

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE PREOPERATİF NT-PROBNP
DÜZEYİ İLE POSTOPERATİF İNOTROP KULLANIM İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇETİN TEKİN

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. MUSTAFA CERRAHOĞLU

MANİSA, 2005

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	
1. Kalp yetmezliği	3
2. Kardiyopulmoner bypassta organ ve sistem değişikleri	6
3. Natriüretik peptidler	10
4. İnotropik ilaçlar ve sistemler	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM	28
IV. BULGULAR	30
V. TARTIŞMA	35
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
VII. ÖZET	44
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	45
IX. KAYNAKLAR	46

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük katkı ve emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Hayrettin ŞİRİN başta olmak üzere, tezimin hazırlanmasında bana rehberlik eden tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa CERRAHOĞLU'na, çok değerli hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. İhsan İŞKESEN'e ve sayın Yrd. Doç. Dr. Osman SARIBÜLBÜL'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım, dostluklarından ve aynı ekipte olmaktan memnun kaldığım araştırma görevlisi arkadaşlarımdan hepsine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi, bu dönemde de her zaman yanımda olan, esirgemediği yardımlarından dolayı eşim Selcen TEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çetin TEKİN

Manisa, 2005

I. GİRİŞ

Kalp yetmezliği, kalbin pompalama fonksiyonunda yetmezlik sonrası oluşan ve dokuların yetersiz perfüzyonu ile sonuçlanan patofizyolojik bir süreç olarak tanımlanabilir. Kalp yetmezliğine, miyokardın sistolik veya diyastolik disfonksiyonu yolaçabilir. Sistolik disfonksiyon daha sık görölmektedir ⁽¹⁾.

Gelişmiş batı ölkelerinde bütün ölümlerin yaklaşık %50'si kardiyovasköler hastalıklar nedeniyle olduğu ve tüm dünyada, onbeş milyon kişide, kalp yetmezliği tespit edildiği düşünölrse; kalp yetmezliği önemli bir sağlık sorunudur ⁽²⁾.

Kalp yetmezliğinin birçok nedeni vardır. Bunlar arasında en sık rastlanan koroner arter hastalığıdır. Sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %50-70'inde koroner arter hastalığı saptanmıştır ⁽³⁾. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütölen TEKHARF çalışmasının verilerine göre Türkiye'de iki milyon kişide koroner arter hastalığı saptanmıştır. Bu rakamın 5 yıl sonra 3,5 milyona çıkması beklenmektedir ⁽⁴⁾.

Son yıllarda, medikal tedavide yeni ilaçların kullanılmaya başlanması, koroner anjiyoplasti ve stent yöntemlerinin uygulanma sıklığının artması, koroner kalp ameliyatlarının daha yaşlı ve daha geç dönemdeki hastalara yapılması sonucunu doğurmuştur. Bu da kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkmış olan hastalarda, cerrahi riski ve mortalite oranını arttırmaktadır. Hastanın ameliyat öncesi riskinin belirlenmesi de bu nedenle önem kazanmaktadır.

Günümüzde, “brain natriuretic peptide” (BNP) ve bunun aminoterminal kısmı (NT-proBNP), sol ventrikül fonksiyonunu ve prognozu göstermede çok değerli olmaya başlamıştır ^(5, 6). BNP ve NT-proBNP, daha çok, sol ventrikül duvar gerilimindeki artıştan dolayı salgılanmaktadır ⁽⁷⁾. Natriüretik peptidlerin salgılanmasındaki bu artış, sol ventrikül duvar gerilimi ve dolma basıncı ile yakın ilişkidir. Bunun sonucu olarak, kalp yetmezliğinde, natriüretik peptidlerin konsantrasyonu kanda artmaktadır ⁽⁸⁾.

Kalp ameliyatlarından sonraki erken dönemde gelişebilecek kalp yetmezliğinin tedavisinde, dopamin, dobutamin gibi inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek kalp yetmezliğinin ciddiyeti ve inotrop gereksinimi preoperatif bakılabilen plazma BNP düzeyi ile saptanabilir ⁽⁹⁾. Bu çalışmada, koroner bypass uygulanan olgulardaki ameliyat öncesi dönemde NT-proBNP düzeyi ile ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkan inotropik ajan gereksinimi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliği oldukça yaygın olan bir klinik sendromdur ⁽¹⁰⁾. Yapılan çalışmalarda 2–3 milyon Amerikalının kalp yetmezliği tanısı aldığı bildirilmiştir ⁽¹¹⁾. Tüm dünyada 15 milyon kişide kalp yetmezliği olduğu bilinmektedir ⁽²⁾. Asemptomatik veya tanınmamış ventriküler disfonksiyonun prevalansı ve insidansı bilinmemekle birlikte anlamlı derecede fazla olduğu tahmin edilmektedir ^(12, 13). Asemptomatik kalp yetmezliğinin tüm kalp yetmezliği olgu sayısına yaklaştığı bildirilmektedir ⁽¹⁴⁾. Kalp yetmezliği prevalansı ellili yaşlarda %1 oranındadır. Seksenli yaşlara doğru prevalansı %10'a çıkmaktadır. İnsidansı yaş ile orantılı olarak, ikiye katlanarak artmaktadır. Kalp yetmezliği her yıl 900.000 kişinin hastaneye yatmasına neden olmaktadır ⁽¹⁰⁾. Kalp yetmezliğinde mortalite, yapılan çalışmalara göre farklılık gösterse de; iki yıllık mortalite oranı %70'e kadar çıkabilmektedir ^(15, 16). Son yıllarda yeni tanı ve tedavi yöntemleri ile bu oran azalmaktadır ⁽¹⁷⁾. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen; hala kalp yetmezliği önemli bir sağlık sorunudur.

Kalp yetmezliği yapan sebepler çok geniş bir yelpazededir. Perikard hastalıkları, kapak hastalıkları, konjenital hastalıklar, kalp tümörleri, travma, kalp ritim bozuklukları ve miyokardial hücrelerde zararlanma kalp yetmezliğine sebep olur. Miyokardiyal hücre zararlanmasına iskemi ve enfarktüs, kardiyomiyopatiler, infiltratif miyokard hastalıkları ve miyokardial enflamasyon sebep olur ⁽¹⁸⁾. Koroner arter hastalığında en sık kalp yetmezliği yapan nedendir. Son yapılan çalışmalarda sistolik disfonksiyon olan hastaların yaklaşık %50 - 70'inde anlamlı koroner arter hastalığı saptanmıştır ⁽³⁾.

Kalp yetmezliği, kardiyak disfonksiyonun neden olduğu ve dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada yetersizlik ile sonuçlanan veya sadece

artmış doluş basıncı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. Bu süreç kompensatuvar mekanizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kalpte Frank-Starling mekanizmasına göre, preload arttığında, kardiyak performansı devam ettirmek için, miyokardiyal aktivasyonda artış olur. Katekolamin salınımı da miyokardiyal aktivasyonu artırır. Kalp hızında ve kontraktilitede artış olur. Anjiyotensin salınımı ile sistemik vasküler rezistans artar. Aldosteron seviyesindeki artış su ve tuz retansiyonu yaparak, kan volümünü artırır ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Başlangıçta, bu kompensatuvar değişiklikler normal olarak kalbin pompa fonksiyonunu devam ettirmesini sağlar. Zamanla miyokardiyal hipertrofi ve kalp boşluklarında dilatasyon gelişir. Efor sarfettiren işlerde miyokardiyal kontraksiyonlarda bozulma görülür. Kalp performansında depresyon ortaya çıkar. Arteriyel tonus artışı ventrikül ejeksiyonunu sınırlar, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp debisi düşer. Sonuçta kalp yetmezliği gelişir. Bu kompensatuvar mekanizmalardaki yetmezlik, kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur ⁽²²⁾. Çarpıntı, egzersiz dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, ödem, aritmiler, serebral ve periferik emboliler görülür. Hastaların fizik muayenesinde, kardiyak kaşeksi, asit, ödem, taşipne tespit edilebilir. Hasta ortopneik pozisyonudadır. Boyun ven dolgunluğu görülebilir. Kardiyak oskültasyonda S₃ gallop duyulabilir. Kalp taşikardik olabilir. Batın muayenesinde hepatojugüler reflü görülebilir. Bu bulguların hiçbiri kalp yetmezliğine spesifik değildir; ancak kalp yetmezliği yönünde tanısal girişim yapmayı gerektirir ⁽²³⁾.

Kalp yetmezliği tanısında EKG, özellikle koroner arter hastalığı varlığında önemlidir. EKG'de akut veya eski miyokard enfarktüsüne ait bulgular, yeni iskemi bulguları, dal bloğu aritmiler tespit edilebilir ⁽²⁴⁻²⁹⁾. Teleradyografide kalp boyutları değerlendirilebilir. Plevral effüzyon ve akciğerdeki konjesyona ait bulgular görülebilir ⁽³⁰⁾. Kalp yetmezliğinin tanısında, nedenin ortaya çıkarılmasında, eşlik eden durumların saptanmasında, tedavinin izlenmesinde ve prognozun belirlenmesinde ekokardiyografi çok yarar sağlar.

Ekokardiyografik olarak;

- Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar

- Ventrikül duvar hareket anormallikleri
- Hipertrofiler ve kalp boşlukları
- Kapak anormallikleri
- Pulmoner arter basıncı
- Konjenital veya sonradan oluşan defektler
- Perikardiyal efüzyon
- Kalp boşlukları içinde yer kaplayan oluşumlar

değerlendirilebilir ⁽³¹⁻³³⁾.

Kalp yetmezliğinde, kalp boşlukları genişlemektedir. Bu genişleme birtakım hormonların kana salınmasına neden olmaktadır. Bu hormonlar natriüretik peptidlerdir ⁽³⁴⁾. Natriüretik peptidlerin kalp yetmezliği tanısında kullanılabileceğine yönelik çok sayıda çalışma vardır ^(35, 36). Natriüretik peptidlerden özellikle NT-proBNP, kalp yetmezliğinde spesifik bir marker olarak kabul edilmektedir ⁽³⁷⁾. NT-proBNP düzeyinin yaklaşık olarak 200 pg/ml'nin üstüne çıktığı durumlarda, kalp yetmezliği belirtileri de varsa, kalp yetmezliği tanısı konabilir ⁽³⁸⁾.

