğunu tespit etmiştir (3). 1988 yılında Sudoh atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir (4). Takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak miyositlerde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (5). Bilinen diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptidin (CNP) kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin ise minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir.

Natriüretik peptidler kan basıncının ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon sınıfıdır. Bu hormon ailesinin üyeleri; Atrial/ A tipi Natriüretik peptid, Brain/ B tipi Natriüretik peptid, C tipi Natriüretik peptid, D tipi Natriüretik peptid ve renal peptid olan Ürodilatindir.

Ayrıca yakın zamanda V tipi Natriüretik peptid balıklarda tanımlanmıştır (6, 8). Bu peptidler kan basıncının düzenlenmesinde, vücut sıvı dengesinin ayarlanmasında endokrin ve parakrin/otokrin yollarla etki göstermede anahtar rol oynarlar. Ayrıca natriüretik peptitler damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve hipertrofiye olmasını inhibe ederler.

Her biri için öncü hormon, ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır (9). BNP ilk olarak beyin dokusundan izole edildiği için BNP olarak adlandırılmasına rağmen dolaşımdaki BNP kalpten köken almakta ve bu peptidin en yüksek konsantrasyonları ventrikül miyokardı içinde bulunmaktadır. Atriyal natriüretik peptit, esas olarak atriyal dokuda üretilmekle beraber, az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerde salgılanmaktadır. Ayrıca fetal ve neonatal ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde de tespit edilmiştir. BNP ventrikül miyokardında, beyinde ve amniyonda sentezlenir. C tipi natriüretik peptit (CNP) ise, vasküler endotel hücrelerinde, beyin, hipofiz anterior lobunda ve böbreklerde salgılanmaktadır.

Natriüretik peptidler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu ortak halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar, reseptörlere bağlanan kısım bu bölgedir (10). Farklı yan peptid yapıları, söz konusu peptidlerin farklılıklarını ve özelliklerini sağlarlar (Şekil 2.1). Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptidler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar (11).

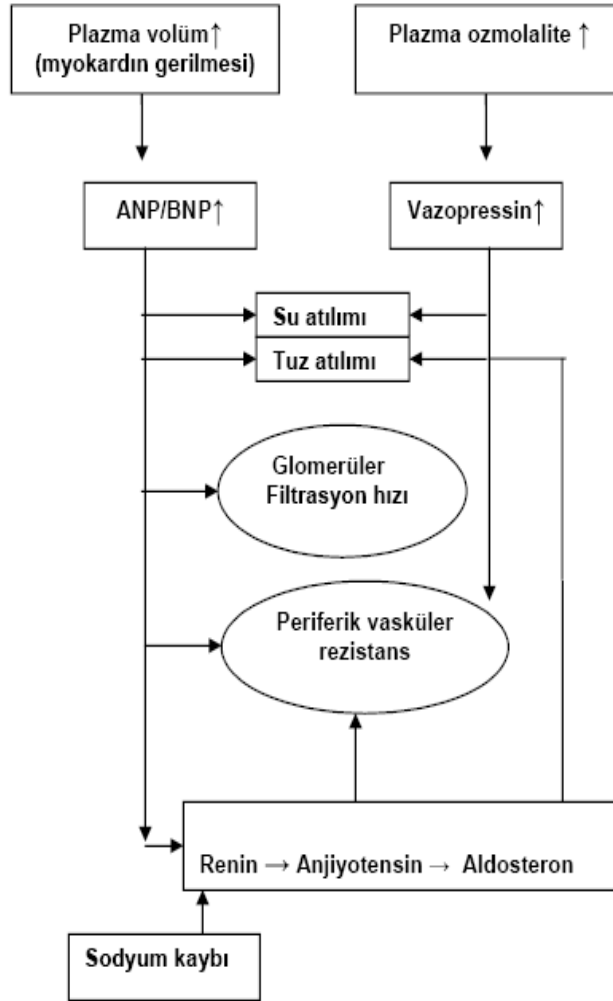


Şekil 2.1. Natriüretik peptid ailesinin 3 ana üyesinin aminoasit dizilimleri ve yapıları
 ANP = Atriyal natriüretik peptit; BNP = B-tip natriüretik peptit; CNP = C-tip natriüretik peptit.
 (Abassi ve ark. *Pharmacology & Therapeutics* 2004; 102:223– 241'den değiştirilerek alınmıştır)

2.1.2. Fizyolojik Etkileri

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP' ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptidlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da natriüretik peptid reseptör-A'nın (NPR-A) devre dışı edilmesi, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisine yol açar (12, 13). RAAS' da vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler; periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar (Şekil

2.2) (12). NP'ler, böbrek üzerinde natriüretik ve diüretik etkilidirler. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde aferent arteriyol dilatasyonu ve eferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR' yi (Glomerül filtrasyon hızı) artırırken, toplayıcı kanalda sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını artırırılar. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar (13).



Şekil 2.2: Kardiyak NP' lerin Uyarılma Mekanizmaları ve Fizyolojik Etkileri (12)

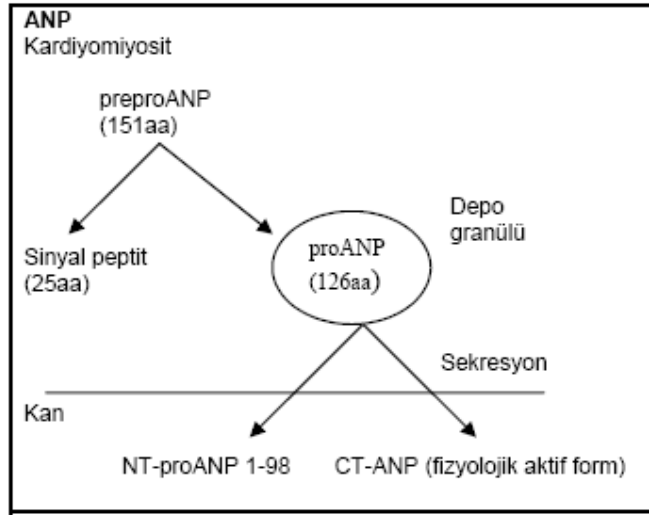
2.1.3 Atrial Natriüretik Peptid (ANP)

ANP'nin Moleküler Yapısı

ANP öncül peptid geni (*Nppa*) 1. kromozomda lokalize olmuştur ve 151 aa'lık preprohormon olarak kodlanır ve sinyal peptidaz aracılığıyla atriyal miyosit granüllerinde depolanan 126 aa'lık prohormon (proANP 1-126) formuna dönüşür. Depodaki 126 aminoasit dizisine sahip proatriyal natriüretik peptid (pro-ANP) membrana bağlı serin proteaz olan 'corin' tarafından 98 aminoasitten (amino-terminal) ve fizyolojik olarak aktif olan 28 aminoasitten oluşan (karboksiterminal) C-terminal ANP' ye parçalanır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur (14). N terminal-proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetmezliğinde ANP' nin antiparalel dimeri olan beta- ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir.

ANP'nin Sekresyonu

Mikroskopik incelemeler sırasında atriyal miyositlerde endokrin hücrelere benzer granüllerin gösterilmesi bu organın endokrin fonksiyonlarının olabileceği fikrini akla getirmiştir (4). ANP primer olarak kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofi durumlarında ventrikül dokusunda üretilir ve atriyum kardiyomiyositleri içindeki granüllerde depolanır. Damar içi volüm artışı nedeniyle atrium duvar geriliminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arjinin, vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 : ANP'nin sentezi ve sekresyonu

ANP'nin Fizyolojik Etkileri

Atrial natriüretik peptit, beyin natriüretik peptit (BNP) gibi; periferik vazodilatatör, natriüretik ve diüretik etkili bir hormondur, bu nedenle hipotansif etkisi ön plandadır. Endotelin-I sekresyonunu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin sistemik ve renal sistem üzerine semptomimetik etkilerini engeller (16). Damar endotelinin geçirgenliğine etkisi ile plazma hacminin fizyolojik düzenleyicisi görevini üstlenir (15). Atrial natriüretik peptitin plazma seviyeleri, gerek semptomatik gerekse asemptomatik kalp yetersizliği olgularında yüksek ventriküler dolum basınçlarına bağlı olarak, artış göstermektedir (15,16).

Kalp yetmezliği hastalarında, atılmış ANP ve BNP salınımı, norepinefrin, endotelin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör ve sodyum tutan maddelerin etkilerini baskılar. Atrial natriüretik peptitin sistemik kan basıncını düşürmesi, endotelin ve renin salgılanmasını, myokard hücrelerinin aşırı büyümesini ve fibröz dokunun artmasını engellediği için akut myokard enfarktüsü sonrası, ventrikülün yeniden şekillenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (17). Supraventriküler taşikardili olgularda ve özellikle atriyal

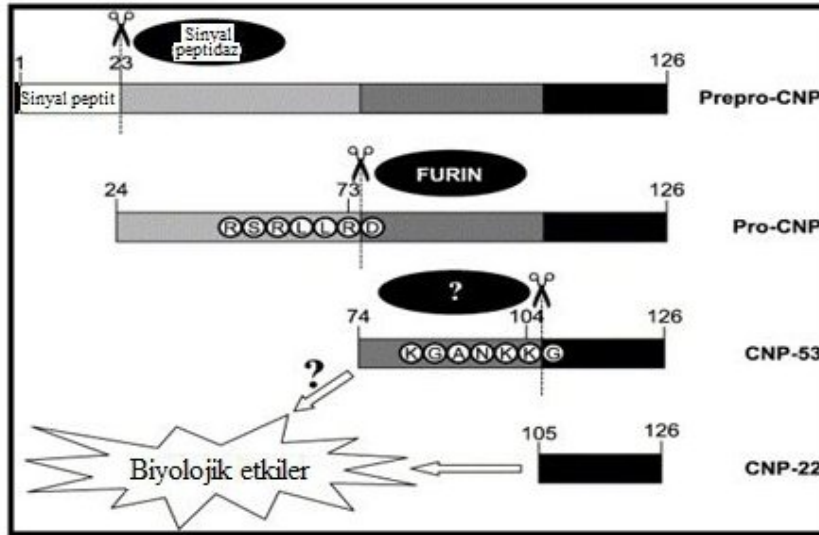
fibrilasyonda plazma ANP düzeylerinin arttığı ve başarılı kardiyoversiyon sonrası ANP düzeylerinde belirgin düşme olduğu gösterilmiştir.

2.1.4 C Tip Natriüretik Peptid (CNP)

ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür. Orijinal olarak domuz beyninden izole edilmekle beraber esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir (23). Daha sonra yapılan çalışmalarda endotel, makrofaj ve kardiyak fibroblastlarda beyine nazaran daha yüksek miktarlarda olduğu gösterilmiştir (18).

CNP'nin Moleküler Yapısı ve Sekresyonu

126 aa'lık insan prepro-CNP'si sinyal peptidazın sinyal peptidi uzaklaştırmasından sonra depo formu olan pro-CNP'ye dönüşür (Şekil 2.4). Ardından Golgide pro-CNP, CNP-53'ü oluşturmak üzere furin tarafından kesilir. CNP- 53'ten de bilinmeyen bir mekanizmayla CNP- 22 oluşur. 22 aa'lık CNP'nin daha olgun ve biyolojik olarak daha aktiftir ve plazma, böbrek epiteli ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildir CNP'nin en çok eksprese edildiği yer sinir sistemi ve endotel hücreleridir. Kalp dokusunda CNP azdır. Plazmada da CNP az miktarda bulunur (21, 22, 23).



Şekil 2.4. CNP'nin sentezi (Scotland ve ark. *Pharmacology & Therapeutics* 2005;105: 85–93'den değiştirilerek alınmıştır.) (24)

CNP'nin Fizyolojik Etkileri

Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark saptanmamıştır (25). Damar üzerindeki gevşetici etkisini damar duvarındaki kasların hiperpolarizasyonu ile sağlaması sebebiyle bazı çalışmacılar CNP'yi *Endothelium Derived Hiperpolarizing Factor* (EDHF - Endotel kaynaklı hiperpolarizasyon yapıcı faktör) olarak adlandırmışlardır (19, 20).

Yetişkinlerde dolaşımda CNP düzeyleri klirens reseptörleri ve nötral endopeptidaz enzimi tarafından hızla metabolize edildiğinden dolayı genelde tespit edilebilir sınırların altında seyrederek. Buna karşın NT-proCNP dolaşımda daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve CNP konsantrasyonunu yansıtır. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında yükselmediği saptanmıştır (26).

2.1.4 D Tip Natriüretik Peptid (DNP)

Dendroaspis natriüretik peptit (DNP) 38 aminoasitten oluşan bir natriüretik peptittir. Yeşil Mamba (Dendroaspis angusticeps) venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptitleri ile yapısal benzerlikler gösterir. 17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptit ile ortak, ancak N ve C terminal bölgeleri farklı yapıdadır. DNP geni, gerek yılan gerekse memelilerden henüz klonlanmamıştır. Yakın geçmişte, “DNP benzeri peptit” insan plazma ve atriyumdan izole edilmiştir ve memelilerdeki fizyolojik rolü bilinmemektedir (27). DNP-like immunreaktivite ratların aortasında karotis arterde ve böbreklerde bulunmuş vazoralaksasyonu indüklediği ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Bazı araştırmacılar, DNP’ nin, ANP ve BNP’ ye dönüşen primitif bir kardiyak natriüretik peptit prekürsörü olduğunu ileri sürmektedirler (28,29) (Tablo 2.1).

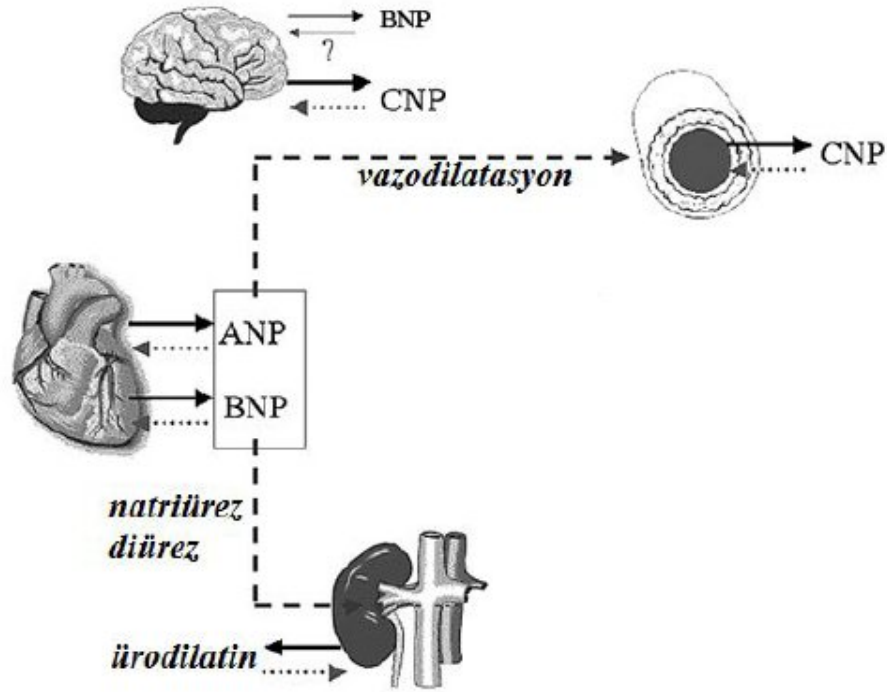
Tablo 2.1. Natriüretik Peptidlerin Özellikleri

	ANP	BNP	NT-proBNP	CNP	DNP
Kromozomdaki yerleşim	1p38.2	1p38.2	1p38.2	2	Bilinmiyor
Bileşenleri	Ci - ANP (28 AA) Nt - ANP (88 AA)	BNP (32 AA)	NT parçası (1-78) NT-proBNP (1-108)	CNP - 22 CNP - 68	İnsandaki DNP benzeri peptit
Aktif hormon	Endokrin / parakrin	Endokrin / parakrin	-	parakrin	Bilinmiyor
Oluşum	proANP’ nin bölünmesi ile	proBNP’ nin bölünmesi ile	Ventriküler miyositlerden salınarak	proCNP’ nin bölünmesi ile	Bilinmiyor
Yarı ömür	-	20 dak.	120 dak.	-	Bilinmiyor
Kilrens Mekanizması	Nötral endopeptidaz Kilrens Receptörü NPR - C	Nötral endopeptidaz Kilrens Receptörü NPR - C	Renal kilrens	Nötral endopeptidaz Kilrens Receptörü NPR - C	Bilinmiyor
KKY tanısı için üst sınır	Bilinmiyor	100 pg / ml	< 75yaş : 126 pg / ml > 75yaş : 460 pg / ml	-	-
Doku dağılımı	Kardiyak atriyum ve ventriküller	Kardiyak ventriküller	Kardiyak ventriküller	Beyin, over, uterus, testis, epididimis	Yılan venomu
Nakavt edilen farelerin temel fenotipi	Tuza duyarlı HT	Miyokardiyal fibrozis	Miyokardiyal fibrozis	Cücelik Erken ölüm	Bilinmiyor

2.1.5 Ürodilantin

Ürodilatin ANP’nin böbrekte alternatif yoldan parçalanmasıyla oluşan, 32 amino asit içeren bir peptittir, bu nedenle böbrek kaynaklı natriüretik peptit de denilmektedir. İlk olarak insan idrarında izole edilmiştir ve kronik

kalp yetmezliğinin düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (30). Şekil 2.5'te natriüretik peptidlerin etki mekanizmaları gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Natriüretik peptidlerin üretildikleri ve etkilerini gösterdikleri başlıca yerler. Siyah oklar peptidlerin üretimi ve salgılanmasını göstermekte, noktalı oklar otokrin/parakrin etkilerin yerlerini göstermekte. Kesik çizgili oklar ise endokrin etkileri göstermektedir. (Baxter GF. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 90-93'den değiştirilerek alınmıştır)(52)

2.2.1 Natriüretik Peptid Reseptörleri

Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler aracılık eder. Üç tip membran bağımlı natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bilinmektedir.

Natriüretik Peptid reseptörleri:

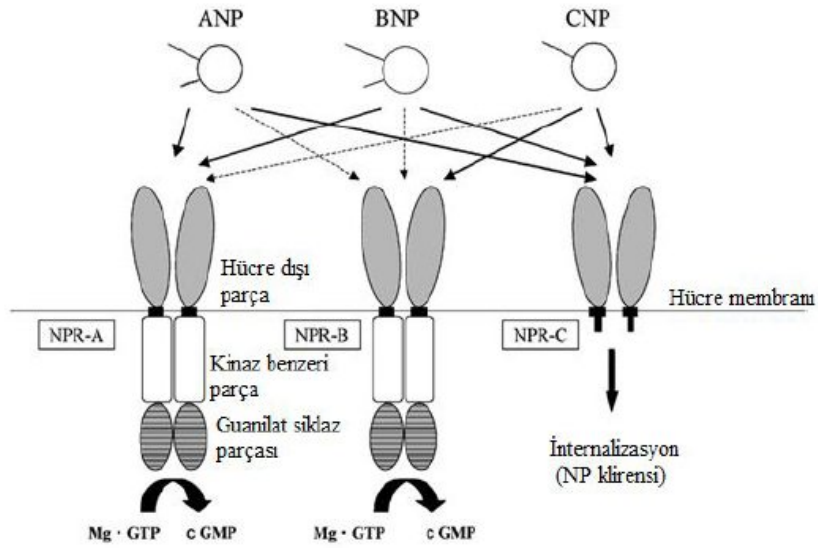
A reseptörleri: ANP / BNP' yi bağlar,

B reseptörleri: CNP' yi bağlar,

C reseptörleri: Peptidlerin klirensinde ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynar.