Kalp yetmezliği koroner arter hastalıklarında oldukça sık görülebilmektedir ⁽³⁾. Son zamanlarda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, koroner kalp hastalıklarının medikal veya invaziv yöntemler ile tedavi edilmesini arttırmıştır. Koroner bypass cerrahisi daha ciddi semptomları olan, daha ciddi koroner arter darlığı olan ve medikal tedaviden fayda görmeyen hastalara yapılı hale gelmiştir. Bu da hastaların daha geç yaşlarda koroner bypass ameliyatı olmalarına neden olmuştur. İlerleyen yaş ile kalp yetmezliği riski de arttığından, koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda kalp yetmezliği görülme oranında da artış olmuştur ^(39, 40). Kalp yetmezliği olup da koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif dönemde mortalite de artmaktadır ^(40, 41). Postoperatif dönemde kalp yetmezliğinin tanınması ve doğru tedavi edilmesi önemlidir. Hastalara takılan pulmoner arter kateteri ile kardiyak output ve kardiyak indeks ölçülebilmekte ve kolaylıkla kardiyak yetmezlik durumu görülebilmektedir. İyi bir hemodinami için kardiyak indeksi 2,5

lt/dk/m²'nin üstünde, pulmoner kapiller wedge basıncını 20 mmHg'nin altında, kalp hızını 100/dk'ın altında tutmak gerekir.

Koroner bypass cerrahisinden sonra 6–8 saat kadar miyokardiyal fonksiyonlarda bozukluk görülür. Bu fonksiyon bozukluğuna iskemi-perfüzyon zararlanmasının neden olduğu düşünülmektedir ⁽⁴²⁾. İskemi-reperfüzyon zararlanmasına göre, stunning adı verilen, iskemik olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanması ile hücre ölümü olmaksızın miyokardiyal disfonksiyon ortaya çıkar. 24 saate kadar stunning devam edebilir ⁽⁴²⁾. Bu süre içinde hemodinamiği korumak için inotropik destek gerekebilmektedir. Eğer operasyondan önce ciddi derecede kalp yetmezliği mevcutsa, operasyondan sonra, kalp yetmezliğinde görülen kompensatuvar mekanizmalar devreye girer. Kap hızı, kontraktilite, venöz tonus, afterload ve preload artar. Bunların sonucunda miyokardın oksijen gereksinimi artar. Stunning durumundaki kalpte bu değişiklikler meydana gelirse dramatik bir tablo ortaya çıkar ^(43, 44). Sonucunda kalp yetmezliği gelişir ve mortalitenin artmasına neden olur. Operasyondan önce kalp yetmezliğinin tanınması ve operasyondan sonra uygun tedavi yapılması mortaliteyi azaltma açısından önemlidir.

2. KARDİYOPULMONER BYPASS'TA ORGAN VE SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ

A. KALP

Koroner kalp hastalığı nedeniyle mevcut miyokard hasarlarına, koroner bypass operasyonu sırasında uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB) ilave katkılarda bulunabilir. KPB etkisi ile miyokarda ödem görülebilmektedir. KPB süresinin uzun olması, ventriküler fibrilasyon, ventrikülün aşırı gerilmesi, plazma onkotik basınçta azalma, yüksek koroner basıncı gibi birçok etken miyokardiyal ödeme sebep olabilmektedir. KPB sırasında, vücudun korunma mekanizması olarak birçok madde salgılanmaktadır. Bu maddelerden endotelin-1'in koroner vazokonstriksiyon etkisi vardır. Salgılanan C_{3a}'nın negatif inotrop ve güçlü nötrofil kemotaktik etkisi vardır ⁽⁴⁵⁾. KPB'dan çıkışta, reperfüzyon sırasında, nötrofiller aktive olarak MAC-1 adezyon reseptörleri

vasıtasıyla kardiyak miyozitlere ve endotel hücrelerine yapışmaktadır. Bunun sonucunda kardiyak ödem ve fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Kardiyak fonksiyon bozukluğunu tarif etmek amacı ile genelde “hibernasyon” ve “stunning” terimleri kullanılmaktadır. Hibernasyon, uzun süreli azalmış kan akımına bağlı istirahatte oluşan sol ventrikül fonksiyon bozukluğudur ⁽⁴⁶⁾. Eğer hiberne miyokardın oksijen sunum-gereksinim dengesi sağlanabilirse, kardiyak disfonksiyon geri dönüşlü olabilmektedir ⁽⁴⁷⁾. Stunning, iskemi olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanmasından sonra hücre ölümü olmaksızın miyokard disfonksiyonu olmasıdır ^(48, 49).

Stunning nedenleri olarak

- 1- Serbest oksijen radikallerinin salınımı,
- 2- Sarkoplazmik retikulum disfonksiyonu,
- 3- Mitokondrilerde yetersiz enerji üretimi,
- 4- Kalsiyum artışı,
- 5- Ekstrasellüler kollajen matriks hasarı,

söz konusudur. Günümüzde kan tetkiki ile laboratuvar şartlarında kardiyak disfonksiyonu göstermek amacı ile CPK, CPK-MB, Troponin-I ve Troponin-T gibi kardiyak enzim yükselmeleri takip edilmektedir. Son zamanlarda ise, ölçülebilmesi kolaylaşan NT-proBNP ölçümü de kullanılmaya başlanmıştır ve kardiyak disfonksiyonu göstermede oldukça başarılı olduğuna dair yayınlar vardır ^(35, 36).

B. AKCİĞER

Günümüzde KPB sonrası gelişen akciğer komplikasyonlarından ölüm oranının %1'e kadar düştüğü yayınlarda bildirilmektedir ⁽⁵⁰⁾. Yine de KPB' dan en çok etkilenen organın akciğer olduğu söylenmektedir. KPB'ın akciğerlere yaptığı etki hemorajik şok veya endotoksemiye benzetilmektedir. Bu yüzden bu akciğerlere “şok akciğeri” denmektedir ^(51, 52). Özellikle KPB süresi 150 dakikayı geçtiği zaman akciğer hasarı belirginleşmektedir ^(53, 54). Akciğer hasarı, interstisiyel ve intraalveolar ödem, hemoraji, vasküler konjesyon, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum hasarı ve tip I-II pnömosit vakuolasyonu şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

KPB'ın meydana getirdiği akciğer hasarı mikroatelektaziden akut respiratuvar distress sendromuna (*ARDS*) kadar geniş bir yelpazededir. *ARDS* görülme sıklığı %1'in altında olmasına karşın, yol açtığı ölüm oranı %50 civarında görülebilmektedir^(54, 55). KPB ile interstisiyel kompartman hacmi %18–33 oranında artmaktadır. Ayrıca KPB ile hava yolu direnci ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti %20–25 artarken, göğüs duvarı total statik kompliyansı %10 düşmektedir⁽⁵⁶⁾. Bütün bu etkenler akciğer hasarına yol açmaktadır. Akciğer hasarına bağlı klinik bulgular en sık postoperatif 24. saatte görülmekle birlikte bu süre daha da uzayabilmektedir.

Akciğer hasarında günümüzde kabul gören patoloji iki yönde incelenmektedir. Bunlardan birincisi kanın ekstrakorporeal dolaşıma maruz kalması ile oluşan, humoral ve sellüler mediatör salınımı sonucu oluşan, sistemik inflamatuvar yanıttır. Bu yanıtla koagülasyon, kallikrein, fibrinolitik ve kompleman sistemi aktive olmaktadır. Sellüler yanıtta lökosit ve trombositler önemli rol oynamaktadır. Nötrofillerden salgılanan proteolitik enzim, pulmoner makrofaj ve monositlerden salgılanan proinflamatuvar sitokinler ile trombositlerdeki adezyon bozuklukları doku hasarında rol oynamaktadır. Ayrıca ortaya çıkan vazoaktif maddelerin de etkisiyle kapiller permeabilite artmakta, pulmoner ödem ve hipertansiyon gelişmektedir. İkinci patoloji ise akciğerlerin hipotermik kan ile korunamaması ve serbest oksijen radikalleri, lökotrien ve elastaz gibi toksik ajanlarla oluşan reperfüzyon hasarıdır.

Özetle KPB' ın akciğerlerde meydana getirdiği zararlı değişiklikler;

- 1- Bozulmuş oksijenizasyon
- 2- Alveolo-arteriyel gradiyentte artış
- 3- Pulmoner interstisiyel ödem
- 4- Pulmoner hipertansiyona eğilim
- 5- Pulmoner vasküler direnç artışı
- 6- Fizyolojik şant
- 7- Bronkospazma eğilim
- 8- Atelektaziye eğilim

şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

C. ENDOKRİN VE RENAL SİSTEM

C-1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAS):

RAS kan basıncı, intravasküler volüm ve elektrolit sistemi üzerinde önemli role sahiptir. Stres, hiponatremi, hipotansiyon ve renal kan akımının azalması durumunda renin açığa çıkmaktadır. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürmektedir. Anjiyotensin I de damar duvarından salgılanan Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) ile Anjiyotensin II' ye dönüşmektedir. Anjiyotensin II, vazokonstriksiyon yaparak kan basıncını arttırmakta ve adrenal bezlerden aldosteron salınımını uyarmaktadır. Aldosteron distal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunu arttırmaktadır. KPB sonrasında renin, anjiyotensin II ve aldosteron konsantrasyonları artmaktadır^(57, 58). ACE seviyeleri ise KPB ile azalmaya başlamakta ve postoperatif 24. saatten itibaren bazal seviyelerine dönmektedir.

C-2. Vazopressin (Anti diüretik hormon) (ADH)

ADH, böbreklerden su atılımını önlemektedir. Artmış plazma osmolaritesi, hipotansiyon, hipoglisemi, stres ve ağrı ADH salınımını stimüle etmektedir. Sol atriyal gerilme ve volüm reseptörleri ADH salınımında etkili olmaktadır. Ani oluşan hipotansiyon, KPB'ın başında dolaşan kan volümünde azalma veya KPB sırasında kalp volümünün azaltılması ADH salınımına neden olabilmektedir⁽⁵⁹⁾. ADH konsantrasyonlarındaki bu artış anestezi veya perfüzyonun tipine bağlı değildir⁽⁶⁰⁾. ADH'daki bu yükseklik postoperatif 1-2 gün devam etmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda periferik vasküler rezistansı arttırmakta, renal ve koroner kan akımını azaltmaktadır.

C-3. Natriüretik Peptid Sistem (*NPS*):

Natriüretik peptid sistem (*NPS*), kalp kökenli atriyal natriüretik peptid (*ANP*) ve brain natriüretik peptid (*BNP*) ile endotelial duvar orijinli C-tip natriüretik peptid (*CNP*)'den oluşmaktadır. *BNP* ilk olarak domuz beyininden izole edildiği için bu isim verilmiştir ⁽⁶¹⁾. *CNP*'nin renal aktivitesi olmayıp, vazodilatör ve büyüme inhibitörü olan nöropeptiddir. *ANP*, atriyal distansiyona cevap olarak salınmaktadır ⁽⁶²⁾. *ANP*, glomerul filtrasyonunu arttırmakta ve sodyum atılımını uyarmaktadır. Renin, anjiyotensin ve vazopressin gibi renal vazokonstriksiyon yapan hormonları antagonize etmekte, kan basıncını düşürmektedir. Yüksek dozlarda *ANP* infüzyonu, arteriyel kan basıncında hızlı düşüş yapabilmektedir; fakat düşük dozların bu etkiyi göstermediği görülmüştür. *KPB* sonrasında *ANP* düzeyleri artmaktadır.