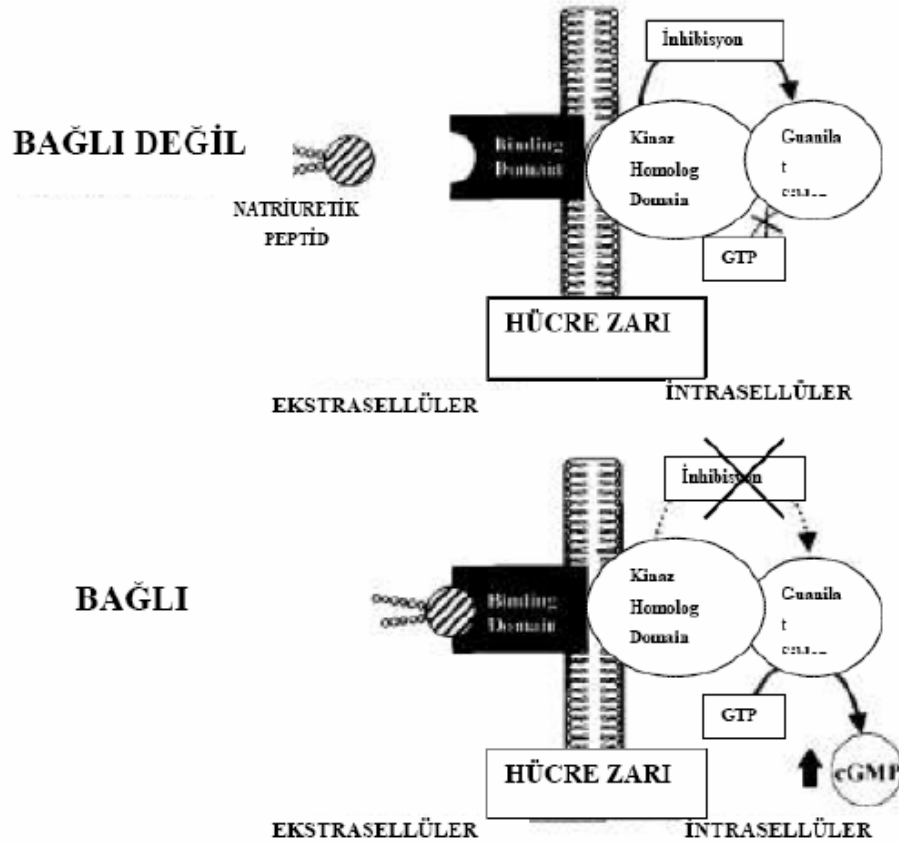
NPR-A ve NPR-B yapı bakımından ve moleküler ağırlık bakımından birbirine benzerler ve hücre dışı peptit bağlayan parça, protein kinaz benzeri parça ve guanilat siklaz olmak üzere üç parçadan oluşurlar. NPR-C hücre dışı peptit bağlayan parça, transmembran parçası ve sitozolik parçadan oluşur (Şekil 2.6). İki farklı alt tipi tanımlanmıştır (53, 54). NPR-A ve NPR-B guanilat siklaza bağlanırlar. Guanilat siklaz da guanozin trifosfatı (GTP) siklik guanozin monofosfata (cGMP) çevirir. Natriüretik peptidler esas olarak hücre içi cGMP konsantrasyonunun artışı ile hücrel aktivitelelerini gerçekleştirirler. NPR-A ve NPR-B eksprese eden hücre tiplerinde hücre içi cGMP konsantrasyonda artma natriüretik peptitlere maruz kaldıktan sonra görülür. cGMP bağımlı protein kinaz (PKG), cGMP sinyallerinin başlıca hücre içi aracısıdır. cGMP iyon kanallarını, protein kinazları, fosfodiesterazları regule eder (53, 54) (Şekil 2.7).

NPR-C ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz; lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptid yıkımında rol alır. Bütün natriüretik peptitlere yaklaşık olarak eşit afinitelede bağlanır ve primer olarak dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve böylece plazma natriüretik peptidlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığını düşünülmektedir. Ayrıca natriüretik peptidlerin indüklediği cAMP sentezinin inhibisyonuna aracılık eder. NPR-C birçok dokuda bulunurken, NPR-A adrenal bezde, beyinde, damar düz kasında, akciğer, böbrek, yağ dokusu ve kalpte bulunurken, NPR-B kondrositlerde, beyinde, akciğerde, damar düz kasında, ve uterusda bulunur. Büyük kan damarlarının endotelinde yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. NPR-B ise damar düz kasında en sık bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleleri vardır. NPR-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan ANP, sonra BNP ve en az CNP'dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir. ANP'nin NPR-C' ye afinitesi BNP' den daha yüksektir. Bu durum, BNP'nin biyolojik yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar (45, 48, 50, 54).



Şekil 2.6. Natriüretik peptitler ve reseptörleri arasındaki etkileşim. ANP: Atriyal natriüretik peptit, BNP: B-tip natriüretik peptit, CNP: C-tip natriüretik peptit, NPR-A: Natriüretik peptit reseptör-A, NPR-B: Natriüretik peptit reseptör-B, NPR-C: Natriüretik peptit reseptör-C. (Nishikimi ve ark. *Cardiovascular Research* 2006; 69: 318-328'den değiştirilerek alınmıştır)(53)

Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin % 95'inden fazlası klerens reseptörleridir. Bağlanan NP'ler, ligand-reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler (49) .



Şekil 2.7: Natriuretik peptid reseptör A'nın yapısı. Normalde reseptörün kinaz homolog domain kısmı guanilat siklazı inhibe ederek cGMP oluşumunu baskılar. Natriuretik peptid reseptörüne bağlandığında kinaz homolog domain baskılanır ve guanilat siklaz aktive olur. Bunun sonucunda cGMP oluşarak hücre içindeki etkilerini gösterir

2.2.2 Yarılma süreleri

BNP'nin afinitesi düşük, yarı ömrü uzun (20 dakika) ANP'nin afinitesi yüksek, yarı ömrü kısa (3 dakika) NT-proANP yarı ömrü 1 saat NT-proBNP yarı ömrü 2 saattir (40, 42). NP sistemi, ventrikül işlev yetersizliğinde en yüksek düzeyde aktive olur. Bununla beraber, böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda da kandaki düzeyleri yükselir. NP ve prohormon fragmanlar içerisinde BNP, rutin tanıda en sık kullanılandır. BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve MI sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değeri

mükemmeldir (41).

2.2.3 Natriüretik Peptidlerin Kandan Temizlenmesi

Natriüretik peptitler dolaşımdan iki yol ile temizlenir.

- 1) NPR-C reseptörleri aracılığı ile enzimatik yıkılım
- 2) Nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkılım.

Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak myositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ile beyinde bulunur. NP'lerin bu enzime afiniteleri $CNP > ANP > BNP$ şeklindedir. Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar.

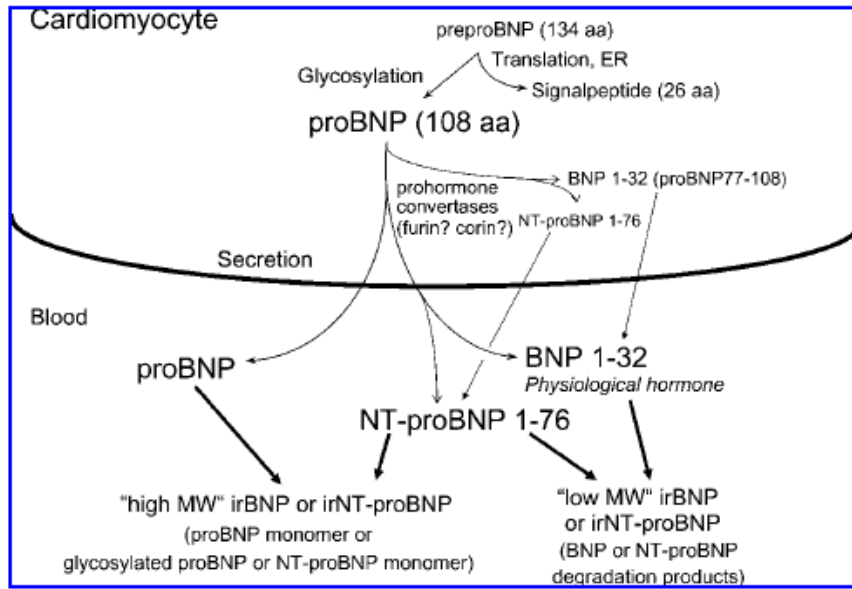
2.3.1 Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Bu peptid ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için BNP (brain natriüretik peptid) olarak isimlendirilmiştir (4). Çünkü dolaşımdaki BNP kalpten köken alır ve bu peptidin en yüksek konsantrasyonları ventrikül myokardı içinde bulunur (4). BNP ventrikül miyokardında, beyinde ve amniyonda sentezlenir. BNP temelde dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. Nörohormonların plazma seviyeleri kardiyovasküler prognoz ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemlidir. B-tip natriüretik peptid ya da brain natriüretik peptid (BNP) primer olarak ventriküllerde depolanan, basınç ve volüm yüklenmesine ve hasarlanmaya yanıt olarak salgılanan 32 aminoasitlik bir nörohormondur. Miyokard kitlesi göz önüne alındığında dominant olarak sol ventrikülden salınmaktadır. Natriüretik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Atılımı yüksek oranda böbrekler ve karaciğerden gerçekleşir.

2.3.2 Genetik Ve Moleküler Özellikleri

BNP sentez ve salgılanması, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda ANP geninin 8 kilobaz yukarısında yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP' yi kodlar (32, 43, 48). İnsan BNP'si

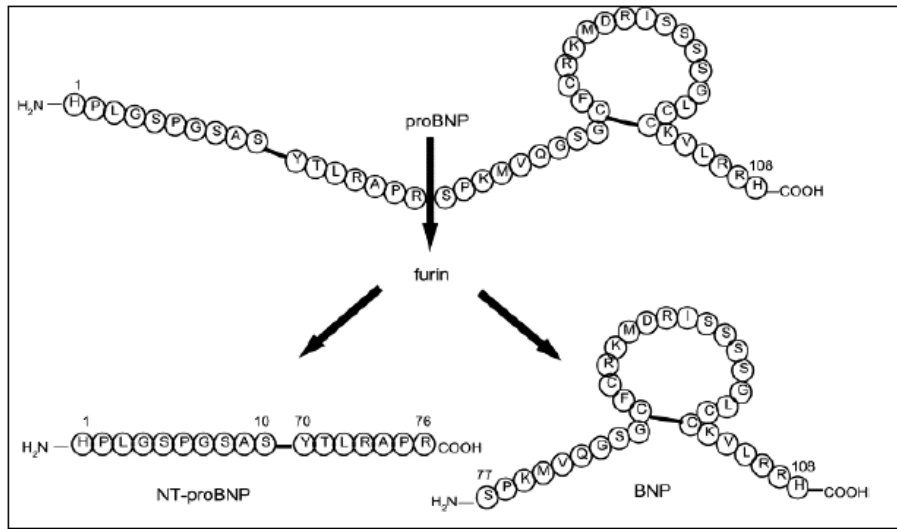
tek kopya gen halinde üç exon ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. mRNA'sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünülen translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUAA tekrarlayan zinciri varlığıyla karakterizedir. BNP sentezi için ana uyarı olan ventriküler dilatasyon ve eşlik eden miyosit gerilmesi p38 mitojen-aktive protein kinazı (MAPK) uyarır. p38 MAPK transkripsiyon faktörü olan NF- κ B ve BNP gen transkripsiyonunu aktive eder. BNP geninin transkripsiyonundan sonra genin ilk ürünü olan pre-proBNP sentezlenir. Katekolamin ve anjiyotensin 2 gibi, vazoaaktif peptidler p38 MAPK ve BNP gen transkripsiyonunu artırır. Ayrıca miyositlerdeki gerilme intraselüler Ca konsantrasyonunu artırırken, Ca bağımlı proteinleri düzenleyerek miyositteki BNP gen ekspresyonunu uyarır (47). BNP regülasyonu gen ekspresyonu esnasında olur. BNP kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar -ani salınımlar- şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP (aminoasit 77-108) molekülü salınır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. BNP ve proBNP'nin sentezi (45)

Bu fragman BNP öncüsünün C terminal zinciri iken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N terminal fragmandır "NT-proBNP" (aminoasit 1-76). Bu basamakları proteolitik enzimler olan furin ve corin katalize eder ve

bu prohormon ayrılması peptid sekresyonu sırasında olur (Şekil 2.9) (43). Ancak bazı yayınlarda intraselüler miyosit fraksiyonlarında parçalanmış peptidler bulunduğunu ve intakt prohormonun periferik plazmada gösterilmesi proBNP'nin ayrılmasının tamamıyla sekresyon sırasında olmadığını düşündürmektedirler (32, 43). Corin tip 2 transmembran proteini olup serin proteazdır, kalpte eksprese edilir ve hipertrofik kardiomyositler ve yetmezlikteki miyokarda upregule edilir. Furin membran-Ca bağımlı Yeast Kex2 ailesinden bir serin proteazdır ve trans golgide yer alır. Corin sadece miyokarda bulunmasına rağmen furin birçok dokuda sentezlenir ama en çok miyokarda eksprese olur (45).

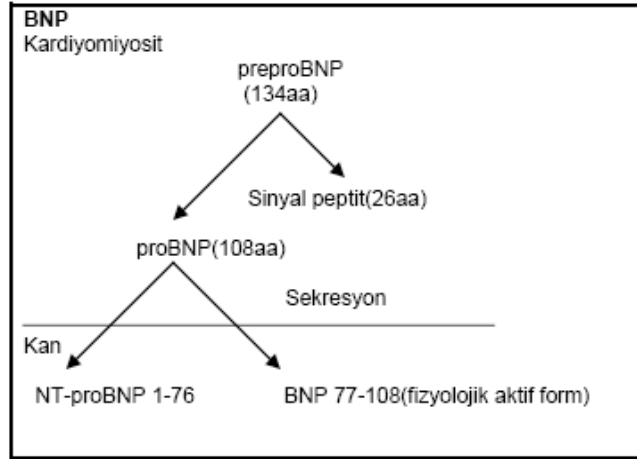


Şekil 2.9. proBNP'nin Biyolojik Olarak Aktif BNP ve İnaktif NT-proBNP'ye Enzimatik Dönüşümü (36)

2.3.3 BNP Salgılanımı

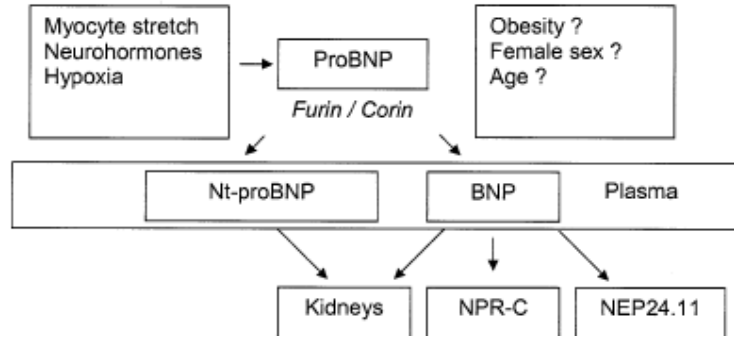
Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atrial miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt

sentez edildiğine işaret eder. NT-proBNP 'nin salınımında en önemli uyarı miyositlerin gerilmesiyle birlikte ventrikül genişlemesidir ve miktarı basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (35, 43, 44). Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (Şekil 2.10) (35).



Şekil 2.10. Brain natriuretik peptidin (BNP) kardiyak myositten sekresyonu. aa=aminoasit

NT-proBNP sekresyonunda esas uyarı ventriküllerin gerilmesi olmasına rağmen katekolaminler, anjiyotensin 2, interlökin 1 β ve endotelin gibi hormonlar da parakrin ve endokrin yollarla sekresyonunu arttırmaktadır (43, 44, 45, 48). Son yapılan çalışmalarda hipoksinin (gerilmeden bağımsız olarak) peptid salınımını uyardığı belirtilmektedir. Hipoksi ANP geni uyardığı zaman etkinliğini heterodimerik transkripsiyon faktörü olan hypoxia-inducible factor (HIF- 1) üzerinden gösterir. BNP geninde de HIF- 1 bağlayıcı bölge bulunduğundan dolayı HIF-1 BNP mRNA ekspresyonunu arttırır. Ayrıca hipobarik hipoksi ANP ve BNP gen transkripsiyonunu arttırır (47). Akut koroner sendromda NT-proBNP çok güçlü bir prognostik faktördür ve bu durumda gerilme, hipoksive hormonların birlikte etkileşimi sonucu plazma peptid düzeylerinde değişiklik gözlenmektedir (Şekil 2.11) (43).



Şekil 2.11. NT-proBNP düzeyine etki eden faktörler. NPR-C: Natriüretik peptid klerens reseptör. NEP24.11: nötral endopeptidaz 24.11 (43)

2.3.4 BNP reseptörü

BNP'nin fizyolojik etkisi araştırılırken; organizmaya BNP enjeksiyonu, hücre veya organların artan BNP düzeylerine maruz bırakılması şeklinde, farelerde BNP aşırı ekspresyonu veya BNP geninin nakavt edilmesi gibi çalışmalar yapılmıştır (44). Bu çalışmalar sonucunda NPR-A'ya bağlandığı ve hücre içinde cGMP düzeyini artırarak etki gösterdiği bulunmuştur. Sonuçta diüreze, vazodilatasyona, renin aldesteron sisteminin baskılanmasına, kardiyak ve vasküler miyosit büyümesinin inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır. BNP aşırı ekspresyonu olan farelerde sistemik hipotansiyon ve kemik malformasyonu gözlenmiştir. BNP nakavt edilen farelerde kardiyak fibrozis gelişirken hipertansiyon izlenmemiştir. Bu durumda BNP'nin kardiyak fibroblastlarda henüz tanımlanmamış reseptörü olduğunu düşündürmektedir. BNP aynı zamanda NPR-C'ye de bağlanır ve klerensten sorumlu reseptör olarak işlev görür. Henüz NT-proBNP'nin biyolojik etkisi bilinmemekte ve prohormonun da periferik reseptörlere bağlanıp bağlanmadığı da bilinmemektedir (44, 49).

2.3.5 BNP'nin Kandan Temizlenmesi

BNP ve NT-pro BNP salgılandıktan sonra farklı yollarla metabolize edilirler. BNP aktif olarak kandan uzaklaştırılırken NT-proBNP kan akış hızı

yüksek organlar olan karaciğer ve böbrek gibi organlarda pasif olarak metabolize edilir. NT-proBNP'nin aktif klerens mekanizmaları yoktur ve kandaki seviyeleri çok hızlı bir şekilde düşmektedir. BNP ve NT-proBNP böbrekte eşit oranlarda temizlenir (48). Ancak Suetonia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BNP'nin reseptör aracılı klerensi ve enzimatik yolla temizlenme süreci tam olarak aydınlatılmışken NT-proBNP klerens mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. BNP'nin aksine NT-proBNP'nin renal ve ekstrarenal dokulardan eliminasyon oranları ölçülememiştir. NT-proBNP'nin eliminasyon yolları bilinmemesine rağmen idrarda immunreaktif olarak idrarda gösterilmesi renal klerensin eliminasyonda rolü olduğunu gösterir (50).

BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım olarak düşünülmektedir. Üzerinde en çok çalışılan nötral endopeptidaz (NEP) NEP 24.11'dir ve BNP'nin halka yapısını açarak etki gösterir (44). NEP membran bağımlı bir metalloproteazdır. BNP'nin NPR-C aracılığı ile de yıkımı olmakta ancak natriüretik peptidler arasında affinitesi en düşük olanıdır ve bu durum yarı ömrünün daha uzun olmasıyla sonuçlanmaktadır. Yine farelerde yapılan bir çalışmada BNP'nin böbreklerde proksimal tubullerde yer alan bir metalloproteaz olan meprin A ile de yıkıma uğradığı saptanmıştır (45, 48).

2.3.6 BNP ve NT-proBNP'nin yarı ömrü

BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. BNP salınımını uyarıcı en önemli faktör atriyum ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir. İlk 60 dakika içinde atrial BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. BNP'nin ANP ye göre granüllerde depolanması daha azdır ve dolaşım düzeyinin dalgalanmalar göstermediği, sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir. BNP ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri paraleldir ancak NT-proBNP nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun, ölçümü daha kolaydır ve düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi)

daha az etkilenir. Ayrıca enzim inhibisyonu yapan ilaç kullanan hastalarda NT-proBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir. Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır. BNP ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda kalp yetersizliği tanısında NT-proBNP'nin BNP'ye göre daha iyi spesifite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.2) (37, 51).

Tablo 2.2: BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler (38, 39)

<u>Özellik</u>	<u>BNP</u>	<u>NT-proBNP</u>
Moleküler ağırlık	3.5 kilodalton	8.5 kilodalton
Aminoasit	32 aminoasit	76 aminoasit
Aktivite	Biyolojik	Biyolojik olarak inaktif
Ortalama normal plazma düzeyi	7.4 pg/ml	36.6 pg/ml
Normal plazma aralığı	5-50.3 pg/ml	7-163 pg/ml
Plazma yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Klirens	Nötral endopeptidaz	Renal
Akut hemodinamik dalgalanmalara sensitivitesi	< ANP	< BNP
Anlamli hemodinamik değişiklikleri yansıtma zamanı	Yaklaşık 2 saat	Yaklaşık 12 saat
Yaşla artış	+	++++
Kalp yetmezliği tanısı için onaylanan cutoff değeri (Erişkinler için)	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 yaş) 450 pg/ml (>75 yaş)

2.3.7 BNP ve NT -proBNP'nin Biyolojik Aktiviteleri

BNP'nin farklı molekül formlarının farklı biyolojik aktiviteleri vardır. N terminal BNP'nin reseptöre bağlanma veya herhangi bir biyolojik aktivite gibi bir özelliği yoktur. NT-proBNP 1-76 herhangi bir biyolojik aktivitesi yokken, proBNP vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde BNP'den 6-8 kat daha etkilidir (45). Heublein ve arkadaşlarının çalışmasında BNP 1-32 ve 3-32 fizyolojik aktivite gösterirken proBNP ve NT-proBNP kardiak fibroblast ve

kardiyomiyositlerde hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (46). Kandaki proBNP'den BNP'ye dönüşüm hastadan hastaya ve hastalığa göre değişmekle birlikte esasında aktif proBNP düşük hormonal özellik taşımasına rağmen özellikle kalp yetmezlikli hastalarda BNP'nin major immun reaktif formudur. Ancak bu fenomeni açıklayacak kesin mekanizmalar henüz bilinmemektedir (45).

2.3.8 BNP ve NT-proBNP'nin Fizyolojik Etkileri

Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile BNP pulmoner kapiller kan basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. İnaktif form olan NT -proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tesbiti daha kolaydır (37, 56). BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir marker olarak düşünülmektedir.

Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilirler. proBNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olduğundan BNP konsantrasyonları, ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmemektedir. BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez; renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (40). Afferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteryel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ard ve ön yük azalır (41). Endotel geçirgenliğini

arttırır ve pulmoner düz kaslarda gevşemeye neden olur. Kardiyak miyositlerde gevşemeye neden olur ve miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır. Yağ dokusunda lipolizi arttırır (45). 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, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (15, 55).

BNP'nin etkileri

1- Böbrek üzerine etkileri:

- Glomerüller üzerine etkileri

Afferent arteriolde gevşeme, efferent arteriolde kasılma

Mezangial hücrelerde gevşeme

- Böbrek tübüleri üzerine etkileri:

Diürez

Natriürez

2- Kardiyovasküler sistemde etkileri:

- Vazodilatasyon

3- Hormonlar üzerine etkileri:

- Renin sekresyonunun inhibisyonu
- Aldosteron sentezinin inhibisyonu

4- Hücre büyümesi ve çoğalması üzerine etkileri:

- Damar düz kas hücrelerinin, mezangiyal hücrelerin ve kalp fibroblastlarının çoğalmasının inhibisyonu
- Kalp miyositlerinde hipertrofinin inhibisyonu

5-Kemik üzerine etkileri:

- Endokonal kemikleşmeye neden olur

6-Merkezi Sinir Sistemi üzerine etkileri:

- Su alınımının azalması
- Tuz alınımının azalması
- Hipotansif etki

- Vazopressin (ADH) sekresyonunun inhibisyonu
- ACTH seresyonunun inhibisyonu (18).

2.3.9 BNP'nin Kardiyak Hipertrofi Üzerine Etkileri

Dolaşımdaki hormonal etkileri yanında BNP nin sentezlendiği dokular üzerine de etkileri vardır (18, 58). Ayrıca kardiyak natriüretik peptitlerin kalbe bağlanması ile ilgili çalışmalarda bu peptitlerin endokarda bağlandığı gibi miyositlere de bağlandıkları oto radyografik olarak da gösterilmiştir. ANP ve BNP (NPR-A) reseptörlerine bağlanmakla beraber CNP (NPR-B) reseptörlerine bağlanmaktadır. (NPR-A) reseptörlerinin sayıca az olduğu farelerde kalp hipertrofisi gelişmektedir. Bu da bize natriüretik peptitlerin kardiyak hücre gelişimindeki rolünü göstermektedir.

2.3.10 BNP'nin Fibroblastlar Üzerine Etkileri

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyak miyositlerde olduğu gibi fibroblastlarda da (NPR-A) ekspresyonu saptanmıştır. Miyositlerden farklı olarak fibroblastlarda (NPR-B) ekspresyonu saptanmıştır. BNP kardiyak fibroblastlarda DNA sentezini hücre büyüme çoğalmasını inhibe etmektedir (58, 59). Kardiyak fibroblastlarda BNP'nin yanında ANP ve CNP sentezinin de olduğunu ve özellikle kronik kalp yetmezliğinde kalpte hipertrofi ve fibrozis gelişimini engelleyen otokrin bir mekanizma gibi rol aldığı bu çalışmalarla gösterilmiştir (58).

2.3.11 BNP, Miyokard iskemisi-reperfüzyon ve enfarktüs

Hem konjestif kalp yetmezliğinde hem de miyokard enfarktüsünde BNP düzeyleri artmaktadır. Bununla beraber miyokard enfarktüsünde BNP'nin niçin arttığı ve ne işe yaradığı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Miyokard iskemi ve reperfüzyonu miyokard hasarına neden olduğu gibi aynı zamanda koroner damar hasarına da neden olmaktadır. İskemi reperfüzyon

döneminde nötrofil göçü endotelial hasardan sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde BNP nin nötrofillerin yol açtığı endotel hasarını azaltıcı etkileri bulunmaktadır (18). Bu etkiyi nötral endopeptitazların (NEP) etkilerini arttırarak ve bu yolla nötrofillerden süperoksid, lizozim ve matriks metalloproteinazlarının MMP-9 salınımını azaltarak gerçekleştirmektedir.

2.3.12 BNP ve Kalp Yetmezliği

BNP daha önce de söylenildiği gibi diürez, natriürez, vazodilatasyona neden olmaktadır. Ayrıca, renin salınımını azaltıcı ve aldosteron sentezini inhibe edici etkileri de bulunmaktadır. Hem kan basıncı hem de total kan hacmi üzerinde önemli düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Kalp yetmezliğini kompanse etmek amacıyla ANP ve BNP artmaktadır. Artmış ventriküler volüm yüküne cevap olarak ventriküllerden salınan BNP, konjestif kalp yetersizliği ve sol ventriküler disfonksiyon durumlarında hızla yüksek konsantrasyonlarda üretildiğinden dolayı acil tanı için kullanılmaya elverişli bir kardiyak belirteçtir. Sol ventrikül basınç yükü volüm yükünden daha fazla ise plazma BNP konsantrasyonları daha çok artar (73). Yakın zamanda semptomlu veya asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonlu (LVD) hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli bir belirleyicisi olabileceği, minimal semptomlu hastalarda bile esasında ventriküllerden kaynaklanan yüksek plazma BNP düzeylerinin görülebileceği bildirilmiştir (74).

BNP seviyeleri sol kalp yetmezliğinin yanı sıra sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olan primer pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, soldan sağa şantlı kalp hastalıklarında da artar (75). Akciğer hastalıkları içinde BNP'yi en çok arttıranlar sırasıyla pulmoner tromboemboli (PTE), maligniteler ve tuberkülozdur (76). Araştırmalarda tiroid fonksiyonlarının artmış olduğu hipertiroidilerde BNP düzeyinin de arttığı, tedaviden sonra ise azaldığı gözlenmiştir. Tiroid fonksiyonlarının azalmış olduğu hipotiroidide ise BNP düzeyi azalmış, tedaviden sonra da normal sınırlarına geldiği bildirilmiştir (79). Ayrıca tiroid hormonlarının kardiyak disfonksiyonlardan

bağımsız olarak BNP düzeyini de etkileyebileceği gösterilmiştir (77, 78). Sol ventrikül işlev bozukluğu olanlarda; plazma NT-pro BNP, BNP'den yaklaşık dört kat fazladır.

2.3.13 BNP'nin Metabolik Etkileri

Birçok çalışmada BNP nin aynı zamanda metabolik etkilerinin de olduğu saptanmıştır. Yağ dokusunda (NPR-A) ve (NPR-C) reseptörleri bulunmaktadır bu yağ dokusu fonksiyonlarında BNP nin de rol aldığını göstermektedir. Framingham Heart Study'de obez bireylerde kontrol grubuna göre dolaşımdaki BNP seviyelerinin daha düşük olduğu görülmektedir. Bu bir anlamda obezlerdeki hipertansiyon ve hipertansiyon ile ilişkili hastalık oranındaki artışı açıklamaktadır. BNP düzeyleri kalp yetmezliğinde artmaktadır. Kalp yetmezliği tedavisinde tedavinin etkinliği kanda natriüretik peptitlerin seviyelerini izleyerek değerlendirilmektedir.

2.3.14. NP ve NT-proBNP'nin Klinikte Kullanımı

BNP ve NT-proBNP klinik uygulamalarda özellikle erişkin hastalarda;

- Kalp yetmezliği tanısında, izleminde ve prognozunun belirlenmesinde
- Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonlarının tanısında
- Miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde ve prognozunu belirlenmesinde
- Sağ ventrikülle ilişkili hastalıklarda,
- Pulmoner arter hipertansiyonu izleminde,
- Acil servise dispne yakınması ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında,
- Klasik tedavilere cevap vermeyen kalp yetersizliğinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (60) .

BNP ve NT-proBNP'nin pediatrik kardiyolojide;

- Kalp yetmezliği tanısı ve takibinde (61),
- Dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların tanısında ve izleminde (62),

- Konjenital kalp hastalıklarının takibinde (63),
- Sol-sağ şantlı konjenital kalp hastalıklarında cerrahi zamanının tayininde (64),
- Obstirüktif kalp hastalıklarının tanı ve takibinde (65),
- Kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayırımında (66),
- Kardiyak hastalıkların kardiyak olmayan hastalıklardan ayırımında (67),
- Kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde (68),
- Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı ve izleminde (69),
- Kemotörapatik ilaçlara bağlı gelişen kardiyotoksisitenin takibinde (70, 71) kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri kalp hastalıkları dışında bazı durumlardan da etkilenebilir (72). Bu durumlar:

A) Artmış sıvı volümü:

- Böbrek yetmezliği,
- Asitli hepatik siroz,
- Primer aldesteronizm,

B)Natriüretik peptidlerin azalmış renal klerensi:

- Böbrek yetmezliği

C)Natriüretik peptitlerin yapımını uyarıcı durumlar:

- Paraneoplastik sendromlar,
- Hipertiroidi ile giden tiroid hastalıkları,
- Hipoksi,
- Dolaşımda artmış glukokortikoid fazlalığı, Cushing Sendromu,
- Subaraknoid kanama ve kafa travması.

Renal klerensin plazma BNP düzeyleri üzerine önemli etkisi yoktur. Çünkü BNP endopeptidazlar yolu ile plazmadan temizlenir (80, 81). Ancak Plazma BNP düzeyleri böbrek yetersizliği olgularında muhtemelen artmış volüm yükü sebebi ile yüksek bulunmaktadır. Glomerüllerin süzme hızı (GFR) , BNP derişimleri ile ters orantılıdır. Böbrek yetmezliğinde, NT-proBNP düzeyleri, bu maddenin böbrekten temizlenmesi nedeniyle de yükselir. Elli yaşından genç

ve GFR 60 mL/dk/ 1.73 m² olanlarda sınır değeri (cutoff) >450 pg/mL iken, GFR <60 olanlarda 1200 pg/mL' dir (81).

2.4.1 BNP ve NT-proBNP'nin Çocukluk Çağındaki Normal Değerleri

Literatürde BNP ve NT-proBNP'nin birçok kardiyolojik hastalığın tanısı, derecesi, prognozu, beklenen sağkalım oranları, hatta tedavi amaçlı kullanımlarıyla ilgili çok sayıda çalışma olmasıyla birlikte; son yıllarda bu iki belirleyicinin normal kan değerleri ile ilgili çocukluk dönemi ve özellikle de yenidoğan dönemi için BNP ve NT-proBNP üzerinde yapılan çalışmalar oldukça artmaktadır. Çocukluk döneminde birçok hastalığın tanı ve tedavisinde yön gösterici olabileceği düşünülen, özellikle de pediatrik kardiyoloji alanında çalışmalar yapılmış, ancak BNP için çocuklardaki normal değerler olmadığı için sınırlı kalmıştır. BNP'nin çocukluk çağı yaş gruplarındaki normal değerlerinin belirlenmesi için çalışmalar yapılmıştır. BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yaşa, cinsiyete, kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal referans aralığının değişebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Birçok çalışmada BNP ve NT-proBNP'nin doğumdan hemen sonra yüksek ve doğumdan sonraki ilk haftada düşüş gösterdiği saptanmıştır (85, 86, 87).

Bazı çalışmalarda neonatal dönemde peptid değerlerinin değişmediği belirtilse de diğer yayınlarda yaşla birlikte anlamlı bir düşüş görüldüğü bildirilmiştir (88). Ancak Kunii ve arkadaşları artan yaşla birlikte BNP değerlerinde gözlenen bu düşüşün anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (89). Yine Koch ve Singer yaşamın ikinci dekadında cinsiyete bağlı farklılıklar olduğunu, BNP konsantrasyonlarının kızlarda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır 10 yaşından önce bir anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (82, 87). Plazma BNP düzeyleri pubertal dönemdeki kızlarda prepubertal olanlara göre daha yüksektir ve bu yüksekliğin Taner evresiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Östrojen düzeylerinin natriüretik peptid gen ekspresyonunu uyararak veya androjenlerin natriüretik peptid

konsantrasyonlarını baskıladığı düşünülmektedir. Diğer bir çalışmada ise NT-proBNP değerlerinin cinsiyetle veya yaşla ilişkili olarak farklılık göstermediği saptanmıştır (84, 85, 86, 88). Farklı ölçüm yöntemlerinin kullanılması da farklı peptid değerlerinin elde edilmesiyle sonuçlanmıştır (85, 89). Kısaca belirtmek gerekirse BNP değerleri yaşa, ölçüm yöntemine ve büyük olasılıkla da cinsiyetten etkilenmektedir.

Normal değerlerin ve üst sınırların bilinmesi BNP ve NT-proBNP'nin klinikte kullanımı için gereklidir. Aynı ölçüm tekniğini kullanan dört çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede NT-proBNP'nin infant ve çocuklardaki normal değerleri belirlenmiştir. Elektrokemiluminesans immünassay kullanılarak yapılan çalışmalarda yaş aralığı doğumdan 18 yaşa kadar % 47'sini erkek olgunun oluşturduğu 690 sağlıklı olgu değerlendirilmiştir. NT-proBNP düzeylerinin doğumdan sonra oldukça yüksek olduğu ve birinci günün sonunda hızla düştüğü, peptid düzeylerinin yaşla birlikte düşme eğiliminde olduğu ve 1 ay ile 18 yaş arasında anlamlı bir düşüş gösterdiği bulunmuştur. Sadece 10-14 yaş arasındaki kız ve erkeklerde değerler değişmekte ancak aynı yaş gruplarındaki kız ve erkeklerde üst limit farklı değildir. Yaş gruplarına göre NT-proBNP'nin persentil aralıkları, alt ve üst limitler ve normal değerler tablo 2.3'te belirtilmiştir. 12 gün-1 ay arasında herhangi bir veriye ulaşamadığından dolayı herhangi bir referans aralığı belirtilmemiştir (83).

Tablo 2.3. Normal infantlarda, çocuklarda ve adölesanlarda (doğumdan 18 yaşa kadar) NT-proBNP düzeyleri (pg/ml)

Yaş	Sayı	Ortalama (pg/ml)	Aralık (pg/ml)	%5 persentil	%95 persentil	%97.5 persentil
0- 2 gün	43	3,183	260-13,224	321	11,987	13,222
3- 11 gün	84	2,210	28-7,250	263	5,918	6,5002
>1ay-≤1yaş	50	141	5-1,121	37	646	1,000
>1ay-≤2yaş	38	129	31-675	39	413	675
>2y- ≤ 6y	81	70	5-391	23	289	327
>6y- ≤ 14y	278	52	5-391	10	157	242
>14y-≤18y	116	34	5-363	6	158	207

Eğer %95 persentil normalin üst sınırı olarak kabul edilirse; tabloda da belirtildiği gibi yaşamın ilk 2 gününde >12.000 pg/ml, 3-11 günlerinde >6.000 pg/ml, 1 ay-1 yaşta >650 pg/ml, 1- 2 yaşta >400 pg/ml, 2- 6 yaşta >300 pg/ml ve 6-18 yaşta >160 pg/ml değerlerini belirtmek pratikte daha çok kullanımını sağlayacaktır.

Schwachtgen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (87) umblikal kord kanında ve sağlıklı yenidoğanlarda NT-proBNP düzeyleri araştırılmak istendiği çalışmada 62 sağlıklı term yenidoğanın kord kanları ve 222 proband doğumdan 18 yaşa kadar ve küçük bir grupta 18- 57 yaşa kadar çalışmaya dahil edilmiştir. Umblikal kord kanında NT-proBNP düzeyleri oldukça yüksek saptanırken doğumdan sonraki 2 günde ve daha sonrada 1 yaşa kadar düşme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Arteriyel ve venöz umblikal kan örneklerinde peptid düzeyi açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Sezaryen ve normal doğum şeklinde peptid düzeyinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır (87).

2.4.2 Pediatrik Kardiyolojide BNP Kullanımı:

Erişkin kardiyolojide yapılan birçok araştırma ile BNP'nin kalp yetersizliğinde, sol-sağ şant durumlarında, kardiyomyopatilerde ve kalp dışında bazı durumlarda arttığı gösterilmiş. Son yıllarda özellikle artan bir ilgiyle BNP'nin çocuklarda kullanımı araştırılmıştır. Beyin natriüretik peptit, doğumdan sonraki ilk saatler içinde artmaya başlar, ilk gün sağlıklı yenidoğanlarda yüksek ölçülürken, ikinci günden sonra düşmeye başlar. Sağlıklı yenidoğandaki bu ilk gün ile sonraki günler arasındaki BNP farkı, doğumda mevcut olan PDA'ya bağlı sol ventriküler basınç artışının, PDA'nın fizyolojik olarak kapanmasıyla normale dönmesi olarak açıklanmaktadır. Yenidoğan dönemi dışında normal, sağlıklı çocuklarda BNP birbirine benzer düzeylerde (63).

2.4.3 BNP, NT- proBNP ve Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Son zamanlarda yapılan hayvan deneyi çalışmalarında BNP ile PDA arasında ilişki olabileceği bulunmuştur. Fetal ve yenidoğan farelerin duktus yapıları incelendiğinde fetal dönemden yenidoğan dönemine geçişte reseptör yapılarının değiştiği ve fetal dokuda NPR-A/ B 'nin ve NPR-C'ye oranla fazla bulunduğu gösterilmiştir. Bu da yenidoğan döneminde doğumdan sonra vazodilatör etkinin azalması ve duktusun kapanması demektir. Böylece prematürelde BNP düzeyi bakılarak PDA varlığının tespitinde faydalanılabilir. Flynn ve arkadaşlarının çalışmasında BNP ile duktus genişliği artmış pulmoner akım arasında ilişki olduğunu göstermiş ancak sol atrium ile aort (LA: Ao) arasında zayıf ilişki bulmuşlardır. Choi ve arkadaşları güçlü bir korelasyon saptarken bunu yenidoğanların hidrasyon derecesine bağlı olduğunu, dehidrate veya sıvı kısıtlaması yapılan yenidoğanların küçük sol atriumu olduğunu ve LA: Ao 'nın azaldığını ve BNP değişikliği ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. BNP düzeylerindeki geniş değişiklikler anlamlı PDA ile ilişkili olabilir.