BNP düzeyleri sol ventrikül fonksiyonları ile yakın ilişkili görülmektedir. *KPB* ile *BNP* düzeylerinde artış meydana gelmektedir ^(63, 64). Artmış olan konsantrasyonların bazal seviyeye inmesi postoperatif üç haftayı bulabilmektedir.

3. NATRIÜRETİK PEPTİDLER

Yıllar boyunca, kan basıncı ve volüm dengesinin hormonal kontrolünün, renin-anjiyotensin sistemi, aldosteron ve vazopressin tarafından sağlandığı düşünülmüştür. 1981 yılında Bold'un atriyumdan salgılanan yeni bir peptidi bulması ile bu görüş tamamıyla değişmiştir ⁽³⁴⁾. Bu peptid Atriyal Natriüretik Peptid (*ANP*) olarak adlandırılmıştır. *ANP*, potent diüretik, natriüretik ve vazorelaksan etkileri ile birçok biyolojik özelliğe sahiptir. *ANP*'nin bulunması, kalbin sadece bir pompa olmadığını; bunun yanında vasküler tonüsü ayarlayan ve renal fonksiyonlara etkili hormon salgılama özelliğinin de olduğunu göstermiştir. İleri zamanlarda yapılan çalışmalarda, yapısal ve fonksiyonel olarak *ANP*'ye benzer iki peptid daha bulunmuştur. Bunlar Brain Natriüretik Peptid (*BNP*) ve C-tip Natriüretik Peptid'dir (*CNP*) olarak adlandırılmışlardır. *BNP* kalpten salgılanmaktadır. Kalpte, *ANP*'nin tersine daha çok ventrikülden

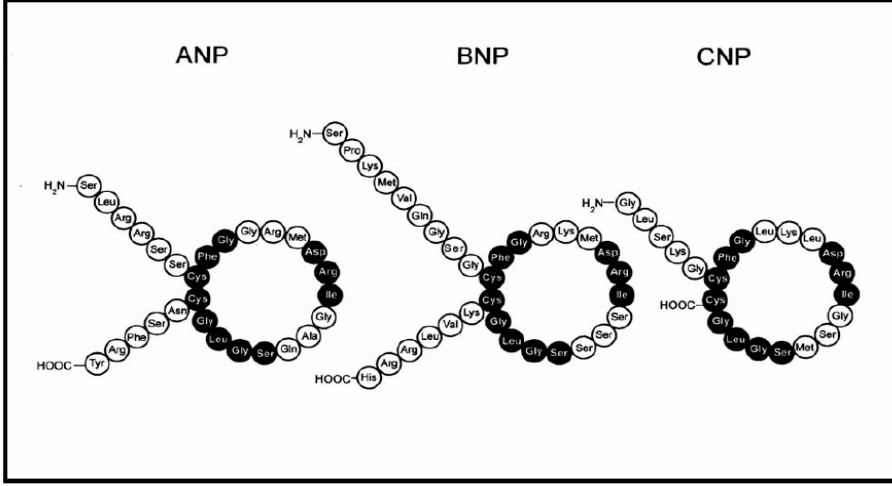
salgılanmaktadır. BNP'nin de benzer olarak natriüretik ve diüretik etkisi görülmektedir. BNP Renin-Anjiyotensin aldosteron sisteminin antagonistidir; bu etkisi ile organizmada elektrolit ve sıvı dengesini düzenlemektedir. CNP de bir kalp hormonudur; ancak daha az miktarlarda bulunmaktadır. Vasküler endotel hücrelerinden salgılanmakta ve vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesinde rol almaktadır. CNP beyin ve kemik gelişiminde de önemli rol oynamaktadır.

Sol ventrikül disfonksiyonu, koroner kalp hastalığı, arteriyel hipertansiyon, kapak hastalıkları ve primer miyokardiyal hastalıklarının sonucunda oluşabilmektedir. Eğer tedavi edilmezse ilerleyebilmekte ve kalp yetmezliği oluşmaktadır. Kronik kalp yetmezliği kardiyak pompalama fonksiyonunun yetersizliği nedeniyle oluşan klinik sendrom olarak tarif edilmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada da gösterilmiştir ki; kalp yetmezliğinde, atriyal ve ventriküler basınç artışlarına yanıt olarak, miyositlerden ANP ve BNP sekresyonunda artış görülmüştür ^(65, 66). Bu peptidlerin artış düzeyi de bozulmuş kardiyak fonksiyonların derecesi ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. Her iki peptidin de plazma seviyesi, kardiyak fonksiyonu göstermede yararlı bilgi sağlamanın yanı sıra, özellikle BNP ventriküllerden salgılandığı ve ventriküller hakkında bilgi verdiği için daha önemli görülmüştür.

ANP ve BNP karboksiterminal uçlarından ayrıldığında, prekürsörleri olan proANP ve proBNP oluşmaktadır. Bunlardan aminoterminal grupların ayrılması ile NT-proANP ve NT-proBNP meydana gelmektedir. NT-proANP ve NT-proBNP dolaşımında saptanabilmektedir. Bunların düzeyleri ANP ve BNP düzeyleri ile yakın ilişkide bulunmuştur. Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri özellikle, akut dispnenin kalp ve kalp dışı nedenlerini birbirinden ayırmak için değerli görülmektedir ⁽⁶⁷⁾. Şüpheli kalp yetmezliğinin tanısında kolaylık sağlamaktadır. Ayrıca bunların miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği tedavisinin başarısını göstermede de faydalı olduğuna dair çalışmalar vardır.

A. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN YAPISI

ANP, Bold tarafından ilk defa bulunduğunda “28 aminoasitlik peptid yapısında ve 17 aminoasitlik halka içeren bir yapı” olarak ifade edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Natriüretik peptidlerin aminoasit dizilimi görülmektedir. Her üç tip natriüretik peptidde de 11 aminoasitlik zincir benzer yapıdadır ve şekilde bunlar içi dolu olarak gösterilmiştir.

Sekiz yıl sonra domuz beyninden BNP izole edilmiş ve 17 aminoasitlik halka içeren 32 aminoasitlik peptid zinciri şeklinde tarif edilmiştir ⁽⁶⁸⁾. Bunun insan BNP’si ile benzer yapıda olduğu bulunmuştur. BNP seviyesi kalp dokusunda, beyin dokusuna göre 100 kat daha fazla bulunmaktadır ⁽⁶⁹⁾. Bu nedenle de BNP, kalp hormonu olarak ifade edilmektedir. C-Tip Natriüretik Peptid de (CNP) 1991 yılında insandan izole edilmiştir ⁽⁷⁰⁾. ANP ve BNP’den farklı olarak plazma ve kalpte az miktarda gösterilebilmiştir; diğer peptidlerin tersine, beyin ve damar endotelinde daha fazla bulunmaktadır.

Natriüretik peptid ailesinin tüm üyeleri 17 aminoasitlik halka yapısına sahiptir. Her üç tipinde de 11 aminoasitlik zincir benzerdir (Şekil 1). ANP ve CNP’nin aminoasit zincirleri çeşitli canlı türleri arasında benzerlik göstermektedir. CNP–22 tüm memelilerde bulunur. 28 aminoasitten 27’si

benzerdir. Kalan 12 aminoasit ise metionin (insan, koyun, inek) veya izolösin (rat, fare, tavşan) ile başlamaktadır. BNP için ise aynı durum söz konusu değildir. Türler arasında farklı yapıda görülmektedir. İnsan BNP'si 32 aminoasit, domuz BNP'si 26 aminoasit ve rat BNP'si 45 aminoasit içermektedir ⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Özellikle sol ventrikülden salınan 32 aminoasitlik insan BNP'si, 108 aminoasitlik pre-proBNP'den sentezlenmektedir. NT-proBNP ise 76 aminoasit içermektedir ⁽⁷²⁾.

B. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN SALGILANDIKLARI YERLER VE DEPOLANMASI

ANP ve BNP, özellikle kalp ve beyinde bulunmasına rağmen; geniş bir yayılıma sahip olduğu görülmektedir. Özellikle ANP, beyin, spinal kord, hipofiz, böbrek ve böbrek üstü bezi olmak üzere daha geniş bir yayılıma sahiptir ⁽⁵⁶⁾. BNP ise ANP'ye göre daha sınırlı dağılım göstermektedir. Kalp dışında adrenal bezlerde de bulunmaktadır ⁽⁷³⁾. ANP ve BNP konsantrasyonları kalp dokusunda, diğer dokulardan üç kat daha fazla bulunmaktadır. Atriyum dokusundaki ANP ve BNP konsantrasyonlarının ventrikül dokusuna göre iki kat daha fazla olduğu bilinmektedir ⁽⁶⁶⁻⁷⁴⁾. BNP hem atriyum hem de ventrikülden sentezlenmekte ve salınmaktadır. Bu ANP için de geçerlidir. Fakat iki peptidin depolanması ve salgılanması arasında önemli farklılıklar görülmüştür. ANP atriyal dokulardan sentezlenmekte ve prekursor peptid olan proANP olarak membrana bağlı granüller içinde depolanmaktadır ⁽⁷¹⁾. ANP Atriyal dokularda yüksek oranda bulunmaktadır. BNP ise bazı atriyal granüllerde bulunduğu halde, daha büyük oranda ventriküllerden sentezlenmekte, salgılanmakta; fakat depolanmamaktadır. Böylece BNP ventrikül dokusunda az bulunmaktadır ⁽⁷¹⁾.

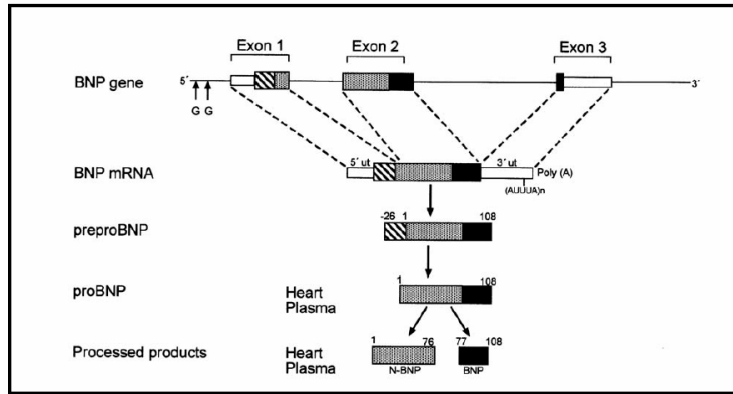
C. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN SENTEZİ

BNP geni 1.Kromozom üzerinde yer almaktadır ⁽⁷⁵⁾. BNP geni üzerinde bir çok regülatör bölge tespit edilmiştir. Bunlar AP-1 bağlanma bölgesi, serum yanıt elementleri, M-CAT (Citozin, Adenin, Timin) ve GATA (Guanin, Adenin, Timin, Adenin) bölgeleridir ^(76, 77). BNP geni üzerindeki kodlama bölgeleri üç

ekson içermekte ve bunu “*ATTTA*” motifleri (mRNA’da *AUUUA*) içeren translate edilmemiş bölgeler takip etmektedir (Şekil 2). Bu motifler mRNA’yı destabilize etmektedir. pre-proBNP’den 26 aminoasit sinyal peptidin ayrılması ile 108 aminoasitlik prekürsör pre-proBNP oluşmaktadır (Şekil 2). proBNP 76. ile 77. aminoasitler arasından ayrılarak biyolojik olarak aktif 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik NT-proBNP’yi oluşturmaktadır.