BNP medikal PDA ligasyonuna cevabı değerlendirmede PDA'sı olmayan prematüreldeki değişiklikleri değerlendirmede faydalı olabilir. Ancak BNP değerlerindeki düşüşten duktusun kapanması tek başına etkili değildir çünkü anlamlı PDA' sını olan ve düşük BNP düzeyi olanlarda saptanmıştır. Bununla birlikte BNP PDA tanısında ekonun yerinin alamasa da tedavinin etkinliğini değerlendirmede, duktusun kapandığını görmede tekrarlayan ekoların önüne geçebilir. Ancak daha kararlı yapıya sahip olan NT-proBNP kullanımı henüz PDA'da tanımlanmamıştır (93). Graca ve arkadaşları 32 haftadan küçük doğan pretermelerde BNP düzeyinin ilk 2 ay içinde nasıl değiştiğini araştırmışlar. 24- 31 gestasyon haftası ve 645- 1670 gr doğum ağırlığına sahip 19 preterm bebek ilk 2 ay boyunca veya taburculuklarına kadar seri BNP ve EKO ile izlenmiş. EKO'da PDA saptanan hastalar (PDA, duktal çapa, sol atrium/aort oranına ve inen aortadaki diyastolik akıma bağlı olarak 3 gruba ayrılarak) duktus kapanana kadar takip

edilmiş. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'da daha çok ventilasyon ihtiyacı olduğu ve BNP düzeyinin hemodinamik olarak anlamlı olmayan PDA'ya göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Tedavi yaklaşımında tek başına olmasa da EKO ve kliniğe destek olarak BNP'nin kullanılabileceği düşünülmüştür.

Prematüre kalbi ile term bir yenidoğanın kalbi arasında birkaç farklılık bulunmaktadır. Yenidoğan miyokardı yüksek su konsantrasyonu ve sert kollajen içeriği nedeniyle nonkompliant bir ventrikül ve zayıf ventriküler doluşla birlikte olan diyastolik disfonksiyona sebep olur. Ancak bu dönemde yüksek kalp hızının olması bu durumu kompanze eder. Yeterli sistemik perfüzyonu sağlayabilmek için yeterli sol ventrikül fonksiyonu gereklidir. Bununla birlikte yatakbaşı kardiak fonksiyonların ölçümü, tansiyon ölçümü gibi, tam olarak sistemik perfüzyonu yansıtmayacaktır. Bu yüzden BNP ölçümü ventriküler fonksiyonların derecelendirmesini gösterir ve bu durum ekoya olan güveni azaltmaktadır (93).

Term infantlara göre pretermelerde ilk aylarda BNP'nin değişken değerlerinin saptanmasının sebebi de, pretermelerin solunum sıkıntısı, ventilasyon ihtiyacı, hacim yüklenmesi nedenleriyle PDA'nın daha uzun süre açık kalabilmesi veya kapanan duktusun yeniden açılabilmesi olduğu düşünülmüştür (90). Czernik ve arkadaşlarının 67 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, hayatın 2. gününde alınan BNP düzeylerinin PDA saptanan 24 hasta, PDA saptanmayan 43 hastayla karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. PDA varlığında BNP düzeyleri belirgin yüksek saptanmış olduğundan, EKO ve klinik ile tedavi kararı vermekte yetersiz olduğu durumlarda önemli bir destek olduğu vurgulanmıştır (91). Yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT) tanısında BNP yardımcı olabilir. Reynolds ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; eko ile PPHT tanısı alan yenidoğanlarda BNP yüksek saptanmıştır (93). Suda ve arkadaşları, pulmoner arter ve sağ kalpteki basınç ve hacim yükünün artması ile BNP düzeyinin artacağını, dolayısıyla VSD'li bir çocukta pulmoner hipertansiyon gelişirse BNP'deki artışla bunun önceden tahmin edilebileceğini göstermişlerdir (64).

ASD ve VSD'nin genişliğiyle, BNP düzeyi arasında korelasyon vardır. Yatakbaşı BNP ölçümü ile ASD ve VSD'den kaynaklanan şantın ciddiyeti saptanabilmektedir (63). Özellikle VSD'de cerrahi yaklaşım endikasyonu açısından BNP düzeyi önemli bilgi vermektedir. 39 doğum haftasına sahip, 3900 gr olarak doğan term bir kız bebek, triküspit atrezi, pulmoner atrezi, hipoplastik sağ ventrikül, sekundum ASD, PDA ile birleşmiş pulmoner arterler, sol pulmoner arter stenozu ile kompleks tek ventrikül fizyolojisine sahip olup cerrahi sırasında kalp krizi geçirmiş ve resüsitasyon sonrası ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteğine ihtiyaç duymuş. Takipleri sırasında sol ventrikül dilatasyonunun düzelmesi ile BNP düzeylerinde 2980 pg/ml'den 131 pg/ml'ye düşme gözlenirken hastanın sol ventriküler fonksiyonunda herhangi bir iyileşme saptanmaması, BNP'nin sol ventrikül fonksiyonundan ziyade dilatasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (92).

2.4.5 BNP, NT-proBNP, Sepsis, Asfiksi

Sepsis ve sepsis ilişkili kardiyak disfonksiyonun taranması amacıyla 2003'te yetişkinlerde yapılan bir çalışmada kardiyak disfonksiyonu olmayan septik hastalarda BNP düzeylerinin yükseldiği gözlemlenmiş ve bu durumun gecikmiş sepsisin indüklediği myokardiyal depresyonunun erken bir uyarıcısı olduğu tespit edilmiştir (115). Witthaut ve ark. BNP'nin septik şok ve sepsis ile ilişkili sol ventrikül disfonksiyonunda arttığını bildirmiştir (114). Daha sonra birkaç çalışma BNP'nin sepsis veya septik şokta yükseldiğini doğrulamıştır (116).

Hayvan deneyi çalışmalarında endotoksemisinin BNP düzeyini arttırdığı ve proinflamatuvar sitokin olan interlökin 6'nın BNP üretimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ratların kardiyak miyositlerinde BNP geninin lipopolisakkaritlerle transkripsiyonunun aktive olduğu gösterilmiştir. Ağır sepsis veya septik şoktaki hastalarda anlamlı hemodinamik farklılıklar olmasına rağmen BNP ve NT-proBNP değerlerinin oldukça yüksek saptanmıştır. Bu durumda natriüretik peptidlerin inflamasyonla ve sepsisle

ilişkili miyokard disfonksiyonunda rolü olduğunu gösterir. BNP ağır sepsisteki hastalarda prognostik değere sahiptir ve 650 pg/ml üzerinde olan değerler ölüm ihtimalini yansıtır ve NT- proBNP ağır sepsisteki hastaların surveyini belirlemede ve septik şoktaki hastaların miyokard disfonksiyonunu belirlemede erken bir belirteç olarak kullanılabilir. NT-proBNP ve BNP sepsise bağlı kardiyak disfonksiyon gelişimi gösteren bir marker olarak pretermlerde kullanılabilir ve böylece sepsis tanısına da yardımcı olabilir. Çocuklarda BNP ve NT-proBNP'nin kardiyak performansın monitorizasyonunda ve sepsisin yönetiminde kullanılmasına dair daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır ancak PDA tanısında ve tedaviye cevabı değerlendirmede bu iki faktör sınırlayıcı olmaktadır (93).

BNP düzeylerini etkileyen durumlar arasında yoğun bakım ünitesinde tercih edilecek tedavi seçenekleri de dikkate alınmalıdır. Örneğin BNP ve NT-ProBNP hemodiyalizle elimine olabilir (117). Diğer potansiyel olarak BNP seviyelerinin etkileyebilecek en yaygın 2 faktör; sıvı fazlalığı ve mekanik ventilasyondur. Ekstravasküler volüm artması preloadu artırır ve teorik olarak sağ ventrikül duvar basıncını arttırarak BNP düzeylerini artırabilir. Mekanik ventilasyonun BNP seviyesi üzerindeki etkisi açık değildir. Ancak PEEP'in artısının sağ ventrikül afterloadunu arttırdığı ve bunun BNP seviyesini arttırdığı düşünülmektedir (118). Yoğun bakım ünitelerinde birçok durumda BNP ölçümü yapılabilir. Bu durumlar;

- a) Kardiyak disfonksiyon taranması
- b) Tedavi izleminde
- c) Prognostik indikatör olarak kullanılabilir.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 39 hafif, 25 ağır asfiksili toplam 64 hasta üzerinde plazma NT-proBNP, serum kTnI, CK-MB, CPK düzeylerine bakmışlardır. 64 hastanın 30'unda miyokard hasarı mevcut olup plazma NT-proBNP seviyelerinin miyokard hasarı olan asfiksili grupta, miyokard hasarı olmayan asfiksili ve kontrol gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve serum CPK, CK-MB ile aralarında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Asfiksili yenidoğanların miyokard hasarını erken tanımda NT-proBNP düzeyinin önemli olduğu sonucuna varmışlardır (119).

Yine hipoksinin BNP düzeyine etkisinin olup olmadığı araştırılan bir domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada hipoksiye maruz bırakılan domuz miyokardlarında kontrol grubuna göre hipoksinin indüklediği BNP gen transkripsiyonunun arttığı ve prematüre BNP-mRNA düzeylerinin arttığı saptanmıştır. yani akut hipoksi kardiyak BNP ekspresyonunu uyarmaktadır (120).

2.4.6 Yenidoğan Dönemi BNP ve NT-proBNP

Serum NT-ProBNP düzeyleri umbilikal kord kanında ve yaşamın ilk iki gününde önemli derecede bir artış göstermekte bunu takibeden ilk bir yıl içinde hızlı bir düşüş göstermekte, daha sonraları infant döneminde kademeli olarak düşmekte ve normal adult değerlerine ulaşmaktadır. Kord kanında ve doğumda yüksek NT-proBNP saptanması fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçilmesiyle birlikte akciğerlerin genişlemesine bağlı olarak pulmoner kan akımının artması ve sistemik vasküler resistansın artışıyla birlikte düşük dirençli plasentanın ayrılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Perinatal dolaşımdaki değişiklikler, ventriküler volum ve basınç yükünün artmasına sebep olur ve bu durumda atrium ve ventriküllerden ANP ve BNP salınımı ile sonuçlanır (82). Artan natriüretik peptidler natriüretik ve diüretik etkileriyle doğumdan sonra artan ventriküler yükü hafifletir ve kalp fonksiyonlarını destekleyerek birinci günün sonunda azalmış preloada ulaşılır (94).

ANP ve BNP'nin yüksek düzeylerde bulunması yaşamın ilk haftasında oluşan fizyolojik su kaybının bir nedeni olacağını düşündürmektedir. Ito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada umbilikal arterde vene göre daha yüksek BNP düzeylerinin olduğunu bulmuşlar ve doğumdan birinci günün sonuna kadar BNP ve NT-proBNP düzeylerin yüksekliğini plasenta yoluyla olan peptid klerensinin kesilmesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (93). Umbilikal kord NT-proBNP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve anne düzeyleriyle ilişkili değildir (89). NT-proBNP değerlerinde ikinci günde düşüş gözlenmesi; renal fonksiyonların matürasyon

kazanmasının da önemli rol aldığı, sistemik vasküler direncin azalması ve pulmoner basınçta düşme görülmesi ile açıklanmaktadır. Benzer şekilde renin, aldosteron, anjotensin I ve II ve anjotensin konverting enzim düzeylerinde de düşme gözlenmiştir (82, 87). Yenidoğan kalbi artmış su konsantrasyon kapasitesine sahiptir ve yüksek oranda kollajen içermesi nedeniyle de nonkompliant bir ventrikülün oluşmasına ve sol ventrikül fonksiyonlarını sistemik perfüzyon için kritik öneme sahip kılar (99). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeylerinde yenidoğan döneminde kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (99) (Tablo 2.4, 2.5).

Tablo 2.4 : NT-proBNP'nin umbilikal kord kanındaki referans değerleri (99)

Çalışma	Sayı	NT-proBNP
Mir ve ark.	37	200fmol/mL
Schwachtgen ve ark.	62	819ng/L
Hammerer-Lercher ve ark.	42	553ng/L
Bar-Oz ve ark.	122	579ng/L

Tablo 2.5. Çalışmalara göre NT-proBNP' nin yenidoğan ve infant referans değerleri (99)

Çalışma	Sayı	Cinsiyet	Yaş	NT-proBNP
Schwachtgen ve ark	8	Hepsi	0- 1 gün	6.072 ng/L
	40	Hepsi	2- 3 gün	2.972 ng/L
	11	Hepsi	4- 8 gün	1.731 ng/L
	26	Hepsi	9- 365 gün	215 ng/L
Mir ve ark.	109	Hepsi	10 gün- 17 yaş	311fmol/mL
Albers ve ark.	13	Hepsi	0- 3 yaş	129 ng/L
Bar-Oz ve ark.	33	Hepsi	1 gün	3.042 ng/L
Soldin ve ark.	40	Erkek	< 1 ay	%97.5 persentil: 28.184 ng/L
	53	Kız		%97.5 persentil: 35.481ng/L
Nir ve ark	20	Hepsi	1- 5 gün	1.937 ng/L

Fetal dolaşımdaki natriüretik peptidlerin kaynağının fetal mi yoksa anneden gelen natriüretik peptidlerin plesanta yoluyla geçmesi sonucunda mı oluştuğu henüz netlik kazanmamıştır. Bu amaçla yapılan çalışmada 42 tane normal yolla doğan term bebeğin umbilikal venöz kanlarında ve annelerinin periferik venöz kanlarında NT-proBNP düzeylerine bakılmıştır. Kord kanındaki NT-proBNP düzeylerinin anneninkilerden 11.6 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak anneler ve yenidoğanların NT-proBNP düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamış ve NT-proBNP düzeylerine plesantal değişimin etkili olmadığı ve NT-proBNP'nin fetal kaynaklı olduğunu göstermiştir (95).

Gebelik döneminde fizyolojik olarak kan volümünde % 40-45 oranında artış gözlenmektedir. Preeklempatik gebelerde, gebelik döneminde görülen diğer hipertansiyon durumlarına ve normal gebelere oranla oldukça yüksek NT-proBNP düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca BNP'nin amniyon sıvı volumünün düzenlenmesinde rolü olduğu öne sürülmektedir (96). Gebelerde doğumdan önceki ve sonraki dönemlerde NT-proBNP düzeyleri araştırıldığı bir çalışmada; doğuma yakın dönemdeki gebelerde (travayda) ve doğumdan sonraki 28 saatlik sürede olan olgulardaki NT-proBNP düzeylerine bakılan çalışmada 62 olgu ele alınmış ve NT-proBNP düzeylerinde doğumdan önce ve sonraki değerlerinde korelasyon saptanmamış; travayda kalan süre ve doğan bebeğin doğum ağırlığı arasında da NT-proBNP düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Doğumdan önceki maternal NT-proBNP düzeyleri ile gestasyon haftası arasında zayıf ilişki olduğu bulunmuş ama doğumdan sonraki dönemde bu ilişki saptanamamıştır.

Doğum öncesinde (epidural, petidin, inhale nitrik oksit) analjezi alanlarda almayanlara göre doğum öncesi NT-proBNP değerlerinde yükseklik saptanırken, doğum sonrası bu farklılık gözlenmemiştir. İndüksiyona gitmeyen veya travayda uzun süre kalanlarda NT-proBNP düzeylerinde doğum sonrası dönemde indüksiyona gitmeyenlere oranla yükseklik saptanmıştır ancak her iki grup arasında da doğum öncesi dönemde farklılık bulunamamıştır. Ağrı artmış sempatik ton ve diğer mediatörlerin artışıyla

birliktedir ve doğumdan önceki dönemde NT-proBNP değerlerindeki yükseklik ağrısının çok olmasından kaynaklanabilir (96). Doğumdan sonraki dönemde ilk haftada yaklaşık 2-3kg civarında kilo kaybı olur ve kan volumü doğumdan önceki değerlerine ulaşır. NT-proBNP değerlerindeki 2 kat artış postpartum diürece neden olduğu önerilmektedir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda postpartum dönemdeki ratlarda sol ventrikülde BNP mRNA'sında artış saptanmıştır ve bu çalışmada natriüretik peptidlerin gebelikte volum adaptasyonunda rol aldığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada doğum öncesi ve sonrası dönemde bakılan NT-proBNP değerlerinin, doğum sayısından, gestasyonel yaştan, doğum süresinden etkilenmediği, doğum öncesi indüksiyon alanlarla (petidin, nitrik oksit) almayanlar arasında doğum sonrası dönemde farklılık olmadığı saptanmıştır. Doğum sırasında analjezi uygulananlarda NT-proBNP düzeylerinde almayanlara oranla yükseklik saptanmıştır. Analjezik uygulama ihtiyacı olanlara yapılmıştır. Bu farklılığın ağrı algılanmasının çeşitlilik göstermesinin bir sonucu olduğu, çünkü ağrı eşiği düşük olanlarda analjezi gereksiniminin erken dönemlerde ortaya çıkmasının sonucu olduğu düşünülmektedir.

Ağrı sempatik aktivitenin ve birçok mediatörün artışı sonucu oluşmakta ve bu durumun da doğum öncesi dayanılmaz ağrısı olanlarda yüksek NT-proBNP değerlerini oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Doğum öncesi dönemde NT-proBNP düzeylerinde aktif travayda olanlarla (hiç indüksiyon almamış), doğum indüksiyonu alanlar arasında farklılık saptanmazken, doğum sonrası dönemde indüksiyon alanlarda NT-pro BNP düzeyleri yüksek saptanmıştır.

Bu sonuçları tam olarak açıklayamadıkları ifade edilirken; doğum öncesi dönemde aktif olarak travayda olanlarda, indüksiyon alanlara göre daha yüksek değerler olması beklendiği ve bu durumun travayın ilk aşamasında kardiyak outputun orta derecede artmasının ve ikinci aşamasında da daha artmış olmasının sonucu olarak beklendiği belirtilmektedir. Çünkü doğum eylemi sırasında kardiyovasküler değerlerde önemli değişikliklerin burada etkili olduğu düşünülmektedir. Doğumun I.

evresinde %12-31 arası kardiyak output artışı olur. Bu artış stroke volümdeki %22'lik artışa bağlıdır. Doğumun II. evresinde kardiyak outputta daha belirgin bir artış gözlemlenir (%49). Doğum esnasında sistolik ve diastolik basınçta geçici bir düşüş gözlemlenir. Doğum eyleminin ilk evresinde kardiyak output hafifçe artar, kuvvetli itici gücün sarfedildiği ikinci evrede, belirgin olarak yüksektir (106). Bu çalışmanın sonuçlarına göre NT-proBNP'nin doğum öncesi ve sonrası değerleri belirlenmiş olup normal durumları belirlemede, pulmoner emboli ve postpartum kardiyomiyopati gibi patolojik durumların tespitinde yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (96).

Umblikal kord kanındaki NT-proBNP düzeylerini araştırmak için Bakker ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada 67'si normal yolla 4'ü sezeryanla olmak üzere 32- 42 hafta arasındaki 71 yenidoğanın kordun klemplenmesinden hemen sonra arter ve ven kanları alınmış ve umblikal arter ve ven kanlarında NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. NT-proBNP düzeylerini gestasyonel yaş, umblikal kord pH ve doğum şeklinin etkilemediği çalışmanın diğer bir sonucudur. Elektrokemiluminans yöntemiyle elde edilen sonuçlara göre umblikal arter ve vendeki ortalama NT-proBNP düzeyi yaklaşık 80pmol/L olarak bulunmuştur (97). Benjamin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada doğum öncesi anne kanındaki NT-proBNP düzeyleriyle umblikal kord düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunurken, yenidoğanın kilo kaybıyla NT-proBNP arasında bir ilişki bulunmamıştır. Kord kanıyla yenidoğanların NT-proBNP düzeylerine cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum şekli, travay süresi ve APGAR skoru arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (98).