İnsan BNP’si prekürsörü pre-proBNP [1–108]’nin aminoasit sıralaması baz alınarak BNP [77–108] tarif edilmektedir. Fakat genelde BNP–32 veya sadece BNP olarak adlandırılmaktadır. Aminoterminal BNP ise proBNP [1–76], N-BNP veya NT-proBNP olarak isimlendirilmektedir.

Yapılan laboratuvar çalışmalarında; kalpte, proBNP’nin işlenmesi ile BNP ve aminoterminal peptid [NT-proBNP {1–76}] oluştuğu gösterilmiştir (Şekil 2) (63).



ŞEKİL 2: Açıklaması metin içindedir

pre-proBNP’nin kısmi olarak BNP ve NT-proBNP’ye dönüşümü, insan kalbinde sekresyondan önce ve sekresyon sırasında oluşmaktadır. Bunun kanıtı, ventriküler ve atriyal dokularda bu üç formun da (proBNP, BNP, NT-proBNP) bulunması⁽⁷⁸⁾ ve proBNP’nin kanda BNP ve NT-proBNP’ye dönüşmemesidir⁽⁷⁹⁾. Bu ürünler kalpte üretilmekte ve venöz akım ile koroner sinüslere verilmektedir. Bu yüzden bu kısımlardaki BNP ve NT-proBNP seviyeleri diğer arteriyel seviyelerden çok daha yüksek bulunmaktadır⁽⁷²⁾. Bu üç peptid, BNP, NT-proBNP ve prekürsörleri olan pre-proBNP hem normal

kişilerin hem de kalp yetmezliği olanların plazmasında değişik seviyelerde bulunmaktadır ^(38, 72, 80).

ANP, 126 aminoasitlik prekürsör olarak sentezlenmekte ve atriyal doku granüllerinde depolanmaktadır ⁽⁷¹⁾. Sadece sekresyon sırasında veya sekresyondan sonraki çok kısa zaman aralığında bu prekürsör, biyolojik olarak aktif 28 aminoasitlik peptid olan ANP [proANP {99–126}, ANP–28] ve aminoterminal ANP [proANP {1–98}, N-ANP, NT-ANP]'ye dönüşmektedir. ANP'nin antiparalel dimeri (β ANP), kalpte ve kalp yetmezliği olanların dolaşımında bulunmakta olduğu bildirilmekle birlikte; bu çok iyi ortaya konamamıştır. pre-proBNP'nin aksine proANP normal kişilerde dolaşımda bulunmamaktadır; sadece kalp yetmezliğinde ANP'nin çok artmış olduğu durumlarda az sayıdaki olguda rastlanabilmektedir ⁽⁸¹⁾.

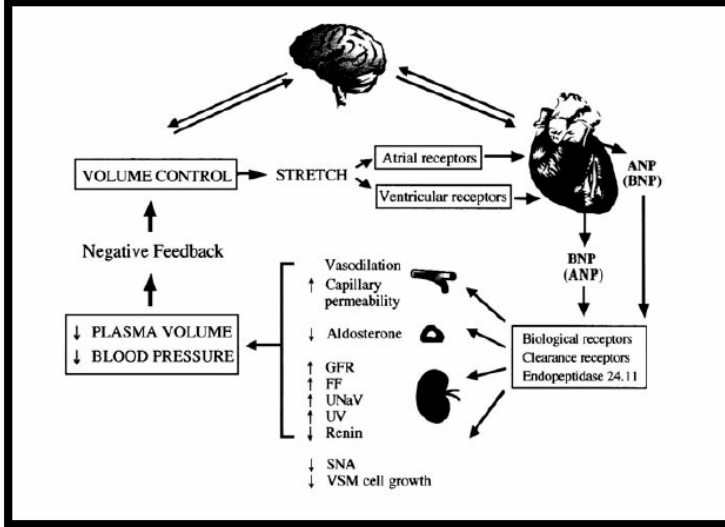
D. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN RESEPTÖRLERİ

Her üç natriüretik peptid de (ANP, BNP, CNP) üç farklı reseptörü paylaşmaktadır. Üç reseptör de üç farklı isim almaktadır. Natriüretik peptid reseptör A (NPR-A), NPR-B ve NPR-C; fakat bu isimler peptid isimleri ile korele değildir. NPR-A reseptörüne ANP ve BNP ⁽⁸²⁾ bağlanmaktadır. NPR-A reseptör bu peptidlere biyoaktivite uyarını gönderir ⁽⁸³⁾. CNP, NPR-B'ye bağlanmaktadır ve bu reseptör CNP'e spesifiktir ⁽⁸²⁾. Bu reseptörler benzer yapılara sahiptir ve birbirlerinin homoloğudur ⁽⁸³⁾. İntrasellüler bölgelerde guanil siklaz içermektedirler ⁽⁷¹⁾. Reseptörlerin aktivasyonu bunların intrasellüler mesajcısı olan cGMP üretimi ile sonuçlanmaktadır. Sadece bir reseptör (NPR-A) hem ANP hem de BNP için sinyal göndermektedirler. Bu NPR-A bulunmayan farelerde yapılan çalışmalarla araştırılmaktadır ⁽⁷⁵⁾. Bu farelerde NPR-A reseptörü olmamasına rağmen, adrenal bez ve testislerinde, BNP'ye yanıt veren guanil siklaz aktivitesi vardır. Bu henüz tanımlanmamış üçüncü bir guanil siklaz bağlantılı reseptörün varlığını kanıtlamaktadır ⁽⁷⁵⁾. ANP ve BNP için NPR-A reseptörü, ANP ve BNP'nin etki ettiği böbrek, adrenal bez ve damarlarda bulunmaktadır ⁽⁷⁵⁾.

NPR-C reseptörü, NPR-A ve B'den farklı olarak guanil siklazın bulunmadığı kısa sitoplazmik segmente sahiptir. NPR-C üç natriüretik peptide de bağlanmakta ⁽⁸⁴⁾ ve devamlı olarak hücre içine alınıp ve hücre yüzeyine geri dönmektedir ⁽⁸⁵⁾. NPR-C reseptörü vücutta yaygın dağılımına rağmen bazı dokularda daha fazla yoğunlukta bulunmaktadır ⁽⁸⁶⁾. Bu da natriüretik peptidlerin yaptıkları görevleri, yıkılmalarını ve vücuttan atılmalarını açıklamaktadır.

E. NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN VÜCUTTAKİ FONKSİYONLARI

Yapılan ilk çalışmalarda, yüksek doz ANP ve BNP infüzyonunun renal arter basıncındaki düşmeye sekonder renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu ile kan basıncında düşme ve diürez ile birlikte natriürez sağladığı gösterilmiştir ⁽⁸⁶⁾. Sonraki zamanlarda yapılan çalışmalarda ANP ve BNP'nin daha düşük infüzyon hızları ile renin ve aldosteron sekresyonunun azaldığı görülmüş ⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾. Bazal plazma BNP seviyelerinin 3-4 kat arttığı düşük infüzyon hızlarında, BNP natriürez sağlamaktadır; fakat kan basıncı değişmemektedir ^(90, 91). Bu çalışmaların ışığında, NPR-A reseptörü bozuk olan farelerde hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve fibrozis geliştiği görülmüştür. ANP bozukluğu olan farelerde tuza bağımlı hipertansiyon geliştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ⁽⁹²⁾. Bu çalışmalara benzer olarak BNP bozukluğu olan farelerde de kan basıncı artmadığı halde, kardiyak fibrozis geliştiği görülmüştür ⁽⁹³⁾. Genetik yapısı değiştirilmiş farelerle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; BNP kardiyak fibrozisi engellemede ve kan basıncını düşürmede önemli rol oynamaktadır.



Şekil 4: Natriüretik peptidlerin genel şeması gösterilmektedir.

Natriüretik peptidler, böbrek ve damar fonksiyonları üzerindeki etkileri ile doğrudan veya dolaylı olarak basınç ve volüm dengesine etkili olmaktadır (Şekil 4). Bu etkilerini, inen toplayıcı kanallarda, sodyum geri emiliminin doğrudan inhibisyonu, glomerular filtrasyon hızında artış, glomerulun afferent arteriyollerinde dilatasyon ve efferent arteriyollerde konstriksiyonu yaparak göstermektedir^(94, 95). Natriüretik peptidlerin renin salınımını engelleyici mekanizmalarından biri de makula densaya sodyum akımını arttırmasıdır. Bunun sonucunda aldosteron sekresyonu, adrenal glomerul seviyesinde inhibe olmaktadır⁽⁹⁶⁾. Natriüretik peptidler kapiller seviyede etki ederek, sıvının vasküler bölgeden, ekstravasküler alana kaçmasına ve plazma hacminin azalmasına yol açmakta ve damarlar üzerine direkt dilatatör etki de yapmaktadırlar^(97, 98). Böbrekler üzerinde sodyum geri emilimini azaltıcı direkt etki, renin-anjiyotensin sisteminin antinatriüretik aktivasyonunun önlenmesi gibi etkiler, natriürez, diürez ve plazma hacminde azalmaya yol açmaktadır. Bu etkiler de kalp yetmezliği gibi hipervolemik durumlarda kalbin yüklenmesini önler. Natriüretik peptidler, renin-anjiyotensin sisteminin işleyişinde denge sağlamaktadır. Natriüretik peptidler, hacim ve basınç yüklenmesini önlemekte; renin-anjiyotensin sistemi ise hacim azalması ve hipotansiyonu ayarlamaktadır⁽⁹⁸⁾.

F. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD'İN FİZYOLOJİSİ VE GÖREVİ

F-1. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİDİN DOLAŞIMDAKİ FORMLARI

İnsan plazmasından alınan örneklerle yapılan çalışmalarda, natriüretik peptidler aminoasit dizilimine göre ayrılmışlardır ve bunun sonucunda 2 major immunoreaktif BNP ortaya çıkmıştır. Bunlar BNP ve NT-proBNP olarak adlandırılmıştır. Her ikisi de insan plazmasında bulunmaktadır. NT-proBNP, normal kişilerde, kalp yetmezliğinde ^(38, 80), böbrek yetmezliğinde ⁽⁹⁹⁾, miyokard infarktüsü sonrası ⁽¹⁰⁰⁾ dolaşımda bulunmaktadır. NT-proBNP seviyesi, normal kişilerde, BNP seviyesinden 2–5 kat daha fazla olmakla birlikte, kalp yetmezliğinde NT-proBNP seviyesi, ortalama olarak, BNP seviyesinden daha fazla artış göstermektedir ^(38, 80). NT-proBNP insan plazmasında önemli bir immunoreaktif BNP komponentidir ve immunoassay yöntemi ile ortaya konmaktadır. Plazma BNP, NT-proBNP ve metabolitlerinin seviyesi ventrikül fonksiyonu bozuldukça artmaktadır. Tüm bu peptidlerin immunoreaktivitesi de ventriküler fonksiyonu yansıtmaktadır.

F-2. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD'İN SEKRESYONU

Kalp içinde fazla sıvı nedeni ile volüm yüklenmesi olduğu zaman BNP sekresyonları artabilmektedir ⁽¹⁰¹⁾. Bu artışın sebebi ventriküler duvar basıncının artmasıdır. İn vitro çalışmalarda, izole kalp hazırlıklarında ventrikül balon ile gerilmiş ⁽¹⁰²⁾ ve gerilmenin sonucu olarak transmural basınç artırılmıştır. Bu etki de miyozitlerde gerilmeye yol açarak, BNP'nin sentez ve sekresyonu için uyarıcı olduğu görülmüştür. Ventriküler miyozitlerin genişlemesi hem BNP hem de NT-proBNP salınmasını arttırmaktadır. Miyozitlerin uyarı mekanizması halen araştırılmaktadır. Bu uyarı mekanizmasında hücre yüzeyinde ekstrasellüler matriks-integrin bağlanmasının rol alabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir ^(103, 104). Bu da BNP gen transkripsiyon ve sekresyonunu arttırmaktadır. BNP geninde *GATA* elementleri *GATA-4* proteinine bağlanmaktadır ⁽⁷⁶⁾. Bu gerilmenin uyardığı BNP sekresyonu, otokrin veya parakrin etki gösteren Endotelin 1 ve anjiyotensin II'ye de bağımlıdır ^(105–107). BNP sekresyonu

Endotelin 1 ve anjiyotensin II ile de arttırılabilmektedir. Östrojen⁽¹⁰⁸⁾ ve interlökin 1 β ⁽⁷⁷⁾ gibi diğer faktörler de natriüretik peptidlerin sekresyonunu arttırabilmektedir.

F-3. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD ve NT-proBNP'nin METABOLİZMASI

Natriüretik peptidler birçok dokudan kısmi şekilde temizlenmektedir; bu temizlenme hızı natriüretik peptidlerin yarı ömrünü göstermektedir. BNP'nin yarı ömrü yaklaşık 23 dakika kadardır. Metabolik temizlenme hızı 5,8 lt/dk'dır⁽⁹¹⁾. Natriüretik peptidlerin dokulardaki yıkılımı iki yoldan olmaktadır. Bu yollardan birincisi, "natriuretic peptide clearance receptor (NPR-C)" aracılığı ile olmaktadır. Bu reseptör hakkında bilgi yukarıda verilmiştir.

Natriüretik peptidlerin temizlenme mekanizmasında ikinci önemli yol "nötral endopeptidaz enzimi" (*NEP*) sistemidir. Nöral endopeptidaz enzimi vücutta, birçok dokuda, hücre yüzeyinde bulunur. Bu enzimin görevi, böbrek hücre membranlarında natriüretik peptidleri hidroliz ile parçalamaktır. İlk defa ANP'nin parçalanma mekanizması araştırılırken bulunmuştur. NEP sistemine sahip olan hücre membranları, daha çok böbrek tübüllerindeki hücrelerde bulunur ve yüksek miktarda NEP içerir. NEP'in BNP üzerine olan etkisi, ANP ve CNP üzerine olan etkisinden daha yavaş görülmüştür⁽¹⁰⁹⁾. İnsan BNP'sinin NEP ile hidroliz hızı önemli oranda düşük bulunmuştur⁽¹¹⁰⁾. Bu da BNP'nin, ANP'ye kıyasla, daha uzun yarı ömürlü olmasını açıklamaktadır.

BNP'nin eliminasyonunda gördüğümüzün tersine, aminoterminal peptid NT-proBNP için spesifik eliminasyon sistemi gösterilememiştir. NT-proBNP vücuttan daha yavaş temizlenmektedir. Bu özellik de NT-proBNP'nin yarı ömrünün daha uzun olmasında etken olarak sorumlu tutulmaktadır. NT-proBNP'nin yarı ömrü 60–120 dakika arasında değişebilmektedir.

F-4. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİDİN SAĞLIK VE HASTALIKTA DOLAŞIMDAKİ SEVİYELERİ

Normal olgularda ortalama immunoreaktif BNP seviyeleri, yapılan laboratuvar testine bağımlıdır. Normal kişilerde, plazma seviyesi erkek ve kadınlar arasında değişiklik göstermektedir. Yaş faktörü de plazma seviyelerini etkilemektedir. NT-proBNP'nin plazmadaki normal seviyeleri tablo 1'de gösterilmiştir ^(38, 66, 80).

Tablo 1

YAŞ	ERKEK (pg/ml)		KADIN (pg/ml)	
		ORTALAMA		ORTALAMA
40-65	162-206	54	228-314	79
66-76	233-306	79	339-446	115

NT-proBNP seviyeleri doğumda daha yüksek tespit edilmiştir; ancak bu seviye üç ay içinde yetişkin düzeyine inmektedir ^(111, 112). NT-proBNP seviyelerinin kadınlarda daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür ^(68, 104). Kalp yetmezliğinde plazma ANP ve BNP seviyeleri kardiyak disfonksiyonun derecesine göre artmaktadır. Normal kişilerde NT-proBNP seviyeleri BNP seviyeleri ile benzer olarak tespit edilmiştir. Hipertansif kişilerde NT-proBNP ve BNP seviyeleri artmakta; ancak bu artış normal kişilerden çok da farklı görülmemektedir ⁽⁷²⁾. Bu da hipertansif kişilerdeki kalp yetmezliği tanısında, NT-proBNP seviyesinin tespit edilmesinin, değerini koruduğunu göstermektedir ⁽¹¹³⁾.

Plazma BNP seviyesi, kalp yetmezliğinin derecesine göre değişiklik göstermektedir; NYHA sınıflamasına göre Grade I'den IV'e doğru progresif olarak artmaktadır ^(66, 72, 114). NT-proBNP seviyesi ise kalp yetmezliğinde BNP'den daha fazla artmaktadır ⁽⁷²⁾. BNP seviyesi ise miyokard enfarktüsünü takip eden ilk haftada artmakta ⁽¹¹⁵⁾ ve hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verebilmektedir. Pulmoner Hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi sebeplerle plazma hacminin arttığı durumlarda da BNP seviyeleri artmaktadır ⁽¹⁰¹⁾.

Kalp yetmezliğinde, hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak BNP seviyesi de artış göstermektedir. BNP seviyesi, ventriküler fonksiyonu gösteren Ejeksiyon Fraksiyonu (*EF*) ile ters orantılıdır. BNP, teşhisi zor olan asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda da artmaktadır. Açık kalp cerrahisi sonrası hastalarda NT-proBNP seviyelerinde artış olduğu görülmüştür. Bu artış da preoperatif dönemdeki NT-proBNP seviyeleri ile orantılı bulunmuştur. Sonuç olarak açık kalp cerrahisi sonrası da NT-proBNP seviyesi kardiyak yetmezlik hakkında bilgi vermektedir ⁽⁹⁾.

4. İNOTROPİK İLAÇLAR VE SİSTEMLER

Çok farklı etiyolojik nedenlerle oluşmuş ciddi miyokard fonksiyon bozukluklarında tedavi edici ve hemodinamik destek sağlayan çok çeşitli ilaçlar ve yöntemler bulunmaktadır. Uygun ilacı veya yöntemin seçilmesi, fonksiyon bozukluğu yapan nedene, ilacın aktivitesine ve kullanımını sınırlayıcı etkilerine göre yapılmaktadır. Vazoaktif tedavide genellikle en fazla katekolaminler kullanılmaktadır. Adrenalin, noradrenalin, izoproterenol, dopamin, dobutamin, dipivefrin ve etilnoradrenalin bu gruptan ilaçlara örnek verilebilir. Bu katekolaminler α ve β reseptörler üzerinden etki etmektedirler. Bu reseptörler de adenilat siklazı aktive ederek hücre içi cAMP düzeylerini arttırmaktadırlar. Dopamin ve dobutamin, diğer katekolaminlerden farklı olarak, düşük dozlarda dopaminerjik reseptörleri de etkilemektedirler. Farklı bir inotropik ajan olan fosfodiesteraz inhibitörleri ise (amrinon, milrinon) siklik adenozin monofosfat (cAMP) yıkılımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini arttırmaktadırlar. cAMP düzeylerindeki artış, miyokard hücrelerinin içine kalsiyum girişini artırarak, kontraktiletiyi arttırmaktadır.

" α " reseptörleri iki tipte bulunmaktadır ve bunlara " $\alpha 1$ " ve " $\alpha 2$ " reseptörleri adı verilmektedir. " $\alpha 1$ " ve " $\alpha 2$ " reseptörlerinin stimülasyonu sistemik ve pulmoner vasküler direnci arttırmaktadır. Kalpte bulunan " $\alpha 1$ " reseptörlerinin uyarılması kalpte kontraktiletiyi arttırmakta, kalp hızını azaltmaktadır. " β " reseptörleri de iki tipte bulunmaktadır ve bunlara da " $\beta 1$ " ve " $\beta 2$ " reseptörleri adı verilmektedir. " $\beta 1$ " reseptörlerinin stimülasyonu kontraktiletiyi (inotropi)

arttırmakta; ancak α reseptörlerden farklı olarak kalp hızını (kronotropi) ve iletimi (dromotropi) arttırmaktadırlar. " β_2 " reseptörlerinin stimülasyonu ise periferik vazodilatasyon ve bronkodilatasyon yapmaktadır.

Adrenalin, noradrenalin ve izoproterenol için katekolaminlerin ve genelde sempatomimetik ilaçların prototipidir, denebilmektedir. Noradrenalin α -mimetik etkinlik, izoproterenol β -mimetik ve adrenalin de hem α hem de β -mimetik etki gösteren ilaçların prototipi olarak gösterilmektedir.

A. ADRENALİN

Adrenalin vücutta adrenal medullada sentez edilmekte ve sentez edildiği yerden salınmaktadır. İstirahat halinde plazma (bazal) konsantrasyonu 0,15 nM (yaklaşık 30 ng/l)'dir. Stres durumunda 0,8 nM (yaklaşık 160 ng/l)'ye kadar çıkabilmektedir. Bu fizyolojik konsantrasyon aralığı içinde adrenerjik sinir uçlarındaki (presinaptik) " β_2 " reseptörlerini aktive ederek noradrenalin saliverilmesini arttırmaktadır. Böylece hormonal etkisinin yanında indirekt sinirsel etki de oluşturabilmektedir. Adrenalin adrenerjik sinir uçlarında bulunmamaktadır.