Normal doğum sırasında uterusdaki kontraksiyonların fetal kalp üzerinde akut bir strese sebep olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Doğum sırasında uterin arter ve plesantal kan akımında düşüş izlenir. Bazı araştırmacılar uterus kontraksiyonları sırasında fetal kardiyak prekoad da artış olduğunu böylece doğumda azalan akan akımına bağlı ortaya çıkan hipoksik stresi kompanze ettiği oksijenasyonu sağladığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, fizyolojik olarak artmış olan fetal kardiyak preloadın fetal kalp üzerinde yük oluşturup oluşturmadığı henüz açık değildir.

NT-proBNP ventriküler disfonksiyonda ve kalp yetmezliğine bağlı volüm yüklenmesinde veya asemptomatik kardiyak disfonksiyonda kullanılan bir belirteçtir. Fortunato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; elektif sezeryanla doğanlarda umbilikal venöz kord kanında NT-proBNP vajinal yolla doğanlara ve acil sezeryanla doğuma göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar ancak bu yükseklik sezeryanla doğumun başlangıcından sonra devam etmediği gözlenmiştir (102). Kocylowski ve arkadaşları ise acil sezeryan doğumda vaginal doğuma göre daha yüksek değerler saptamışlardır ve ileri dönemdeki çalışmalarda term ve pretermelerde bu yönde çalışmaların yapılması gerekliliğini öne sürmüşlerdir (105).

Kanbel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uterus kontraksiyonlarının yüksek BNP değerleriyle ilişkili olduğunu bulmuşlar ve BNP düzeylerinin uterus kontraksiyonlarıyla, infantın maturasyonu ve antenatal stresle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (102). NT-proBNP'nin renal hastalıklarda ve hipertansiyonda artmış olduğu bilinmektedir. NT-proBNP ayrıca obstetride ventriküler disfonksiyonu belirlemede kullanılan önemli bir markerdir. Preeklempside, obstetride kalp yükünün arttığı en sık sebep, anne serumunda artış gösterir.

Özellikle normal doğumda olmak üzere doğum şeklinin fetal kalp üzerinde bir stres markeri olup olmadığını araştırmak için Won ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NT-proBNP kullanılmış ve umbilikal kordaki NT-proBNP değerlerinin doğum şekline göre farklılık gösterip göstermediğini tespit etmek amaçlanmıştır. 63 term (34 sezeryan ve 29 normal doğum) ve 21 preterm (14 sezeryan ve 7 normal doğum) sağlıklı olgu çalışmaya alınmış ve kan örnekleri umbilikal venden alınmıştır. Term grupta sezeryan ve normal doğum arasında gestasyonel yaş hariç anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmada anne yaşının fazla olduğu ve gestasyonel yaşın sezeryanla doğum olan grupta düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Term grupta NT-proBNP sezeryan yapılan grupta yüksek iken anlamlı fark bulunamamıştır. Anestezi metodu anlamlı fark oluşturmamıştır. Preterm grupta term göre NT-proBNP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır ve bu durumun gestasyonun ortalarında NT-proBNP

değerlerinde pik olduğunu göstermektedir. Yapılan multivaryans analizlerde gestasyonel yaşın NT-proBNP düzeylerinde bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (100). BNP'nin embriyo döneminde organogenezde kalp ve kardiyovasküler sistemin gelişimde rol aldığı bilinmektedir. Farelerde embriyogenez sırasında mid-gestasyonel dönemde 2 kez BNP mRNA piki olduğu gösterilmiş ve de embriyonik kalbin gelişimine rastlamaktadır.

Fortunato ve arkadaşları da 20-25 haftalık pretermelerde termlere göre umbilikal NT-proBNP düzeylerinde yükseklik saptamışlardır. NT-proBNP değerlendirilirken pretermelerde gestasyonel yaş dikkate alınmalıdır. Düşük APGAR skorlularda yüksek olanlara göre NT-proBNP daha yüksek saptanmıştır (100, 102). Doğumdan sonra umbilikal venöz kord kanındaki NT-proBNP ile periferik venöz kandaki arasında anlamlı bir fark yoktur. Çalışmanın sonucunda vajinal doğumun NT-proBNP değerlerindeki artışla bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Walter ve arkadaşlarına göre fetal plazma volumündeki akut değişikliklere bağlı olarak artan fetal plazmaki BNP değerleri anneninkine göre anlamlı derecede yüksektir. Halse ve arkadaşları kontrolsüz diabet hastası anneleri olan yenidoğanlarda BNP düzeylerini yüksek bulmuş ve BNP'nin sadece plasentadan geçmediğini ve fetüsteki kardiyak stresi yansıttığını öne sürmektedirler. NT-proBNP düzeyleri maternal tip-1 diyabetes mellitusu olan ve fetal kalp hızında anormallik olanlarda yüksek saptanmıştır (100, 102). Kanbe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut ve kronik streslerin fetal distres ve intauterin gelişme geriliği ve çoğul gebelik gibi faktörlerinde BNP düzeylerinde yüksekliğe sebep olduğunu göstermişlerdir (102).

Bazı çalışmalarda elektif sezeryanla doğanlarla stres altındaki yenidoğanların venöz kord kanı karşılaştırıldığında stres altındakilerde 19 kat daha yüksek değerler bulunmuştur. Diğer bir çalışmada doğumun son aşamalarında fetal kalp hızında anormallik saptananlarda umbilikal arter NT-proBNP düzeylerinin 2 kat arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular fetal kalbin fetal kalp hızındaki anormalliklere uyum gösterdiğine işaret eder. Yine bir diğer çalışmada elektif sezeryan yapılanlarda NT-proBNP değerlerinin normal doğuma oranla daha yüksek olduğunu, normal doğumda çeşitli sebeplerle

konsantrasyonun düştüğünü ifade etmişler ancak stres altındaki yenidoğanlarda artış gösterdiği bilinildiğinden bu çalışmadaki farklılığın gestasyonel haftadaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda spinal analjezi ile sezeryan yapıldıktan sonra annenin serum BNP değerlerinde yükseklik saptandığı bilinmektedir. Spinal analjezi etkisiyle maternal hipotansiyon veya uterusu hiperaktivitenin fetal kalpte strese neden olabileceği düşünülmüş ancak NT-proBNP düzeyleriyle uygulanan anesteziik metod arasında anlamlı fark bulunmamıştır ki; annedeki geçici hipotansiyon durumlarının fetal kardiyovasküler sistemde etkili olmadığını göstermektedir (100).

Preterm dönemde umbilikal korda bakılan NT-proBNP'nin termlere göre yüksek olduğunu gösteren çalışma Fortunato ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. İkinci trimestirdaki (20- 25 haftalık) ve doğumdaki (term) kardiyak troponin T ve NT-proBNP düzeylerinin referans aralıklarını belirlemek için 109 komplikasyonsuz gebeden örnek almışlardır. İkinci trimestirdaki fetüslerde NT-proBNP'nin üst sınırı (%97 persentil) 5402 pg/mL ve sağlıklı yenidoğanlarda 1609 pg/ml olarak saptanmıştır. Çalışmada aktif doğum sancısı çekenlerle sezeryanla doğanlardaki BNP düzeylerine de bakılmış ve sezeryanla doğanlarda daha yüksek saptanmıştır. NT-proBNP düzeylerindeki düşüklük görülmesinin nedenini de doğum ağrısından çok doğum şekliyle bağlantılı olduğuna işaret etmektedir (103). Benzer çalışmada Waltraut ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 20-24 gebelik haftasındaki umbilikal kordaki fetal NT-proBNP değerleri saptanmış ve referans aralıkları belirlenmiş ve terme doğru yaklaştıkça düzeylerinde düşme olduğu belirtilmiştir (105).

NT-proBNP gebelikte kardiyak fonksiyonları değerlendirmede kullanırken gebelikteki normal değerleri bilinmemektedir. Bu amaçla yapılan çalışmada normotansif sağlıklı gebelerle sağlıklı bireyler karşılaştırılmış gebelerde daha yüksek NT-proBNP değerleri saptanmıştır (104).

2.4.7 BNP'nin Tedavide Kullanımı (Nesiritid)

BNP'nin kalbin yükünü hafifletmeye yönelik fizyolojik özellikleri, diğer ilaçlara yanıt alınamayan kalp yetmezliğinde bu molekülün tedavi edici özelliğinden yararlanma fikrini doğurmuştur. Nesiritid rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir BNP'dir. Akut dekompanze kalp yetmezlikli hastalarda hacim yüklenmesi ve kalp dekompanzasyonunun semptom ve bulgularının iyileştirilmesinde kullanılmak üzere 2001 yılında ABD resmi kuruluşu Food-Drug Administration (FDA) tarafından onay almıştır (55).

Son 3 yılda nesiritidin klasik tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezlikli veya düşük kardiyak output sendromlu bebek ve çocuklarda kullanılabileceği rapor edilmiştir. Dekompanze kalp yetmezliği olan 32 çocuk hastaya nesiritid infüzyonları sonrasında hastalardaki kalp yetmezliği bulgularında klinik ve labratuvar açıdan anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir (101). Sindirim sistemiyle yıkıldığından ağız yoluyla kullanılmamaktadır. Nesiritid infüzyonu uygulandıktan sonra plazma BNP ve cGMP düzeylerinin hızla arttığı, natriürez ve diürez gerçekleştiği belirlenmiştir. Periferik vazodilatasyon ve sistolik kan basıncının düşmesi kalp debisini arttırmaktadır. Kalp yetmezliği olan yedi erişkin hastaya nesiritid verilerek değişen parametrelere bakılmış pulmoner kapiller 'wedge' basıncının, sağ atriyum basıncının ve sistemik vasküler rezistansın düştüğü; kalp debisi indeksinin arttığı ve idrarda sodyum, klor atılımının arttığı görülmüştür (101).

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Şubat 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi doğan ve izlenen, gebelik yaşı 38 hafta ve üzerinde olan, sağlıklı olan bebekler dahil edildi.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu Başkanlığından (karar no: 02.12.2010/2010/B089) onay alındı.

Çalışmaya alınan her bebek için önceden hazırlanmış olan formlara (EK 1'de verilmiştir) annenin yaşı, gebelik sayısı, prenatal dönemdeki hastalıkları ve izlem durumu, anne ve bebeğe ait risk faktörleri, bebeğin cinsiyeti, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, Apgar skorları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubunun seçimi

Sağlıklı doğan yenidoğanlar (hastaların doğum kayıtlarından elde edilen bilgiler ışığında; 5. dakika Apgar skoru >7 olan ve rutin yapılan doğum sonrası muayeneleri normal olarak değerlendirilen ve postnatal birinci gününde taburcu edilen olgular) çalışmaya dahil edildi. Prenatal dönemde herhangi bir hastalık durumu olan, izleminde sorun yaşanan ve ilaç kullanım öyküsü olan olgular, doğum sırasında resüsitasyon uygulanan, düşük doğum ağırlıklı olanlar (2500 gramın altı) ve gebelik haftası 36 hafta 7 günün altında, intrauterin enfeksiyonu, SSS malformasyonu olan veya hastanede yatışı gereken olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışma grubunu oluşturan yaşları 0-1 gün arasındaki olgularda cinsiyet ayrımı gözetilmedi. 24 saatten sonra tetkikleri yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların 72 saatten

sonra yapılan ekokardiyografi incelemeleri normal olarak değerlendirildi, normal olmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerine uygun olan 56 olgunun doğum sonrası birinci gün içerisinde yapılan hemogram, biyokimyasal ölçümleri ve NT-proBNP değerleri yanı sıra antenatal, natal ve postnatal döneme ait bilgileri de incelenerek düzenlenen formlara kaydedildi (EK-1).

Örneklerin alınması ve çalışılması

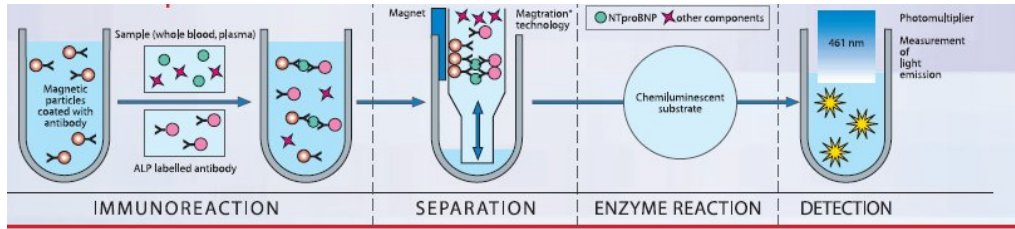
Hastaların doğum sonrası ilk 6. saat içinde EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden hemogram değerleri çalışıldıktan sonra arta kalan yaklaşık 1cc'lik kan örnekleri, 20 dakika içinde 5 dakika süreyle 7000 devir/ dakikada santrifüj edildi. Ayrılan plazmalar ölçüme kadar -70°C de saklandı. Daha sonra çözdürülen örneklerin (plazma kısmı) NT-proBNP düzeyleri aynı gün içinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya bölümü tarafından çalışıldı. Biyokimya parametrelerinin ölçümü Roche Hitachi modüler P-800 cihazında yapılırken, hemogram değerleri ise EDTA'lı tüplere alınan 1 cc venöz kanda Sysmex XT 2000İ cihazı ile kan alındığı günde ölçüldü.

NT-proBNP ölçümü:

Plazma NT-proBNP ölçümleri kemilüminesans yöntemi ile Roche Diagnostic 'in PF1061-K NT-proBNP kiti kullanılarak Elecsys 2010' da yapıldı. Üretici firmanın verdiği NT-proBNP referans aralıkları; 15- 30000 pg/mL arası olarak belirlenmişti. Kullanılan kit ile NT-proBNP ölçümleri bebeğin bilirübin düzeylerinden alınan kanın hemolizli olmasından (Hb<1,4g/dl, veya lipemiden (TG:4000mg/dl) etkilenmemekteydi.

Yöntemin prensibi: Yüzeyinde antijen antikor reaksiyonu gerçekleşen manyetik mikropartiküllerin elektroda teması sonrasında, elektroda voltaj uygulanmasıyla başlatılan elektrokimyasal reaksiyonun lüminesans oluşturması esasına dayanır. Lüminesans ise, bir elektron uyarıldığında

(rutenyum) veya yüksek enerji seviyesinden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir. İlk olarak numunedeki antijen (NT-proBNP), biotinlenmiş poliklonal NT-proBNP spesifik antikoru ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal NT-proBNP spesifik antikoru ile bir sandviç kompleksi oluşturur. Daha sonra oluşan sandviç kompleksi, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle biotinstreptavidin etkileşimi sonucu birbirlerine bağlanırlar. İmmünokomplekslerle yüklü manyetik mikropartiküller akım hücresi içinden geçerken, mıknatısın etkisiyle elektrodun belli bir noktası üzerinde toplanırlar. Kısa bir zaman için bu pozisyonda kalırlar. Daha sonra miktarı belli bir voltaj elektrokemiluminesans reaksiyonu başlatmak üzere uygulanır. Ortaya çıkan ışık yayılması luminometre ile ölçülür. Reaksiyonu tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: NT-proBNP ölçüm yöntemi

Çalışmaya alınan sağlıklı term yenidoğanların klinik bilgi ve laboratuvar sonuçları ile birlikte dökümü EK 1'de sunulmuştur.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler Windows SPSS 11.5 bilgisayar programında analiz edildi.

Kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (ortalama \pm SS) olarak, non homojen dağılımlar ortanca ve değer aralığı olarak verildi.

Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygun bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılıma uygun olmayan bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı.

Vakalar doğum şekline göre gruplandırılıp, NSVY ve C/S ile doğanlarda veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca NT-proBNP düzeyleri ile doğum şekli, gebelik sayısı, gebelik haftası, doğum ağırlığı birinci ve beşinci dakikadaki Apgar skorları, hemogram ve biyokimya parametreleri (BUN, kreatinin, glukoz, Na, K, Cl, Ca ALT, AST, LDH, CPK, CRP) arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Parametrik iki sürekli değişken arasındaki korelasyon Pearson-Bravais korelasyon katsayısı "r" ile, nonparametrik değişkenler arasındaki korelasyon ise Spearman katsayısı "r" ile belirtildi. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde normal spontan vajinal yol veya sezaryenle doğan 56 sağlıklı term yenidoğan bebek çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri ve karşılaştırılması Tablo 4.1' de verilmiştir.

- Çalışma grubunu oluşturan 56 olgunun 28'i elektif sezaryen (C/S) (%56), 28'i (%50) normal spontan vaginal yolla (NSVY) doğmuştu (Şekil 4.1).
- NSVY ile doğum yapan grupta; anne yaş ortalaması $24,85 \pm 5,05$ yıl iken C/S ile doğum yapan grupta $27,1 \pm 6,5$ yıl idi. Anne yaşı açısından iki grup arasında fark bulunmadı ($p=0,16$).
- NSVY ile doğan gruptaki bebeklerin 10'u erkek (%35,7), 18'i kız (%64,3) iken; C/S ile doğan gruptaki bebeklerin 12'si erkek (%42,9), 16'sı kız (%57,1) idi. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup benzerdi ($p=0,58$). Tüm olguların cinsiyete göre dağılımı şekil 4.2'de izlenmektedir.
- NSVY ile doğan grupta anne gebelik sayıları değerlendirildiğinde; 1 doğum yapanların sayısı 12 (%42,9), 2 doğum yapanların sayısı 8 (%28,6), 3 doğum yapanların sayısı 7 (%25), 3'ün üzerinde doğum yapanların sayısı 1 (%3,6) ve C/S ile doğan grupta; 1 doğum yapanların sayısı 10 (%35,7), 2 doğum yapanların sayısı 11 (%39,3), 3 doğum yapanların sayısı 2 (%7,1), 3'ün üzerinde doğum yapanların sayısı 5 (%17,9) olarak saptandı. Her iki grup gebelik sayıları açısından değerlendirildiğinde aralarında fark yoktu ($p=0,50$).
- Bebeklerin ortalama gebelik yaşı NSVY ile doğan grupta $38,7 \pm 0,7$ hafta ve C/S ile doğan grupta $38,8 \pm 1,1$ hafta idi. Gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0,78$).
- NSVY ile doğan grupta ortalama ve standart sapma olarak doğum ağırlığı 3519 ± 358 gram, doğum boyu $49,5 \pm 1,6$ cm ve baş çevresi

34,8± 0,8 cm iken C/S ile doğan grupta; doğum ağırlığı 3303 ± 468 gram, doğum boyu 49±2,3cm, baş çevresi 34,2 ±1,3 cm idi ve gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05)

- NSVY ile doğan grupta birinci ve beşinci dakika Apgar skoru sırasıyla ortalama 8,6±0,6 ve 9,9±0,4 iken, C/S ile doğan grupta ortalama 8,1±1,1 ve 9,8±0,4 idi. Gruplar arasında birinci ve beşinci dakika Apgar skorları arasındaki fark anlamlı değildi (birinci dakika Apgar p=0,65 beşinci dakika Apgar p=0,73).
- NSVY ile doğan gruptaki olguların ortalama ve standart sapma olarak hemoglobin değeri: 17,4±1,4 mg/dl hematokrit değeri: 49,6±4,6, trombosit sayısı: 229.043±75.385/mm³ ve beyaz küre sayısı ortanca (değer aralığı) 19.300 (14.100-31.000)/ mm³; C/S ile doğan grupta ortalama ve standart sapma olarak hemoglobin değeri: 16,3±1,4 mg/dl hematokrit değeri:47,7±5,5, trombosit sayısı: 243.710±58.133/mm³ ve beyaz küre sayısı ortanca (değer aralığı) 16.700 (5.700-29.000)/mm³ olarak bulundu. Hemogram değerlerinde, hematokrit, trombosit değerlerinde gruplar arası farklılık saptanmazken (p>0,05); hemoglobin değerleri (p=0.008) ve beyaz küre değerleri (p=0.04) NSVY ile doğan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.3 ve Şekil 4.8).
- NSVY ile doğan gruptaki hastaların ortalama ve standart sapma olarak biyokimyasal sonuçları glukoz: 84±13,1mg/dl, üre: 25±7,6 mg/dl, kreatinin: 0,82±0,2, K:4.8 ±0,5 mg/dl, Na:138±3mg/dl, Cl:105±4,3, Ca:9±0,6 mg/dl, C/S ile doğan grupta glukoz: 80,6±11mg/dl, üre: 23,5±8 mg/dl, kreatinin: 0,77±0,14, K:4.6 ±0,5 mg/dl, Na:138±2,5 mg/dl, Cl:101±4,8mg/dL, Ca:9,13±0,5 mg/dl olarak saptandı. Tablo 4.4'de NSVY ile C/S doğan grubun biyokimyasal parametreleri verilmiştir. Gruplar arasında farklılık gözlenmedi (p >0,05).
- NSVY ile doğan gruptaki hastaların ortanca (değer aralığı) olarak verilmiş biyokimyasal sonuçları CRP: 0.2 (0-4,8) mg/dl, ALT: 22 (7-89) U/L, AST: 54,5 (14-361) U/L, CPK: 483 (116-1410) U/L, LDH:625

(210-926) U/L CK-MB:87,5 (31-353)U/L, C/S ile doğanlarda CRP: 0,25 (0-5,8) mg/dl, ALT: 38 (8-230) U/L, AST: 27,5 (7-80) U/L, CPK: 343 (40-1438) U/L, LDH: 378 (219-1000)) U/L CK-MB:60 (9-442) idi. Tablo 4.4'de NSVY ile C/S doğan grubun biyokimyasal parametreleri verilmiştir.