Hemodinamik etki:

Adrenalin " β_1 " reseptörlerini etkileyen inotropik ajandır. Kalp hızı ve kontraktiletiyi arttırarak kardiyak output'u arttırmaktadır. 2 μ g/dk dozundan daha az verildiğinde " β_2 " etkisi görülmekte ve hafif periferik vazodilatasyon yapmaktadır. Bu etkileri sonucunda kardiyak output'un artmasına rağmen, genellikle kan basıncı sabit kalmakta veya artmaktadır. 2 μ g/dk dozundan daha fazla verildiğinde α etkisi görülmekte; sistemik vasküler direnci ve kan basıncını anlamlı olarak arttırmaktadır. Adrenalin bu etkilerini yaparken miyokard oksijen metabolizmasına ve fonksiyonlarına zararlı etki yapmaktadır. Adrenalinin, " β_2 " reseptörlere güçlü etkisi sonucunda bronkodilatasyon görülmektedir.

Adrenalinin inotropik ajan olarak kullanılması sırasında aritmi veya taşikardi gelişmesi durumunda, kullanımı sınırlanabilmektedir. Bunun yanında, yapılan bir çalışmada 2 µg/dk dozunda adrenalinin, 5 µg/kg/dk dozunda verilen dobutamine göre daha az taşikardi yaptığı görülmüştür ⁽¹¹⁶⁾.

Endikasyonları:

1. Taşikardi veya aritmi olmadığı zaman; düşük kardiyak outputta, ilk ilaç veya dopamin ve dobutaminden sonra ikinci ilaç olarak seçilebilir,
 2. Düşük kalp hızında pace gerekiyor ise,
 3. Bronkospazmı olan hastada inotropik ajan da gerekiyorsa
 4. Anafilaksi,
 5. Resüsitasyon sırasında,
- adrenalin kullanılabilir.

Dozu:

1 µg/dk (yaklaşık 0.015 µg/kg/dk) dozu ile başlanmakta ve 4 µg//dk doza kadar çıkılabilmektedir. Kardiyak cerrahide daha yüksek dozlar nadiren gerekli olmaktadır.

B. DOPAMİN

Dopamin en basit yapıya sahip bir katekolamindir. Periferde bazı damar yataklarında (renal, mezenterik, koroner ve intraserebral damar yatakları gibi) bulunan dopamin1 (D1) reseptörleri ile adrenerjik sinir uçlarında bulunan ve noradrenalin salıverilmesinde inhibisyona yol açan dopamin2 (D2) reseptörlerini etkilemektedir. Dozu arttırılırsa, adreno reseptörleri de etkilemektedir. Bu etkisini dolaylı olarak, adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesine bağlı ortaya çıkartabilmektedir. β reseptörlerin esas olarak β1 tipi üzerine etkili olmakta; β2 tipi reseptörler üzerindeki etkinliği yok denecek kadar az görülmektedir ve bronkodilatasyon yapmamaktadır. Yüksek dozda adrenerjik

sinir uçlarından noradrenalin saliverilmesine neden olmakta; bu doz düzeyinde α reseptörleri de aktive ederek vazokonstriksiyon yapmaktadır.

Dopamin sadece intravenöz yoldan, infüzyon pompası ile kontrollü olarak verilmektedir. İnfüzyon hızı alınmak istenen etkiye göre hesaplanır ve hastaya verilir. İnfüzyon hızı düşük tutulursa (0,5–2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) sadece dopaminerjik reseptörleri aktive ettiği görülmekte ve damar yataklarında kan akımını arttırmaktadır. Bu dozda verildiğinde kan basıncını değiştirmedeği veya kan basıncında hafif bir düşme de yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. 0,5–2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda verilen dopamin, özellikle böbrek kan akımında artış yaparak; diüretik ve natriüretik etki göstermektedir. Bu etkisini de D1 reseptörleri üzerinden yapmaktadır.

Dopamin, 2–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ arasında infüzyon hızında verildiğinde, kalpteki β_1 -reseptörleri aktive etmekte; miyokardın kontraktilesini, atış hacmini ve debiyi arttırmaktadır. Kalbin atış sayısı üzerindeki etkisinin belirgin olmadığı görülmüştür. Kalpteki etkisini kısmen de, adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin saliverilmesi ile yapmaktadır.

Dopaminin infüzyon hızı 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'ın üstüne çıkarsa damarların α -reseptörleri etkilenmeye başlamaktadır. Özellikle çizgili kasların damar yatakları bu ilacın vazokonstriktör etkisine duyarlıdır ve çizgili kaslardan geçen kan akımını azaltmaktadır. İnfüzyon hızı çok yüksek olduğu takdirde bütün damar yataklarında vazokonstriksiyon oluşmakta; kan basıncını oldukça yükseltmekte ve aritmiler ortaya çıkarabilmektedir. Dopaminin, damarların dilatasyonuna yol açan, β_2 -reseptörlerin üzerine etkisinin olmadığı bilinmektedir.

Düşük kardiyak output durumunda, özellikle de sistemik vasküler direnç ve kan basıncı düşük ise, inotropik ajan olarak ilk tercih edilebilecek ajan dopamin olmaktadır. Eğer taşikardi çok artmış olursa veya idrar çıkışı çok fazla artmış olursa, yerine başka bir inotrop düşünülmemektedir. İdrar çıkışı az olan vakalarda düşük dozda dopamin verilebilmektedir.

C. DOBUTAMİN

Dobutamin sentetik yapıda bir katekolamindir. Kalpteki β_1 reseptörleri selektif olarak etkileyerek pozitif inotrop etki yapmaktadır. Miyokardın özellikle kontraktilesini arttırmaktadır. Dobutaminin kalpte sinoatriyal düğüm üzerindeki hızlandırıcı etkisi ve miyokard üzerindeki aritmojenik etkisi güçlü görülmemiştir. Kalp ve damarlar üzerindeki α_1 etkisi çok düşük olarak bilinmektedir. Vazodilatasyon etkisi nedeniyle kan basıncı hafifçe düşebilmekte; ancak genellikle inotropik etkisi görülmektedir. Dopamine göre preload ve afterload'u daha fazla düşürdüğünden sol ventrikül duvar gerilimini azaltmaktadır. Bu etkileri sonucunda miyokardiyal oksijen dengesi düzelmekte ve miyokard fonksiyonunu iyileşebilmektedir ⁽¹¹⁷⁾. Bu özellikle volüm yükü fazla kalpler için (kapak replasmanı veya mitral yetmezlik) çok daha değerli olarak görülmektedir ⁽¹¹⁸⁾.

Dobutaminin en yaygın kullanım alanı, düşük kardiyak output ve sistemik vasküler dirençte yükseklik olduğu durumlardır. Dobutamin verilirken taşikardi gelişirse, yerine başka bir ajan verilebilmektedir. Dopamin infüzyonu sırasında taşikardi ortaya çıkmış veya idrar çıkışı çok arttıysa, dopamin kesilerek yerine dobutamin tercih edilebilir. Dobutamin de infüzyon pompası ile kontrollü olarak, intravenöz yoldan verilmektedir. İnfüzyon hızı gereken şekilde ayarlanmaktadır. Dobutamin infüzyonuna sıklıkla 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda başlanmakta ve alınan etkiye göre 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ doza kadar çıkılabilmektedir.

D. İNTRAAORTİK BALON POMPASI

İntraaortik balon pompası (*İABP*) cerrahiden önce ve sonra koroner iskeminin kontrolü ve hemodinamik destek sağlayan bir teknik olarak tarif edilmektedir ⁽¹¹⁹⁾. Kalbe fizyolojik olarak yardım etmesi ile diğer pekçok inotropik ilaçtan farklıdır. Miyokard oksijen kullanımını azaltmakta ve koroner perfüzyonu arttırmaktadır. İABP kullanımı, invaziv bir teknik olduğundan çok ciddi komplikasyonları olmasına rağmen; yüksek riskli kalp cerrahisi yapılan

hastalarda ve ciddi ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda oldukça faydalı etkiler sağlamaktadır.

İABP kullanımı endikasyonları:

1. Perioperatif iskemi
2. Kardiyojenik şok veya miyokard infarktüsünün mekanik komplikasyonları (Akut mitral yetmezlik, ventriküler septal rüptür...)
3. Postoperatif dönemde yüksek doz inotrop ajan verilmesine rağmen düşük kardiyak outputun düzeltilememesi
4. Akut gelişen miyokard fonksiyon bozukluğunda geçici destek sağlamak veya kalp transplantasyonu için zaman kazanmak

İABP kullanımının kontrendikasyonları:

1. Aort kapak yetmezliği
2. Aort diseksiyonu
3. Ciddi aort veya periferik damar tıkanıklığı (balon asendan aort yolu ile yerleştirilebilir)

İntraaortik balon pompası ventrikül sistolünden hemen önce hızla sönererek, ejeksiyon sırasında, sol ventrikül önündeki yükü azaltmaktadır. Aort kapağının kapanmasından hemen sonra hızla şişerek diyastolik koroner perfüzyon basıncını arttırmaktadır. Bu şekilde hem kalbin oksijen gereksinimini azaltmakta; hem de koroner perfüzyonu arttırmaktadır.

İABP, perkütan veya cerrahi olarak yerleştirilebilmektedir. Perkütan girişimde seldinger yöntemi kullanılmaktadır. Bir kılavuz tel ve içinden geçilmesini sağlayan bir kılıf kullanılmaktadır. İABP genellikle femoral arter yolu ile subklavian arterin distali ile renal arter seviyesinin proksimali arasında kalacak şekilde yerleştirilmektedir. Cerrahi teknikte direkt olarak femoral arter bulunmakta ve arteriyotomi ile açılarak İABP yerleştirilmektedir.

İABP'nin çalışma zamanının ayarlanması beş farklı yolla yapılmaktadır.

1. EKG: Elektrodlar İABP konsoluna takılır ve EKG'deki T dalgasına göre balon şişmekte ve R dalgasında aniden sönmektedir.

2. Arteriyel dalga: Arteriyel basınç eğrisinde dikrotik çentiğe denk gelen yerde şişmektedir. Basınç eğrisinin başladığı noktada aniden sönmektedir. Aritmi durumunda genellikle tavsiye edilmemektedir.

3. Pacemaker ritmine göre ayarlanabilir.

4. İnternal: Kardiyak output oluşturamayan hastalarda kullanılmaktadır. Sistolik basınç 50 mmHg'nin altında olduğunda dahi kullanılabilir.

5. Ekokardiyografi: Bazı merkezlerde kullanılmaktadır. EKO parasternal aksı gösterirken, aort kapaklarının durumuna göre balon şişirilip, söndürülmektedir.