- İki grup karşılaştırıldığında hemoglobin ($p=0,008$), beyaz küre ($p=0,04$), AST ($p=0,02$), LDH ($p=0,007$), CPK ($p=0,04$), düzeyleri NSVY grubunda daha yüksek idi ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (Tablo 4.5 ve Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7,4.8)

NT -proBNP ile ilgili bulgular

- NSVY ile doğan grupta NT-proBNP düzey ortancası (değer aralığı), 3145 (372-7231) pg/ml, C/S ile doğanlarda ise NT-proBNP: 783 (401-6563) pg/ml olarak bulundu.
- NT-proBNP düzeyleri NSVY ile doğanlarda ($p=0,02$) C/S ile doğanlara göre daha yüksek bulundu. Gruplara göre NT-proBNP düzeyleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir.
- Cinsiyetlere göre gruplar arasında NT-proBNP düzeyleri arasında fark anlamsız bulundu ($p= 0,6$). Ayrıca NT-proBNP düzeyleri ile gebelik yaşı arasında hem NSVY ile doğan grupta ($r=0,063$ $p=0,75$); hem de C/S ile doğan grupta ($r= -0,28$, $p=0,15$) korelasyon bulunmadı. NT-proBNP ile doğum ağırlığı arasında yine hem NSVY ile doğan grupta $r=0,099$ $p= 0,618$; hem de C/S ile doğan grupta $r=-0,25$ $p=0,19$ ilişki olmadığı görüldü.
- Olgular doğum şekline göre gruplandırılmadan genel olarak değerlendirildiğinde de NT-proBNP ile cinsiyet ($r=-0,043$, $p=0,753$), gebelik yaşı ($r=0,051$, $p=0,708$) ve doğum ağırlığı ($r=0,133$, $p=0,328$) arasında ilişki olmadığı görüldü.
- NSVY ile doğanlarda NT-proBNP ile 1. dakika ($r=0,01$ $p=0,62$) ve 5. dakika Apgar skorları ($r=-0,15$ $p=0,45$) arasında ve C/S ile doğanlarda

1.dakika ($r=-0,02$ $p=0,93$) ve 5.dakika Apgar skorları ($r=-0,06$ $p=0,75$) arasında da ilişki olmadığı görüldü.

- Olgular gruplara ayrılmadığında da NT-proBNP düzeyleri ile 1. dakika ($r=0,16$ $p=0,24$) ve 5. dakika Apgar skorları ($r=-0,04$, $p=0,8$) arasında ilişki yoktu.
- NSVY ile doğan hasta grubunda NT-proBNP düzeyleri ile beyaz küre sayıları ($r=0,6$ ve $p=0,000$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 4.1. NSVY ve C/S ile doğan gruba ait demografik veriler ve karşılaştırılması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	NSVY İLE DOĞANLAR (N=28)	C/S İLE DOĞANLAR (N=28)	P DEĞERİ
GEBELİK YAŞI (hafta)	38,7 ± 0.65	38,78 ± 1,1	0,78
CİNSİYET KIZ (n) ERKEK (n)	18 (%64,3) 10 (%35,7)	16 (%57,1) 12 (%42,9)	0.58
DOĞUM AĞIRLIĞI (gram)	3519 ± 358	3303 ± 468	0,6
DOĞUM BOYU (cm)	49,5±1,59	49±2,3cm	0,41
BAŞ ÇEVRESİ	34,75± 0,8	34,23 ±1,32	0,8
APGAR 1.DAKİKA	8,57±0,63	8,1±1,13	0,65
APGAR 5.DAKİKA	9,89±0,41	9,85±0,35	0,73

Değerler, (ortalama±standart sapma) olarak verilmiştir. (C/S: Sezaryen, NSVY: Spontan vajinal yol ile doğum)

Tablo 4.2. NSVY ve C/S ile doğan gruptaki bebeklerin annelerine ait veriler ve karşılaştırılması

ANNE VERİLERİ	NSVY İLE DOĞANLAR (N=28)	C/S İLE DOĞANLAR (N=28)	P DEĞERİ
ANNE YAŞI (yıl)	24,85 ± 5,05	27,1± 6,5	0,16
GEBELİK SAYISI			
1 (n)	12 (%42,9)	10 (%35,7)	0.59
2 (n)	8 (%28,6)	11 (%39,3)	
3 (n)	7 (%25)	2 (%7,1)	
3'ün üzerinde (n)	1 (%3,6)	5 (%17,9)	

Değerler, (ortalama±standart sapma) olarak verilmiştir. (C/S: Sezaryen, NSVY: Spontan vajinal yol ile doğum)

Tablo 4.3. NSVY ve C/S ile doğan olguların, hemogram değerleri açısından karşılaştırılması

HEMOGRAM	NSVY	C/S	P
Hb (mg/dl)	17,37±1,41	16,31±1,4	0,008
WBC*	19.300 (14.100-31.000)	16.700 (5.700-29.000)	0,04
Hct	49,6±4,6	47,7±5,5	0,18
PLT (mm ³)	229.043±75.385	243.710±58.133	0,41

Tablo 4.4. NSVY ve C/S ile doğan olguların, biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

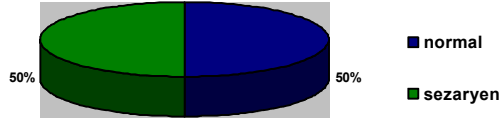
BİYOKİMYA	NSVY	C/S	P
Glukoz (mg/dl)	84±13,1	80,6±11	0,3
Üre(mg/dl)	25±7,6	23,5±8	0,5
Kreatinin (mg/dl)*	0,82±0,15	0,77±0,1	0,25
Na (mg/dl)	138±2,8	138±2,5	0,92
K (mg/dl)	4.8 ±0,5	4.6 ±0,5	0,1
CL (mg/dl)	105±4,3	Cl:101±4,8	0,014
AST(U/L)*	54,5 (14- 361)	27,5 (7- 80)	0,02
ALT(U/L)*	ALT: 22 (7- 89)	38 (8- 230)	0,7
CPK(U/L)*	483 (116-1410)	343 (40-1438)	0,04
LDH*	625 (210- 926)	378 (219- 1000)	0,007
CKMB*	87,5 (31- 353)	60 (9- 442)	0,11
Ca (mg/dl)	9±0,6	9,13±0,5	0,35
CRP*	0.2 (0- 4,8)	0,25 (0- 5,84)	0,9

*Değerler ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir

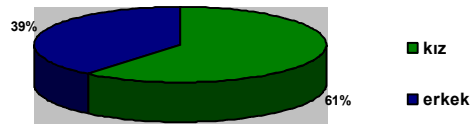
Tablo 4.5. NT-proBNP ile doğum şekli arasındaki ilişki

	NSVY	C/S	P
NT-PROBNP	3145 (372-7231)	783 (401- 6563)	0,02

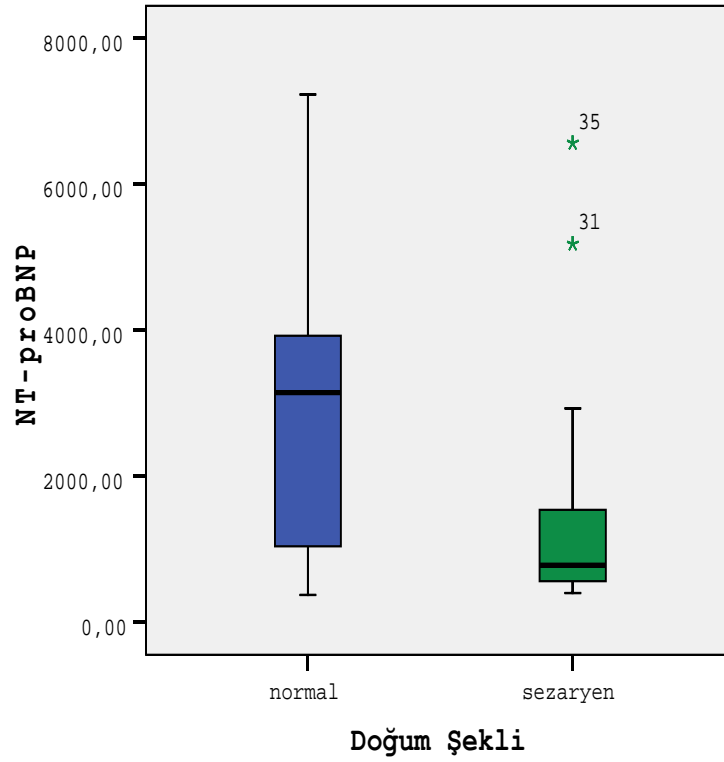
NT-proBNP düzeyleri, normal doğumlarda sezaryenle doğumlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05).



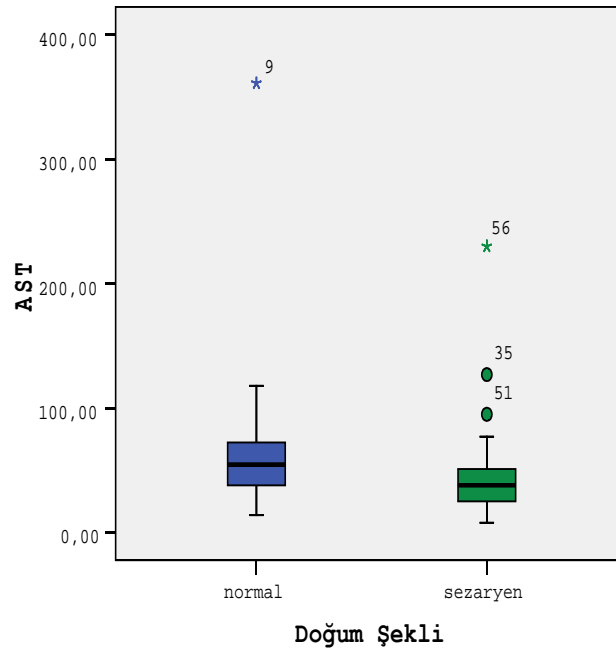
Şekil 4.1. Grupların dağılımı



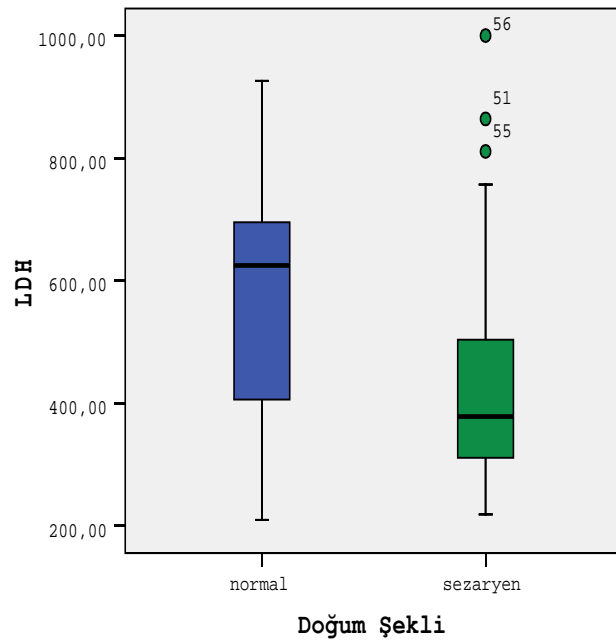
Şekil 4.2. Olguların cinsiyete göre dağılımı



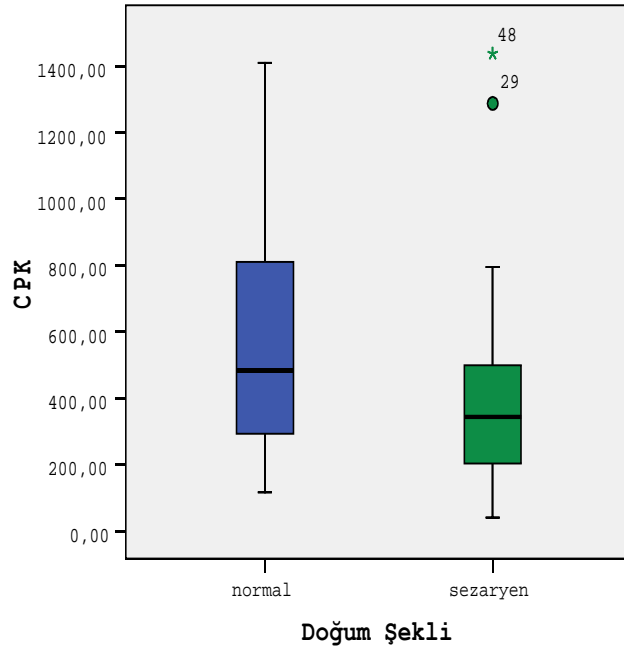
Şekil 4.3. Doğum şekline göre NT-proBNP düzeyleri



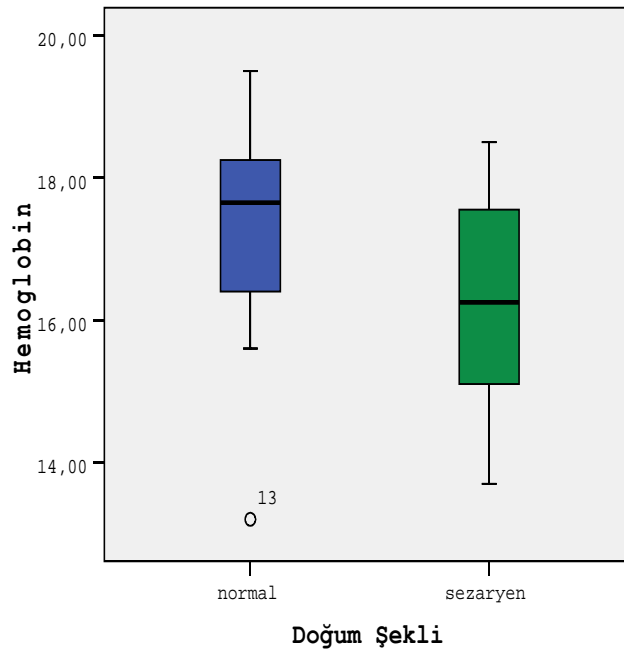
Şekil 4.4.. Doğum şekline göre AST düzeyleri



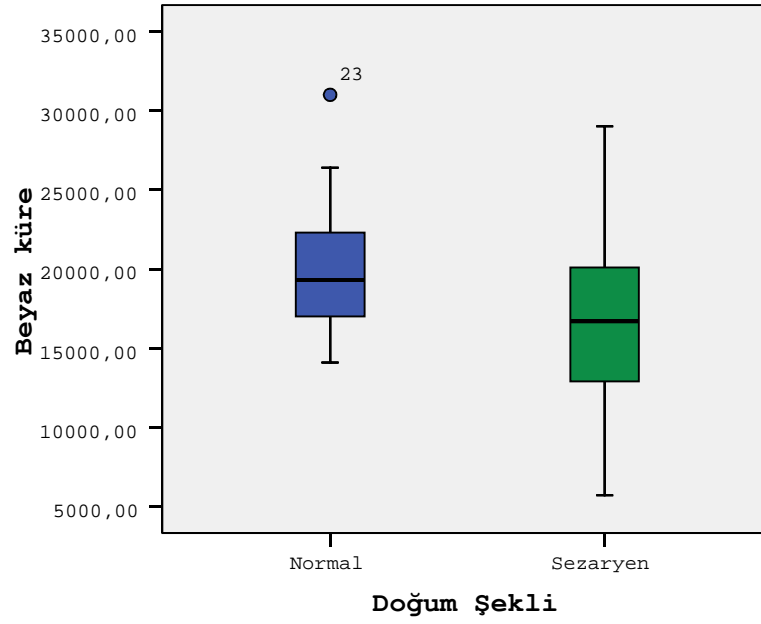
Şekil 4.5. Doğum şekline göre LDH düzeyleri



Şekil 4.6. Doğum şekline göre CPK düzeyleri



Şekil 4.7 Doğum şekline göre Hb düzeyleri



Şekil 4.8 Doğum şekline göre Beyaz küre düzeyleri

TARTIŞMA

Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir. 32-amino- asitli BNP ve 76-amino-asitli N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP) natriüretik peptit ailesinin en çok çalışılan üyeleridir. Bir prohormon olan pro-BNP sentez edildikten sonra aktif BNP ve ventriküler miyositlerden salınan biyolojik olarak inaktif NT-proBNP'ye ayrılır. BNP sentezi ve salınımı için esas uyarı myositin gerilmesidir (32). Ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda pro-BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP' ye parçalanır. BNP natriüretik ve vazodilatatör etkiler gösterir ve renin-anjiyotensinojen-anjiyotensin sisteminin etkilerini yok eder.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin özellikle kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya koyulmuştur. Erişkin hastalarda NT-proBNP ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte çocukluk çağına ait çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çocuk hastalarda yapılmış çalışmalarda da erişkinlere benzer şekilde NT-proBNP düzeyleri kardiyak kökenli sorunların belirlenmesinde kullanılmıştır. Örneğin kalp yetmezliği, obstrüktif kalp hastalıkları, dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların tanısı ve izleminde (61, 62, 65), konjenital kalp hastalıklarının izleminde (63), sol-sağ şanlı konjenital kalp hastalıklarında cerrahi zamanının belirlenmesinde (64), kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayrımında (66), kardiyak

hastalıkların ayırımında (67), kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde (68), Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı ve izleminde (69), kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen kardiyotoksisitenin izleminde (70, 71) kullanılabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Yenidoğanlarla yapılmış az sayıda çalışmada ise daha çok PDA ve ilişkili sorunların belirlenmesinde, daha az oranda ise sepsisli, hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların prognozunu belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

Sağlıklı yenidoğanlarda NT-proBNP düzeylerinin diğer yaş grupları için bildirilen değerlere göre çok yüksek olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda da doğum şekline bakılmaksızın tüm bebeklerde NT-proBNP düzeyleri 372 pg/mL ile 7231 pg/mL arasında bulunmuştur. Nir ve arkadaşlarının (83) çalışmasında ise bu değerlerin 260 ile 13,224 pg/ml arasında değiştiği bildirilmektedir. Önceki çalışmalar, düzeylerin doğumdan sonraki ilk saatler içinde artmaya başladığını ve ikinci güne kadar artış gösterip daha sonra düşmeye başladığını göstermektedir. Bizim çalışmamıza benzer ölçüm metodunun kullanıldığı, NT-proBNP düzeylerinin araştırıldığı bir derlemede yaşamın ilk 2 gününde >12.000 pg/ml, 3-11 günlerinde >6.000 pg/ml, 1 ay-1 yaşta >650 pg/ml, 1- 2 yaşta >400 pg/ml, 2- 6 yaşta >300 pg/ml ve 6-18 yaşta >160 pg/ml olarak saptanmıştır (83). Bu nedenle Nir'in çalışmasında üst sınırın bizim saptadığımız değerlere göre daha yüksek olmasının kan örneklerinin alınma zamanı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamız NT-proBNP'nin postnatal ilk saatlerdeki düzeylerini yansıtırken Nir'in çalışmasında ise belirtilen düzeyler ilk 2 gündeki değerlere yani en yüksek değerlere ulaştığı zamana karşılık gelmektedir.