İntraaortik balon pompası yeterli kardiyak debi sağlandığında kapatılmaktadır. Buna da kardiyak indeksin 2 l/dk/m^2 'nin üzerinde olması, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerine çıkması, bradikardinin olmaması, Pulmoner Kapiller Wedge Basıncının 18 mmHg'nin altında olması ve hemodinamiği bozan aritmilerin olmaması ile karar verilmektedir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2004 ile mayıs 2005 tarihleri arasında, merkezimizde, elektif koroner arter bypass greftleme ameliyatı yapılan 52 yetişkin hasta çalışmaya alındı. Akut miyokard enfarktüsü, kombine kapak hastalığı, ciddi obstrüktif akciğer hastalığı olanlar ile ameliyattan önceki dönemde kreatinin klirensi 1,5'un üzerinde olması NT-proBNP düzeyinde artışa neden olacağından, böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı ^(120, 121). Operasyondan önceki dönemde hastalardan kan örneği alındı ve NT-proBNP düzeyi bakıldı. Operasyondan önce ekokardiyografi ile hastaların ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi.

Tüm hastalara kardiyopulmoner bypass ile koroner arter bypass greftleme ameliyatı yapıldı. Kardiyopulmoner bypass ve kros klemp süresi kaydedildi. Ameliyatta tüm hastalara sol ön inen koroner artere (*LAD*) bypass için sol internal mammariyan arter (*LIMA*), diğer koroner arterlere bypass için safen grefti kullanıldı.

Hastalarda NT-proBNP düzeyi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Laboratuvarında Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile ölçüldü ^(121, 122). Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile ölçülen NT-proBNP için 220 pg/ml'nin altındaki değerler normal olarak kabul edildi ^(38, 66, 80). Hastalar, proBNP düzeyi 220 pg/ml'nin altında olanlar (grup A); bu değer üstünde olanlar (grup B) şeklinde iki gruba ayrıldı ve bu gruplar inotropik ilaç ve kalp destekleyici ilave yöntem kullanımına göre karşılaştırıldı.

Hastalarda yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ile metrekare cinsinden vücut alanları kaydedildi. Hastalara takılan radyal arter kanülü ile arteriyel basınç ve hasta başı monitörü ile kalp ritmi devamlı olarak izlendi. Ameliyat salonunda juguler venden takılan Swanz Ganz Termodilüsyon kateteri ile preoperatif, postoperatif 0. ve 16. saatlerde kardiyak output (CO) ve kardiyak indeks (CI), pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), pulmoner arter basıncı, santral venöz basınç (CVP) değerleri ölçüldü ve kaydedildi^(9, 123, 124). Postoperatif 16. saatte toraks ve mediasten drenlerinden olan drenaj miktarı kaydedildi.

Arteriyel basıncın 80 mmHg'nın altında seyrettiği ve yeterli perfüzyonun sağlanamadığı olgularda inotropik ajan kullanıldı. İnotropik ajan seçiminde öncelikle dobutamin tercih edildi. Yeterli arteriyel basınç sağlanamadığı durumlarda kombine inotropik ajan kullanıldı. Kombine uygulamalarda dobutamine dopamin eklenmesi ile birlikte; bazı olgularda dobutamin + dopamin + adrenalin kullanımına gerek oldu. Verilen inotropik ajanların süresi ve dozları kaydedildi.

Sonuçlar bilgisayar ortamında SPSS istatistik programı ile değerlendirildi. Demografik veriler, hemodinamik değerler, kullanılan ilaç dozları gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik testlerden "Student's t" testi; grup içinde hemodinamik değerlerin karşılaştırılması Wilcoxon Signed Ranks test; inotrop kullanan hasta sayısının gruplar arasında karşılaştırılması Ki Kare testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

1. DEMOGRAFİK VERİLER

Her iki grubun demografik verileri, kardiyopulmoner bypass ve kross klemp süreleri, yapılan bypass sayısı, postoperatif dönemdeki sıvı dengesi ve drenaj miktarı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Gruplara ait demografik veriler (ort ± SD)

	GRUP A (n=26)	GRUP B (n=26)	p
Yaş (yıl)	59.50±10.50	60.61±10.39	0.703
Boy (cm)	165.88±7.85	167.11±8.61	0.593
Kilo (kg)	71.69±10.33	72.38±13.06	0.833
Vücut alanı (m ²)	1.78±0.14	1.80±0.18	0.769
CPB (dakika)	101±36.41	104.73±35.98	0.712
XClamp (dakika)	57.23±20.66	60.07±20.33	0.619
Bypass sayısı	2.42±.80	2.57±0.57	0.434
Drenaj (cc)	570.57±308.65	550±188.14	0.773

Gruplar arasında, demografik veriler, kardiyopulmoner bypass ve kross klemp süresi, yapılan bypass sayısı, postoperatif dönemdeki sıvı dengesi ve drenaj miktarı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

2. HEMODİNAMİK VERİLER

Her iki grubun, preoperatif (preop), postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatteki hemodinamik değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3

	GRUP A			GRUP B		
	Preop	0. Saat	16. Saat	Preop	0. Saat	16. Saat
TA	109.03±27.35	94.76±19.16	96.80±16.99	99.50±26.80	90.23±21.47	90.92±15.90
Nabız	70.23±12.78	83.42±17.49	84.00±15.39	72.15±12.52	87.69±14.49	92.34±12.81
LVEF	45.96±5.66			40.11±7.47		
CO	4.35±1.41	5.15±1.04	5.35±1.01	3.55±0.97	4.25±1.15	4.74±0.83
CI	2.46±0.75	2.86±0.58	2.99±0.57	1.95±0.54	2.43±0.63	2.62±0.45
PCWP	11.26±4.72	11.57±4.13	9.65±4.72	12.34±5.77	13.07±6.38	10.50±5.55
PA	16.61±6.09	18.34±6.22	15.65±6.33	19.23±6.33	22.23±8.81	20.00±9.24
CVP	8.30±3.05	8.84±3.08	7.07±2.85	9.57±3.82	10.00±4.93	9.03±5.08

Grup A'da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (*LVEF*), grup B ile karşılaştırıldığında ($p=0.003$), anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Preoperatif, postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatte ölçülen kardiyak output (*CO*) ($p=0.004$) ve kardiyak indeks (*CI*) ($p=0.008$) değerleri, Grup A'da anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Grup A ile Grup B karşılaştırıldığında, preoperatif, postoperatif 0. ve 16. saatlerde bakılan sistolik arter basıncı (*TA*) ($p=0.210$), nabız sayısı ($p=0.586$), pulmoner kapiller wedge basıncı (*PCWP*) ($p=0.465$), pulmoner arter basıncı (*PA*) ($p=0.135$) ve santral venöz basıncı (*CVP*) ($p=0.192$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Grup A'da sistolik arter basıncının, postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatte anlamlı olarak azaldığı ($p=0.004$), nabız sayısının arttığı bulundu ($p=0.001$) ($p<0,05$). Preoperatif dönemdeki kardiyak output ($p=0.002$) ve kardiyak indeks ($p=0.003$) değerleri, postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatteki değerlerden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Grup A'da preoperatif dönemde bakılan pulmoner kapiller basınç (p=0.289), pulmoner arter basıncı (p=0.567) ve santral venöz basınç değerleri (p=0.0132), postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatteki değerlerden istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p>0.05).

Grup B'de preoperatif dönemde bakılan sistolik arter basıncının, postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatte anlamlı olarak yükseldiği (p=0.002), nabız sayısının anlamlı olarak azaldığı bulundu (p=0.000) (p<0.05). Preoperatif dönemdeki kardiyak output (p=0.001) ve kardiyak indeks (p=0.000) değerleri, postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatte anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05).

Grup B'de preoperatif dönemde bakılan pulmoner kapiller wedge basıncı (0.682), pulmoner arter basıncı (p=0.676) ve santral venöz basınç (p=0.072) değerleri, postoperatif 0. saat ve postoperatif 16.saatteki değerlerden istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p>0.05).

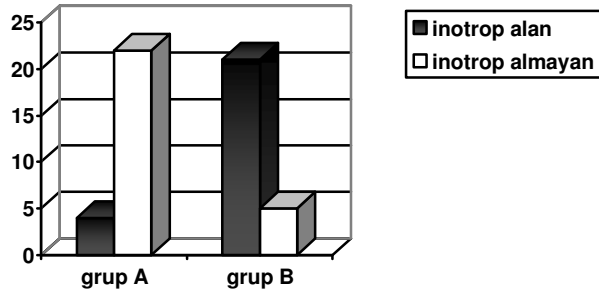
3. KARDİYAK İNOTROPİ KULLANIMI

Her iki grupta inotrop ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4

	GRUP A		GRUP B	
	<i>sayı</i>	<i>oran</i>	<i>sayı</i>	<i>oran</i>
İnotrop alan	4	%15.4	21	%80.8
İnotrop almayan	22	%84.6	5	%19.2

Grup A'da inotrop alan hasta sayısı, Grup B'ye göre, anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.000) (p<0.05).



Grafik 1 İnotrop uygulanan hasta oranları (*ortalama*)

Her iki grupta kullanılan inotropolar tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5

	Dobutamin		Dopamin		İABP		Dobutamin Dopamin		Dobutamin Dopamin Adrenalin	
	<i>sayı</i>	<i>oran</i>	<i>sayı</i>	<i>oran</i>	<i>sayı</i>	<i>oran</i>	<i>sayı</i>	<i>oran</i>	<i>sayı</i>	<i>oran</i>
	Grup A	1	%3.8	-	-	-	-	3	%11.5	-
Grup B	3	%11.5	3	%11.5	1	%3.8	11	%42.3	3	%11.5

Grup A'da tek başına dopamin alan ve İABP uygulanan hasta bulunmadı. Grup A'da dobutamin ve dobutamin ile dopamini birlikte kullanan hasta sayısı Grup B'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.000$) ($p<0.05$).

Her iki grupta inotrop ilaçların uygulanma süreleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6

	Grup A	Grup B
Süre (saat)	0.46±1.13	5.92±6.54

Grup A'da inotropoların ortalama uygulanma süresi, Grup B'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.000$) ($p<0.05$).

Her iki grupta kullanılan inotropik ilaçların dozları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7

	DOBUTAMİN ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$)	DOPAMİN ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$)	ADRENALİN ($\mu\text{g}/\text{dk}$)
GRUP A	0.50 \pm 1.20	0.42 \pm 1.20	0
GRUP B	3.46 \pm 2.94	3.51 \pm 3.04	0.4 \pm 0.10

Grup A'da kullanılan dobutamin ve dopamin dozları, Grup B'de kullanılanlardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.00$) ($p<0.05$).