Doğumdan sonra dolaşımdaki değişiklikler ve plasentanın devreden çıkması ile ventriküler volüm ve basınç yükü artar. Bu durum atriyum ve ventriküllerden ANP ve BNP salınımına yol açar. Kompartmanlar arası sıvı değişikliği ve diürez ile ilişkili fizyolojik sıvı kaybı ilk haftada hacim yükünün azalması ile ilişkilidir (82). Doğumdan sonra ilk günlerde gözlenen bu değişikliğin sebebinin postnatal adaptasyonla ilgili olduğu, bunun da doğumda mevcut olan PDA'ya bağlı sol ventriküler basınç artışının PDA'nın fizyolojik olarak kapanmasıyla normale dönmesi ve NT-proBNP düzeyinde düşüşe yol açması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yenidoğan dönemi dışında ise NT-proBNP düzeylerinde bu değişiklik gözlenmez (85, 86, 87). PDA ile ilişkisinden dolayı, duktus açıklığının daha sık olarak saptandığı prematüre bebeklerde NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek olması beklenebilir. Bunu destekler şekilde gestasyonel yaş küçüldükçe NT-proBNP düzeylerinin artmakta olduğu bildirilmektedir (103). Preterm bebeklerde ilk aylarda NT-proBNP değerlerinin term bebeklere göre daha yüksek olma sebebinin, preterm bebeklerin daha çok solunum sıkıntısına maruz kalması, ventilasyon desteği alması, hacim yüklenmesi gibi nedenlerle PDA'nın daha uzun süre açık kalabilmesi veya kapanan duktusun yeniden açılabilmesi olduğu düşünülmüştür (90). Czernik ve arkadaşlarının 67 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, hayatın 2. gününde PDA saptanan hastalardaki (n=24), BNP düzeylerinin PDA saptanmayan hastalarla (n=43) karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Hatta PDA varlığında, BNP düzeylerinde belirgin yükseklik gözlenmesi nedeniyle, klinik bulgular ve elektrokardiyografik inceleme ile tedavi kararı verilmesinde

yetersiz kalındığı durumlarda, kararı desteklemek açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (91). Bizim hastalarımızın ekokardiyografik incelemesinde hiçbir hastada duktus açıklığı saptanmamıştır. Hastalarımızın hepsinin term olması nedeniyle bu sonuç normaldir.

Yenidoğanlarda NT-proBNP düzeyini gösteren çalışmalar karşılaştırıldığında sağlıklı bebeklerde BNP ve NT-proBNP referans değerlerinin yaşa, cinsiyete, düzey belirlemede kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak değişebileceği öne sürülmüştür (85). Ancak yenidoğanlarla ilgili çalışmalarda bu faktörlerin etkisine bakılırken doğum şeklinin etkisi daha az araştırılmıştır. Doğum şekli postnatal dönemde adaptasyonu etkileyen önemli bir değişkendir. NSVY ile doğumlarda anne ve bebeğin hastanede kalış süresi daha kısa olmakta; anne sütünün gelmesi daha hızlı olmakta ve C/S ile doğuma bağlı sık olarak karşılaşılan yaş akciğer ve pulmoner maladaptasyon gibi sorunlar daha az yaşanmaktadır yani postnatal adaptasyonun daha çabuk geliştiği bilinmektedir. Doğum şekli yenidoğanın kardiyopulmoner adaptasyonunda; perinatal olayları doğrudan veya pulmoner ventilasyonu etkileyebilecek faktörlere bağlı olarak dolaylı bir şekilde etkileyebilir. Bu nedenle perinatal sürecin farklı işlediği farklı doğum şekli düzeylerdeki değişikliği açıklayabilir.

Gebelerde NT-proBNP düzeylerinin doğum öncesi ve sonrası dönemlerde araştırıldığı bir çalışmada NT-proBNP düzeyleri ile travay süresi arasında ilişki saptanmamış olup, indüksiyona gitmeyen veya travayda uzun süre kalanlarda NT-proBNP düzeylerinde doğum sonrası dönemde;

indüksiyona gitmeyenlere oranla yükseklik saptanmıştır. Ancak her iki grupta da doğum öncesi dönemde düzeyler arasında farklılık bulunamamıştır. Doğumdan önceki dönemde NT-proBNP değerlerindeki yüksekliğin ağrının çok olmasından kaynaklanabildiği düşünülmüştür. Ağrının sempatik tonusta ve diğer mediatörlerde artışa yol açtığı bilinmektedir (96). Lev-Sagie ve arkadaşları NT-proBNP'nin doğum sürecindeki referans aralığını belirlemek için yaptıkları çalışmada NT-proBNP'nin doğum öncesine göre doğum sonrası değerlerinde yaklaşık olarak iki kat artış tespit etmişlerdir. Gebelik döneminde fizyolojik olarak artan kan volümünün, NT-proBNP'nin salınımını artırdığı bunun da postpartum dönemde diürece yol açtığı böylece, doğumdan sonraki ilk bir haftalık dönemde kan volümünün doğum öncesi değerlere ulaştığı bildirilmektedir. Bu görüşü destekler şekilde Jankowski ve arkadaşlarının çalışmasında da sıçanlarda sol ventrikül BNP mRNA'sının postpartum arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar da araştırmacıların natriüretik peptitlerin gebelikle ilgili volüm değişikliklerine adaptasyonla ilişkili olduğunu düşüncelerini sağlamıştır (96). Çalışmamızda NT-proBNP düzeyleri sağlıklı term yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 6 saat içerisinde ortanca (değer aralığı) olarak NSVY ile doğanlarda 3145 (372- 7231) pg/ml, C/S ile doğanlarda ise 783 (401- 6563) pg/ml olarak bulunmuştur. NT-proBNP düzeylerinin, normal spontan vajinal yolla olan doğumlarda sezaryenle doğumlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir ($p=0.02$; $p<0,05$). Çalışmamızın aksine Fortunato ve arkadaşlarının çalışmasında; umbilikal venöz kord kanında NT-proBNP düzeylerinin elektif sezaryenle doğanlarda; vajinal yolla doğanlara ve acil sezaryenle doğanlara göre daha

yüksek olduğu bildirilirken; bu durumun doğum eylemi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Kocylowski ve arkadaşları ise acil sezaryenle doğumda vajinal doğuma göre daha yüksek değerler saptamışlardır ve yaşanan stresin fetusta NT-proBNP salınımını arttırdığını öne sürmüşlerdir (102,103 105). Her iki çalışmada da NT-proBNP düzeylerindeki değişikliklerin doğum şekline göre doğum eylemi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Normal doğum sırasında uterusdaki kontraksiyonların kardiyak fonksiyonlar üzerinde etkisi tam olarak bilinmemektedir. Doğum sırasında uterin arter ve plasental kan akımında düşüş izlenir. Bazı araştırmacılar ağrı ve strese bağlı olarak adrenalin ve noradrenalin salındığını ve uterus düz kaslarında kan akımının azaldığını bildirmektedirler (109). Ayrıca, kontraksiyonlar sırasında fetal kardiyak preloadda artış olduğu böylece doğumda azalan kan akımına bağlı olarak ortaya çıkan hipoksik stresin kompanze edilmeye çalışıldığı belirtilmiştir. Ancak fizyolojik olarak artmış olan fetal kardiyak preloadın fetal kalp üzerinde yük oluşturup oluşturmadığı henüz açık değildir ve bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Fortunato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NT-proBNP düzeylerine doğum şeklinin etkisi olmadığı ancak, Apgar skorunun etkili olduğu ve Apgar skoru düşük olanlarda daha yüksek değerler gözlemlendiği bildirilmektedir (102). Bunu destekler şekilde perinatal hipoksiye maruz kalan bebeklerde de yüksek seyrettiği gösterilmektedir. Won ve arkadaşlarının çalışmasında NT-proBNP düzeylerinin pretermelerde termlere göre ve Apgar skoru düşük

olanlarda Apgar skoru yüksek olanlara göre daha yüksek saptandığı belirtilmiştir. Gestasyonel yaş küçüldükçe NT-proBNP düzeylerinin artış göstermesinin, NT-proBNP'nin fetal kalbin matürasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Apgar skoru düşük olanlarda BNP düzeylerinin daha yüksek saptanmasının, bu olgularda aynı zamanda umbilikal kord pH'nın da düşük olması nedeniyle, intrauterin çevrede maruz kalınan stresle ilişkili olabileceği öngörülmüştür. Apgar skoru düşük olmadan, vajinal yolla doğanlarda kord pH'sının sezaryenle doğanlara göre düşük olmasına rağmen bu durumun NT-proBNP düzeylerini etkilemediği gösterilmiş, yalnızca düşük umbilikal kord pH'sının NT-proBNP düzeylerine etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (100). Ancak, Benjamin ve arkadaşlarının çalışmasında da kord kanında NT-proBNP düzeyleri ile Apgar skoru arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (98). Çalışmamızda olguların hepsinin Apgar skorlarının 7 ve üzerinde olması nedeniyle NT-proBNP düzeylerinin her iki grup arasında farklı olmasının Apgar skorları ile ilişkili olmadığı söylenebilir.

Apgar skorları farklı olmamakla birlikte, çalışmamızda NSVY ile doğan grupta AST, LDH ve CPK gibi perinatal dönemde hipoksi ve iskemi-reperfüzyona maruziyeti yansıtan biyokimyasal parametreler, C/S ile doğan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Kocylowski ve arkadaşlarının çalışmasında term olan olguların kord kanında CPK, miyoglobin, troponin ve NT-proBNP düzeylerine bakılmış ve normal yolla doğan grupta CPK düzeyleri sezaryenle doğan gruba göre daha yüksek bulunurken, NT-proBNP düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, sezaryenle olan doğumlardaki yükselişin volüm yüklenmesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir

(121).

Elektif sezaryenle doğanlarla, stres altındaki yenidoğanların venöz kord kanı karşılaştırıldığında NT-proBNP düzeylerinin stres altındakilerde 19 kat daha yüksek değerlere sahip olduğu bulunmuştur (100). Başka bir çalışmada ise doğumun son aşamalarında fetal kalp hızında anormallik saptananlarda umbilikal arter NT-proBNP düzeylerinin 2 kat arttığı gözlenmiştir.

Doğum şeklinin değişmesi ile NT-proBNP düzeylerinde farklılık gözlenmesinin sezaryen ile doğumlarda kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği de düşünülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda spinal analjezi ile sezaryen yapıldıktan sonra annenin serum BNP değerlerinde yükseklik saptandığı bildirilmiştir. Spinal analjezi etkisiyleaternal hipotansiyon veya uterusu hiperaktivitenin fetal kalpte strese neden olabileceği düşünülmüş ancak NT-proBNP düzeyleriyle uygulanan anesteziik metod arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum annedeki geçici hipotansiyon durumlarının fetal kardiovasküler sistemde etkili olmadığını düşündürmüştür (100).

İlginç bir şekilde, çalışmamızda NSVY ile doğanlarda beyaz küre sayılarının ortalaması sezaryen ile doğanlara göre yüksek bulunmuştur ($p=0.04$) ve vajinal yolla doğanlarda NT-proBNP değerleri ile beyaz küre sayıları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,6$ $p=0,000$; $p<0,05$). Rosemary ve arkadaşlarının 218 sağlıklı, term vakayı içeren çalışmasında kord kanındaki beyaz küre sayılarına doğum şeklinin etkisi araştırılmış olup NSVY ile doğanlarda C/S ile doğanlara göre daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Bu sonucun nedeni olarak her iki grupta da toplanan kord kanı volümünün C/S ile doğanlarda yüksek olduğu için böyle olduğu; esasında absolu beyaz küre sayıları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı öne sürülmüştür. Lökosit sayısındaki bu artışın term bebeklerde doğumdaki strese cevap olarak oluştuğu ve elektif sezaryenle doğanlarda gözlenmediği bildirilmiştir (107). Yine bir başka çalışmada sadece NSVY ile doğum şekli değil, acil C/S veya uzamış doğum eyleminde de lökosit sayısının elektif C/S ve kısa süren doğum eylemine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklılığın oluşmasında da metabolik ve endokrin değişikliklerin strese bağlı olarak değişiklik gösterdiği, artmış steroid ve katekolamin salınımının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir.

Benzer şekilde Gaetano ve arkadaşlarının çalışmasında doğum şeklinin beyaz küre üzerinde etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için sağlıklı term bebeklerin kord kanı ve doğumdan sonraki ilk 12 saatteki beyaz küre değerlerine bakılmış ve doğumla ilişkili stresin derecesini belirlemek amacıyla da indikatör olarak kord kortizol düzeylerine bakılmıştır. Çalışmaya alınan 203 olgunun 114'ü NSVY ile 89'u ise C/S ile doğmuştur. Çalışmanın sonucunda hem kord kanında hem de doğumdan sonraki 12 saat içinde yapılan değerlendirmede lökosit sayılarının NSVY ile doğanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğu ve immatür / total nötrofil oranlarında iki grup arasında fak olmadığı saptanmıştır. Serum kortizol düzeyleri vajinal yolla doğanlarda daha yüksek saptanırken, kortizol ile lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Doğum şekli doğumdan sonraki 12 saat içerisinde total lökosit ve nötrofil sayılarında anlamlı bir farklılığa sebep

olurken doğumdan sonraki dönemlerde bu farklılık gözlenmemektedir (108). Doğum şekli nötrofil sayısını nötrofil fonksiyonlarını lenfosit alt gruplarının dağılımını ve sitokin üretimini etkilemektedir. Kortizolün nötrofil sayısı üzerine etkisi kemik iliğinden nötrofil salınımını arttırarak ve dolaşımdan klerensini azaltarak olmaktadır.

Doğumun birinci evresinin uzaması veya normal doğumda oluşan fiziksel stres ve periyodik hipoksi C/S ile olan doğumlarda daha sık görülmekte ve bu durumun kord kanında çekirdekli hücrelerin ve nötrofillerin artışına neden olduğu bildirilmektedir. Doğum esnasındaki uzamış stres endojen sitokinlerin salınımına neden olarak hücrelerin mobilizasyonunu sağlamaktadır (endotelden marjinasyon gibi) (110, 112). Herson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doğum ağrısı olmadan C/S ile doğanlar doğum ağrısından sonra C/S ile doğanlar ve NSVY ile doğanlarda lökosit sayıları karşılaştırıldığında doğum ağrısı çekenlerde, doğum ağrısı çekmeden C/S doğanlara göre daha yüksek saptandığı ancak lökosit fonksiyonları açısından bir farklılık görülmediği saptanmıştır (111).

Çalışmamızda NSVY ile doğan gruptaki olguların ortalama ve standart sapma olarak hemoglobin değeri: $17,4 \pm 1,4$ mg/dl, hematokrit değeri: $49,6 \pm 4,6$ olarak bulunmuştur. Sezaryen ile doğan grupta ise bu değerler sırasıyla $16,3 \pm 1,4$ mg/dl ve $47,7 \pm 5,5$ 'dir ve hemoglobin değerleri NSVY ile doğan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.008$). Thilaganathan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NSVY, C/S ve acil C/S ile doğan 149 olgu araştırılmış ve acil sezaryenle doğan grupta umbilikal arter kanındaki pH'nın anlamlı olarak düşük saptandığı ve beyaz küre ve eritroblast sayısının

elektif C/S ile doğan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Acil C/S ile doğan grup ile NSVY ile doğan grup karşılaştırıldığında pH ve eritroblast sayısı açısından anlamlı farklılık gözlenmiş ancak beyaz küre açısından bu farklılık gözlenememiştir. NSVY ile doğan gruptaki eritroblast sayısının pH ile ilişkili olduğu, beyaz küre sayısının ise doğum sancısının süresiyle ilişkili olduğunu ve fetal asidemi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Çalışmaya alınan olguların hepsinin 5. dakikadaki Apgar skorları 7 ve üzerinde olup; bu çalışmada; lökositozisin fetüsün doğum ağrısına bağlı olarak gelişen strese sekonder yanıtı olduğunu ve eritroblastozisin fetal doku hipoksisini gösterdiğini bildirmişlerdir (113).

Sonuç olarak literatürdeki çalışmalarda NT-proBNP düzeylerine doğum şeklinin etkisi tartışmalı olmakla birlikte çalışmamızda NSVY ile doğanlarda NT-proBNP düzeylerinin C/S ile doğanlara göre yüksek saptanması, perinatal hipoksiyi düşündüren belirteçlerin yüksekliği yanında, BNP düzeylerinin referans değerleri içinde yer alması nedeniyle, vajinal doğumların strese yol açabileceğini ancak bu stresin fizyolojik olabileceğini desteklemektedir. Aktif doğum eylemindeki kontraksiyonlar sırasında intrauterin basınç artmakta buna bağlı olarak intervillöz perfüzyon ve plasental gaz değişimi geçici olarak bozulup kesintiye uğramakta ve muhtemelen yanıt olarak da NT-proBNP düzeyleri artış göstermektedir.

SONUÇLAR

NT-proBNP düzeylerine normal spontan vajinal yolla sezeryanla doğumun etkinliğini değerlendirmeyi amaçladığımız bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır:

- Anne yaşı ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi.
- Gebelik sayıları ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Ortalama gebelik yaşı NVSY ile doğan grupta $38,7 \pm 0,7$ hafta ve C/S ile doğan grupta $38,8 \pm 1,1$ hafta idi. Gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0,78$). Gebelik yaşı ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum çalışma grubuna pretermilerin alınmamış olmasından kaynaklanmaktadır.
- NSVY ile doğan grupta ki bebeklerin 10'u erkek (%35,7), 18'i kız (%64,3) iken; C/S ile doğan grupta ki bebeklerin 12'si erkek (%42,9), 16'sı kız (%57,1) idi. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup benzerdi ($p=0,58$). NT-proBNP düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- Doğum ağırlığı ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi.
- Birinci ve beşinci dakika Apgar skorları ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- Hemogram değerlerinde, hemotokrit, trombosit değerlerinde gruplar arası farklılık saptanmazken ($p >0,05$) hemoglobin ($p=0,008$) ve beyaz küre değerlerinde ($p=0,04$) NSVY ile doğan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. NT-proBNP düzeyleri ile beyaz küre sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptandı.
- İki grup karşılaştırıldığında hemoglobin ($p=0,008$), beyaz küre ($p=0,04$), AST ($p=0,02$), LDH ($p=0,007$), CPK ($p=0,04$), düzeyleri

NSVY grubunda daha yüksek idi ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

- NT-proBNP düzeyleri ile glukoz, üre, kreatinin, Na,K, Cl, Ca, CRP, AST, ALT, LDH, CPK, CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi.
- NT-proBNP seviyeleri, normal spontan vajinal yolla olan doğumlarda sezaryenle doğumlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma, sağlıklı term yenidoğanlarda NT-proBNP düzeylerine doğum şeklinin amaçlayan prospektif bir çalışmadır ve bu çalışma ile yenidoğanlarda NT-proBNP düzeyleri incelenirken doğum şeklinin dikkate alınması gerektiği gösteren diğer çalışmalara katkıda bulunulduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Naunyn Schmiedebergs. Morphological effects of embryonic heart extract (corhormon). Arch Exp Pathol Pharmacol. 1952; 216(4):327-30.
2. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. J Cell Biol.1964;23:151-72 .
3. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci. 1981; 28: 89-94
4. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature. 1988;332:78-81.
5. Magga J, Marttila M, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria and ventricles of vasopressin and phenlephrine-infused conscious rats. Endocryology. 1994;134:2505-15.
6. Ruskoaho H. Cardiac hormones as dignotic tools in heart failure. Endocrin Reviews. 2003; 24(3): 341-356.
7. Kimmenade V. And Januzzi The importance of amino-terminal pro-brain natriüretic peptide testing in clinical cardiology Biomarker Insights. 2006; 2: 143-155.
8. Abelardo Martinez-Rumayor, MD. Biology of the Natriuretic Peptides. Am J Cardiol 2008;101[suppl]:3A–8A.
9. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. N Engl J Med 1998;339:321- 8.
10. Michaela Kuhn. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. Basic Res Cardiol 2004;99: 76 – 82.
11. Yan W, wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 8525–9.

12. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
13. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-268.
14. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Gianness. D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
15. Curry FR. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *J Clin Invest* 2005;115:1458.
16. Brunner-La Rocca, HP, Kaye, DM, Woods, RL. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1221.
17. Hayashi M et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1820.
18. Zaid Abassia, Tony Karramb, Samer Ellahamc, Joseph Winavera, Aaron Hoffmanb. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis. *Pharmacology & Therapeutics* 2004; 102: 223– 241
19. Aldo Clerico, Michele Emdin. Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of Cardiac Natriuretic Peptides. *Clinical Chemistry*, 2004; 50: 33-50.
20. Aldo, Clerico. 2002. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40: 752–760.
21. Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked

- augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J Clin Invest* 1992; 90: 1145–1149.
22. Yandle TG (1994) Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 235: 561–576
23. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (3): S22–S28.
24. Scotland RS, Ahluwalia A., Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease *Pharmacology & Therapeutics*. 2005;105 85– 93
25. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29:707-69.
26. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
27. Kimmenade V. And Januzzi The importance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in clinical cardiology *Biomarker Insights* 2006;2 143-155.
28. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:261-268
29. Vesely D. Natriuretic peptides acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 285: 167-177
30. Zaid Abassia, Tony Karramb, Samer Ellahamc, Joseph Winavera, Aaron Hoffmanb. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 102: 223– 241,
31. Yandle T: Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135:561- 576.
32. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai*

- 2003; 86: Suppl 1: S- 46-51.
33. Vesely D. Natriuretic peptides acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285: 167- 177.
 34. Omland T, Persson A, O'Brien R, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro- B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913.
 35. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The Influence of age, sex and other variables on the plasma level of N- terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745- 51.
 36. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129- 136.
 37. Hama H, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558- 64.
 38. Daniels LB, Maisel SA Natriuretic Peptides. *JACC* 2007;50:2357-68.
 39. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci* 2005;108:23-36.
 40. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* . 1999; 59: 132-142
 41. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349- 1353.
 42. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and longterm mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2913- 18.
 43. Christian Hall, MD, PhD. NT-Probnp: The Mechanism Behind The Marker. *Journal Of Cardiac Failure* 2005; Vol. 11 No. 5 Suppl.
 44. Christian Hall. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP.

- The European Journal of Heart Failure 6 (2004) 257–260.
45. Johannes Mair. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? Clin Chem Lab Med 2008;46(11):1507–1514 _ 2008 by Walter de Gruyter.
 46. Heublein DM, Huntley BK, Boerringer G, Cataliotti A, Sandberg SM, Redfield MM, et al. Immunoreactivity and cyclic guanosine monophosphate actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. Hypertension 2007;49:1114– 9.
 47. Jens Peter Goetze, et al. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression The FASEB Journal express article September 22, 2004.
 48. Abelardo Martinez-Rumayor, MD, et all. Biology of the Natriuretic Peptides The American Journal of Cardiology (www.AJConline.org) Vol 101 (3A) February 4, 2008
 49. Martin H. Kroll. The clearance of BNP modeled using the NT-proBNP–BNP relationship. BioSystems 88 (2007) 147–155.
 50. Geoffrey E. Woodard. Recent advances in natriuretic peptide research. J. Cell. Mol. Med. Vol 11, No 6, 2007 pp. 1263- 1271
 51. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A. Biological variation of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. Clin Chem 2003; 49:1554-1555.
 52. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. Basic Res Cardiol 2004; 99:90- 93.
 53. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H The role of natriuretic peptides in cardioprotection. Cardiovascular Research 2006; 69: 318 – 328
 54. Michaela Kuhn Molecular physiology of natriuretic peptide Signalling. Basic Res Cardiol 99: 76 – 82 (2004).
 55. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. Prog Cardiovasc Diseases 2002;44: 293- 321
 56. Giuliani I, Rieunier F, Larue C, Delagneay JF, Granier C, Pau B, et al. Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood. Clin Chem, 2006; 52: 1054- 61

57. Ellis R. Levin, David G. Gardner, Willis K. Samson. Natriuretic Peptides. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339(5): 321-328
58. James L. Januzzi, Jr. MD et al The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study, *American Journal of Cardiology*. 2005; 95: 948–954.
59. Gershwin K. Davis, Fiona Bamforth, Amrita Sarpal, Frank Dicke, Yacov Rabi, Martha E. Lyon. B-type natriuretic peptide in pediatrics, *Clinical Biochemistry*, 2006; 39: 600- 605.
60. Sagnella GA Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease *Clinical Science* 1998;95:519- 529.
61. Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110:e76.
62. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 87- 90.
63. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57(4): 191- 7.
64. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003; 45(3): 249- 54.
65. Cowley CG. Bradley JD. B-Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004;25:336- 340.
66. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-Type Natriuretic Peptide in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Pediatric Patients with Respiratory Distress. *Pediatr Cardiol* 2004;25:341- 346.
67. Hammerer-Lercher A, Geiger R, Mair J. Utility of N-terminal pro-Btype natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac

- diseases in young pediatric patients. *Clin Chem.* 2006; 52: 1415- 9.
68. Lan Y, Chang R. B-type natriuretic peptide in children after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:358-363.
69. Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2000; 42: 241- 8.
70. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A. et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines *International Journal of Cardiology* 2006;108: 212-5.
71. Soker M, Kervancioğlu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J.* 2005 Aug;26(8):1197- 202.
72. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A. Biological variation of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003 ;49:1554-1555.
73. McCullough PA et al: B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106:416-422.
74. Lee, TH, Boucher, CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1840
75. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism, *Circulation* 2003; 107: 2545- 7.
76. Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 305- 11.
77. 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

78. Schultz M et al. N-terminal- pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60(1): 54- 9
79. Hunt, PJ, Richards, AM, Nicholls, M.G, Doughty, R.N.& Espiner, E. A Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide(NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clinical Endocrinology*.1997; 47, 287- 296
80. Cataliotti A et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with endstage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1111.
81. McCullough PA et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571
82. Koch, H Singer Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89: 875–878
83. Amiram Nir Æ Angelika Lindinger et.all.NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children: Reference Values Based on Combined Data from Four Studies *Pediatr Cardiol* (2009) 30:3–8
84. Mir TS, Flato M, Falkenberg J et al (2006) Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol* 27: 73–77
85. Albers S, Mir TS, Haddad M, Laër S (2006) N-terminal pro Brain natriuretic peptide: evaluation of pediatric reference values including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med*. 44: 80–85
86. Rauh M, Koch A (2003) Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in control population of infants and children. *Clin Chem* 49: 1563–1564
87. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T et al (2005) Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in

- healthy neonates and children. *Z Kardiol* 94: 399–404
88. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z et al (2004) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: Elevated levels at birth and in heart diseases. *Acta Paediatr* 93: 603–607
89. Nir et al. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail.* 2005 Jun;11(5 Suppl): S76-80
90. Ralph L. da Graca et al. Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics* 2006;117:2183- 2189.
91. Czernik C et al. B-type Natriuretic Peptide to predict Ductus Intervention in infants < 28 Weeks. *Pediatr Res* 2008;64(3);286- 90.
92. Falkensammer CB, Heinle JS, Chang AC. Serial plasma BNP levels in assessing inadequate left ventricular decompression on ECMO. *Pediatr Cardiol* (2008) 29: 808- 11.
93. Afif El-Khuffash and Eleanor J Molloy. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007;92;F320-F324
94. Mir Thomas S, Plasma Concentrations of Aminoterminal Pro Atrial Natriuretic Peptide and Aminoterminal Pro Brain Natriuretic Peptide in Healthy Neonates: Marked and Rapid Increase After Birth *Pediatrics* Vol. 112 No. 4 October 2003.
95. Hammerer-Lercher A, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations are markedly higher in the umbilical cord blood of newborns than in their mothers. *Clin Chem.* 2005 May;51(5):913- 5.
96. Ahinoam Lev-Sagie. Plasma Concentrations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Pregnant Women near Labor and during Early Puerperium *Clinical Chemistry* 51, No. 10, 2005.
97. Bakker et. All. Referans Values for N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Umbilical Cord Blood. *Clinical Chemistry* 50, No. 12 2004, page. 2465
98. Bar-Oz B. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem.* 2005 May;51(5):926-7.

99. Martin Christopher Johns, MD,* and Carol Stephenson, MT(ASCP)SBB. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Neonatal and Pediatric Patients *Am J Cardiol* 2008; 101[suppl]:76A–81A.
100. Won Joon Seong, Douk Hun Yoon et al. Umbilical cord blood amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels according to the mode of delivery. *Arch Gynecol Obstet* (2010) 281:907–912
101. Jefferies JL, Denfield SW, Price JF et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol* 2006;27:402- 7.
102. Taro Kanbe, Yasuki Maeno et al. Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress. *Foundation Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica* 2009 98, pp. 1421–1425.
103. Fortunato G, Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7):834- 6.
104. Franz MB, NT-proBNP is increased in healthy pregnancies compared to non-pregnant controls. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2):234- 7
105. Waltraut M. Merz Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in fetal circulation between 20 and 34 weeks of gestation. *Clinical Biochemistry* 43 (2010) 519–521.
106. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, The puerperium. Ed. Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*, 21st ed. New York: McGraw-Hill, 2001:403–22.
107. Rosemary et al. influence of mode of birth collection on WBC yield of umbilical cord blood units. *Transfusion* 2002; 42:210- 215.
108. Gaetano Chirico et. Al. Leukocyte Counts in Relation to the Method of Delivery during the First Five Days of Life *Biol Neonate* 1999;75:294– 299.
109. Fatma Inanc Relationship between Oxidative Stress in Cord Blood and Route of Delivery *Fetal Diagn Ther* 2005;20:450– 453.

110. Frans T.H. Lim, Association of stress during delivery with increased numbers of nucleated cells and hematopoietic progenitor cells in umbilical cord blood(Am J Obstet Gynecol 2000;183:1144- 51.
111. Herson et all.Effect of labor and delivery on neonatal polymorphonuclear leukocyte number and functionAm J Perinatol. 1992 Jul;9(4):285-8.
112. Hasan R, Inoue S, Banerjee A. Higher white blood cell counts and band forms in newborns delivered vaginally compared with those delivered by cesarean section. Am J Clin Pathol. 1993 Aug;100(2):116- 8.
113. B Thilaganathan et all. Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterin hypoxia.Arch Dis Child 1994; 70:F192-F194.
114. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, ve ark. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin- 6 and sepsisassociated left ventricular dysfunction. Intensive Care Med 2003; 29:1696- 1702.
115. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, ve ark. The confounding effects of age, gender, serumcreatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31: 2611-2618.
116. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P. ve ark. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. Crit Care Med 2005; 33:1001-1007.
117. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-Terminal ProBNP by hemodialysis. Clin Chem 2004; 50:1071-1074.
118. McLean AS, Poh G, Huang SJ. The effects of acute fluid loading on plasma B-type natriuretic peptide levels in a septic shock patient. Anaesth Intensive Care 2005; 33:528- 530.
119. Lin LX, Mao QH, Zhang ZL, An CX, Kang XG. Plazma levels of N-Terminal Pro, Brain Natriuretic Peptide and Glycogen

Phosphorylase Isoenzyme BB in neonates with asphyxia complicated by myocardial injury. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010 Apr; 12 (4): 252- 5.

120. Jens Peter Goetze, Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression *The FASEB Journal* express article 10.1096/ fj.03-133 fje. Published online September 22, 2004.
121. Kocylowski. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.2009 273- 275.

EKLER

EK 1: YENİDOĞAN DEĞERLENDİRME FORMU

Anne ile ilgili bilgiler

Annenin adı soyadı:

Doğum tarihi ve saati:

Doğum şekli: NSVY - CS

Anne yaşı:

Gebelik sayısı:

Dosya no:

Tlf:

Annenin hastalıkları ve ilaç kullanımı

Kr Hipertan:.....(kull. ilaç)

Preekl/Ekl:.....

Tip II DM/Gest DM:.....(yıl)

TİP I DM:.....

İYE: kez (.....gb hf)

İlaç kullanımı:.....(adı)

Sigara:.....adet/gün

ALKOL:.....

EMR:.....(saat)

Akıntı/Vaj. bakt (etken):.....

Korioamnionit:.....

Diğer enfeksiyon:.....

Hipotiroidi :.....

Konjenital kalp hastalığı:.....

Herhangi bir hastalık:.....

Fetal distress fetal aritmi:.....

Antenatal * steroid alımı *ritodrin ve /veya Mg SO4 alımı

Oligohidroamnios polihidroamnios

EK 2: Olgu gruplarının dökümü

OLGU	ANNE YAŞI	DOĞUM ŞEKLİ	GESTASYONEL YAŞI (HAFTA)	CİNSİYET	DOĞUM AĞIRLIĞI (GR)	APGAR 1	APGAR 5	AST (u/l)	ALT (u/l)	LDH	CPK (u/l)	CKMB (u/l)	CRP (MG/DL)	NTPROBNP (PG/ML)	HB	HCT	WBC
1	23	NSVY	38	E	3.600	09	10	35	46	628	702	88	0	759	18	54	14.500
2	28	NSVY	39	K	3.800	09	10	18	66	710	1.410	93	0	1.052	19	53	19.500
3	26	NSVY	38	E	3.200	09	10	36	10	345	265	36	0	2.179	16	46	13.700
4	20	NSVY	38	E	2.800	08	09	46	18	360	284	50	0	3.938	18	49	19.200
5	19	NSVY	39	K	3.600	09	10	14	69	645	711	34	0,01	3.692	17	43	25.600
6	26	NSVY	38	E	3.200	09	10	73	19	750	1.143	199	0	1.025	16	47	17.000
7	25	NSVY	38	K	3.500	09	10	56	89	564	865	87	0,01	3.550	19	58	23.000
8	23	NSVY	38	K	4.000	09	10	79	18	648	710	94	0,01	4.704	18	51	22.300
9	39	NSVY	40	K	4.000	07	08	361	22	340	825	353	0,00	3.669	16	49	16.300
10	25	NSVY	39	K	3.800	09	10	40	13	305	252	103	0	397	18	57	14.100
11	23	NSVY	39	E	3.200	09	10	48	75	240	326	50	0	3.865	18	57	26.400
12	25	NSVY	38	K	3.600	09	10	118	42	830	737	80	0	2.740	17	49	22.300
13	25	NSVY	39	E	3.700	08	10	53	10	525	362	31	0	2.389	13	38	19.000
14	24	NSVY	39	E	4.000	08	10	72	19	650	423	50	0,05	3.821	17	49	23.000
15	18	NSVY	39	K	3.200	09	10	99	22	926	1.087	61	0	1.794	18	50	18.600
16	21	NSVY	38	K	3.000	08	10	28	07	526	490	72	0	372	18	54	14.300
17	25	NSVY	40	E	4.000	08	10	59	20	788	476	32	0,02	3.750	16	49	19.800
18	23	NSVY	39	E	3.500	08	10	106	33	872	1.161	98	0	497	17	48	10.600

EK 2 (DEVAM)

OLGU	ANNE YAŞI	DOĞUM ŞEKLİ	GESTASYONEL YAŞI (HAFTA)	CİNSİYET	DOĞUM AĞIRLIĞI (GR)	APGAR 1	APGAR 5	AST (u/l)	ALT (u/l)	LDH	CPK (u/l)	CKMB (u/l)	CRP (MG/DL)	NTPROBNP (PG/ML)	HB	HCT	WBC
19	19	NSVY	38	K	3.700	08	10	108	28	744	795	106	0	1.420	16	42	11.110
20	23	NSVY	39	K	3.400	09	10	42	16	486	302	34	0	1.782	20	52	22.400
21	28	NSVY	39	K	3.300	07	10	58	17	536	623	168	0	821	16	44	14.600
22	37	NSVY	39	K	3.150	09	10	65	38	681	398	112	0,01	426	19	52	18.000
23	23	NSVY	38	K	3.500	09	10	57	21	640	228	145	0,01	5.804	18	51	21.600
24	18	NSVY	39	K	3.500	08	10	36	47	210	148	200	0,01	7.231	19	53	19.300
25	24	NSVY	38	K	2.800	09	10	46	75	674	397	236	0	4.427	18	50	16.550
26	30	NSVY	39	K	3.600	09	10	28	36	453	210	78	0	6.863	17	49	31.000
27	23	NSVY	40	E	4.000	09	10	45	32	325	116	186	0	3.906	19	52	17.500
28	33	NSVY	39	K	3.900	09	10	57	11	622	1.358	50	0,02	4.660	16	45	21.800
29	32	C/S	40	K	4000	06	09	52	18	552	1.288	76	0	545	18	50	15.000
30	29	C/S	39	K	3.520	09	10	60	22	448	795	62	0	459	18	50	14.500
31	24	C/S	40	K	3.300	09	10	10	20	310	40	25	0	5.182	16	48	24.800
32	21	C/S	38	E	2.770	08	09	11	41	472	527	58	0	803	17	48	9.900
33	23	C/S	38	E	3.280	09	10	30	08	335	419	45	0	583	16	48	13.200
34	33	C/S	39	K	3.800	08	10	29	07	470	346	57	0	426	17	51	33.200
35	23	C/S	40	K	3.870	09	10	127	45	757	518	25	0,01	6.563	17	49	16.200
36	42	C/S	39	K	3.380	05	10	40	30	321	40	30	0	781	15	45	18.000

EK 2 (DEVAM)

OLGU	ANNE YAŞI	DOĞUM ŞEKLİ	GESTASYONEL YAŞI (HAFTA)	CİNSİYET	DOĞUM AĞIRLIĞI (GR)	APGAR 1	APGAR 5	AST (u/l)	ALT (u/l)	LDH	CPK (u/l)	CKMB (u/l)	CRP (MG/DL)	NTPROBNP (PG/ML)	HB	HCT	WBC
37	18	C/S	39	E	3.450	08	10	39	13	245	340	48	0	1.478	16	42	16.700
38	21	C/S	40	K	3.360	05	09	25	18	312	125	98	0	800	19	54	23.600
39	36	C/S	37	E	2.550	07	09	45	60	240	60	98	0	2.389	18	54	29.800
40	21	C/S	41	K	3.900	08	10	45	60	240	60	98	0	1.095	18	54	29.800
41	23	C/S	39	K	2.900	08	10	50	70	330	240	39	0	448	17	56	20.100
42	28	C/S	38	E	2.950	09	10	30	50	278	450	178	0	2.931	16	53	18.000
43	32	C/S	38	E	2.700	09	10	25	47	219	122	84	0,01	1.604	17	49	11.800
44	18	C/S	40	K	3.100	09	10	44	50	250	168	74	0,01	557	18	59	29.000
45	31	C/S	39	E	3.600	09	10	35	13	402	237	68	0	401	18	52	19.800
46	23	C/S	38	E	2.560	08	10	56	45	340	275	442	0,01	750	14	38	8.500
47	23	C/S	38	K	2.650	09	10	48	52	420	479	350	0,01	650	14	38	5.700
48	24	C/S	39	K	3.000	09	10	08	65	501	1.438	73	0,01	590	15	44	18.100
49	40	C/S	38	E	3.960	08	10	29	22	331	248	101	0,01	1.218	14	40	12.900
50	29	C/S	41	E	4.060	09	10	19	25	523	349	199	0,01	687	17	46	22.000
51	28	C/S	39	K	3.750	08	10	95	32	864	326	43	0,02	569	16	48	25.000
52	35	C/S	38	E	3.600	09	10	37	10	507	443	48	0,01	785	15	47	14.100
53	35	C/S	37	K	3.000	08	10	24	08	371	406	09	0	905	15	41	19.100
54	22	C/S	39	K	3.500	08	10	20	19	386	333	41	0	550	16	48	11.600

55	26	C/S	38	E	3.240	08	10	77	24	811	565	26	0,06	1.883	14	38	21.800
56	19	C/S	37	K	2.750	08	10	230	80	1.000	680	55	0,03	2.089	16	48	9.500

(E: Erkek, K: Kız, NSVY: Normal spontan vajinal yol, C/S: Sezaryen)