V. TARTIŞMA

Açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda, ameliyat öncesi dönemde kalp yetmezliği olması, ameliyat sonrası takibinde, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Kanda NT-proBNP ölçümü, kalp yetmezliği tanısında kullanılan bir yöntemdir ^(6, 38, 80). NT-proBNP düzeyi, Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile kolay, hızlı ve doğru bir şekilde ölçülebilmektedir ⁽¹²¹⁾. Bu yöntem sayesinde açık kalp ameliyatı yapılacak hastalarda, ameliyat öncesi NT-proBNP düzeyi bakılarak, ameliyat sonrası dönemde prognoz hakkında bilgi elde edilebilir ⁽⁹⁾. Biz de, yaptığımız bu çalışmada, açık kalp ameliyatı öncesi dönemde kanda Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi kullanılarak tespit edilmiş NT-proBNP düzeyi ile ameliyat sonrası dönemde hastanın prognozunu değerlendirdik.

Luchner ve arkadaşları ⁽¹²⁰⁾ Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile NT-proBNP düzeyini tespit etmiş ve bunun çok değerli bir kardiyak belirteç olabileceğini ifade etmiştir. Riskli hastalarda, NT-proBNP'yi sol ventrikül disfonksiyonunu ortaya çıkarmada yeni bir tanı aracı olarak göstermiştir. Bu kardiyak belirtecin de Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile hızlı ve kolay bir şekilde, her yerde ve koşulda tespit edilebileceğini makalelerinde belirtmişlerdir.

Asmussen ⁽¹²⁵⁾, kalp yetmezliğinde proBNP'yi değerlendirdiği çalışmasında, NT-proBNP'nin günlük yapılabilen testlerden biri olabileceğini ve kalp yetmezliği tanısında yeni bir kardiyak belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. NT-proBNP'nin ventrikül miyozitlerinin gerilmesi ile salgılanıp kanda düzeyinin arttığını ifade etmiştir. Kalp yetmezliğinin tanısı ve izleminde oldukça

kullanışlı bir yöntem olduğunu öne sürmüştür. Asmussen, NT-proBNP ölçümü için, Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemini kullanmıştır.

El Mahmoud ve arkadaşları ⁽¹²⁶⁾ 75 yaş üstü hastalarda, kalp yetmezliği tanısında NT-proBNP'yi değerlendirmişler ve NT-proBNP ölçümü için, Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemini kullanmışlardır. Passino ve arkadaşları da ⁽¹²⁷⁾ Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemini değerlendirmişler ve NYHA sınıf I ve II hastalarda dahi, kalp yetmezliğinin tanısında, proBNP ölçümünün çok değerli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sokoll ve arkadaşları da ⁽¹²⁸⁾ yaptıkları çalışmada, Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemini değerlendirmişlerdir. ProBNP'nin sağlıklı, güvenilir bir tanı aracı olduğunu ve rutin klinik laboratuvarlarında kolaylıkla ölçülebildiğini ifade etmişlerdir. Biz de çalışmamızda, laboratuvarımızda kolaylıkla yapılabilen, Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile bakılmış olan NT-proBNP düzeylerini değerlendirdik.

Asmussen ⁽¹²⁵⁾, Mukoyama ve arkadaşları ⁽⁶⁶⁾, Tateyama ve arkadaşları ⁽³⁸⁾, Yandle ve arkadaşları ⁽⁸⁰⁾ yaptıkları çalışmalarında proBNP'yi değerlendirmiş ve ortalama olarak NT-proBNP'nin normal değerlerini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalara göre, ortalama olarak 220 pg/ml'nin altı seviyeler normal olarak ifade edilmiştir. Biz de çalışmamızda NT-proBNP düzeyi 220 pg/ml'nin altında olanlar ile bu değer üstünde olanları ayrı birer grup olarak ayırdık ve birbirleri ile karşılaştırdık.

NT-proBNP düzeyi, ameliyat öncesi dönemde miyokardiyal disfonksiyonu olan ve kreatinin değeri normalin üzerindeki hastalarda yüksek olarak bulunmaktadır. Hemodiyaliz ise NT-proBNP düzeyini etkilememektedir ⁽¹²¹⁾. Luchner ve arkadaşları ⁽¹²⁹⁾, böbrek yetmezliği olan hastalarda proBNP'nin patolojik düzeyinin saptanması için yaptıkları çalışmalarında, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda NT-proBNP düzeyinin oldukça yüksek olarak tespit edildiğini ileri sürmüşlerdir. Lee ve arkadaşlarının ⁽¹³⁰⁾ kreatinin klirensi ile plazma BNP konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, ikisi arasında anlamlı ilişki tespit etmişler ve kreatinin klirensi yüksek olanlarda proBNP

düzeyini artmış olarak bulmuşlardır. Leowattana ve arkadaşlarının ⁽¹³¹⁾ yaptığı başka bir çalışmada: kardiyak yetmezlikte, NT-proBNP'nin 220 pg/ml'nin üstündeki düzeyi tanı koydurucu olmasına rağmen, böbrek yetmezliği olan hastalarda bu değer daha yüksek olarak bulunmuştur. NT-proBNP'nin, böbrek yetmezliği olan hastalarda, kalp yetmezliğini göstermede çok kullanışlı olmayacağı ifade edilmiştir. Biz de çalışmamızda, kreatinin değeri yüksek olan hastalarda, yüksek proBNP düzeyi görülebileceğinden ve bu değerlerin çalışma sonuçlarını etkileyebileceğini düşünerek; aynı zamanda böbrek yetmezliği olanlarda proBNP'nin patolojik düzeyi tam olarak ortaya konmamış olduğundan, kreatinin değeri yüksek olan hastaları çalışmaya dahil etmedik.

NT-proBNP seviyesi, doğumda hızlı bir şekilde yükselmeye başlar ve hayatın ilk günlerinde seviyesi azalır. İlk 4 ay'dan sonra seviyesi sabit kalır ve cinsiyet faktöründen etkilenmez ⁽¹³²⁻¹³⁴⁾. Hogenhuis ve arkadaşları ⁽¹³⁵⁾, yaş faktörünün, proBNP'nin klinikte kullanımını sınırlayabileceğini düşünerek yaptıkları bir çalışmada, yaşın proBNP ile yakın ilişkide olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, 80 yaşındaki hastalardaki NT-proBNP seviyesinin, 40 yaşındakilere göre 4,3 kat arttığını göstermişlerdir. Erkek ve kadın arasında istatistiksel olarak fark saptamamışlardır. Asmussen ve arkadaşları ⁽¹²⁵⁾ yaptıkları bir çalışmada, ellili yaş referans alarak, NT-proBNP seviyesinin patolojik ve normal değerlerini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, proBNP değeri düşük olan Grup A'da ortalama yaş 59 ve proBNP değeri yüksek olan Grup B'de ortalama yaş 60 olarak bulduk. İstatistiksel olarak da iki grup arasında, yaş açısından, fark saptamadık. Bu şekilde, elde edilen proBNP seviyeleri yaş faktöründen etkilenmemiştir.

Obezite kadınlar arasında oldukça yaygındır. Vücut ağırlığının artması ile kardiyovasküler hastalık riskinde de artış olmaktadır. Hermann ve arkadaşlarının ⁽¹³⁶⁾ yaptığı bu çalışmada, vücut ağırlığı ile NT-proBNP seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Vücut ağırlığı fazla olan kadın hastalarda NT-proBNP seviyesinin daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Bunun sebebinin de

kardiyak bozulmaya bağlı olabileceğine inanmışlardır. Vücut ağırlığı azaldıkça proBNP seviyesinin de azaldığını görmüşlerdir.

Grup A'da ortalama vücut ağırlığını 71.69 ± 10.33 kg ve Grup B'de 72.38 ± 13.06 kg olarak bulduk. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark saptamadık ($p=0.833$). Vücut ağırlığının fazla olmasına bağlı yüksek çıkabilecek NT-proBNP seviyelerinin, iki grup arasındaki karşılaştırmayı etkilemediğini gördük.

İskemik nedenli kronik kalp yetmezliği, sistolik disfonksiyonu göstermek için ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (*LVEF*) %39'un altında ise kalp yetmezliği tanısı konabilir ^(137, 138). Uygun hastalarda miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ve radyonüklid ventrikülografi ile de canlı miyokard dokusu saptanabilir ⁽¹³⁷⁾. Bu yöntemlerin yanında natriüretik peptidlerin kan seviyelerinin tespit edilmesi de kalp yetmezliği tanısında yardımcıdır. İskemik kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği ve sistolik disfonksiyonda NT-proBNP, iyi bir prognostik faktördür ⁽¹³⁷⁾.

BNP seviyeleri sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yükselir. NT-proBNP kalp yetmezliği tanısına yardımcı olur ve prognoz hakkında bilgi verir ⁽¹³⁹⁾. Normal ventrikül fonksiyonu olan kişilerde NT-proBNP seviyesi düşük iken, anormal ventrikül fonksiyonu olanlarda seviyesi yüksek tespit edilmiştir ⁽¹⁴⁰⁾. NT-proBNP seviyeleri, sol ventrikül EF'si ile anlamlı olarak ilişkilidir ^(9, 138). Bu da NT-proBNP seviyelerinin kardiyak fonksiyonu yansıttığını bir kanıtıdır ⁽⁹⁾. Luchner ve arkadaşlarının ⁽¹⁴⁰⁾ sol ventrikül disfonksiyonu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, EF değeri %35'in altında olan sol ventrikül disfonksiyonlu hastaları ortaya çıkarmada NT-proBNP'nin sensitivitesi %91 ve spesifitesi %75 olarak bulunmuştur. Longhitano ve arkadaşları ⁽¹⁴¹⁾ ile Falkensammer ve arkadaşları ⁽¹⁴²⁾, LVEF %40'ın altında olan hastalarda NT-proBNP seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda NT-proBNP seviyesi düşük olan grupta LVEF değerini ortalama olarak 45.96 ± 5.66 bulduk. NT-proBNP seviyesi yüksek olan grupta

ise LVEF deęerini ortalama olarak 40.11 ± 7.47 bulduk. LVEF deęeri dūřuk olan hastalar kalp yetmezlięi tanısı konmuř veya kalp yetmezlięi bulguları olan hastalar idi. LVEF yūksək olan hastalarda ise kalp yetmezlięine ait bulgular tespit etmedik. Bu bulgular NT-proBNP seviyelerinin, kalp yetmezlięi için prognostik deęer tařıyan gūvenilir bir marker olabileceęini desteklemektedir.

Ortalama arter basıncında yūksəklik, sol ventrikūl fonksiyon bozukluęu olmayan hastalarda NT-proBNP seviyesini etkilememektedir ⁽¹¹³⁾. Hipertansif hastalarda, NT-proBNP seviyesi, sadece sol ventrikūl sistolik fonksiyon bozukluęunda artmaktadır. Bu sebeple hipertansif hastalarda dahi NT-proBNP kalp yetmezlięi tanısında deęerlidir ⁽¹¹³⁾. Pedersen ve arkadařları da ⁽¹⁴³⁾ NT-proBNP'nin, hipertansiyon gibi risk faktōrlerinin bulunması durumunda bile, kalp yetmezlięi tanısında ve prognozunu gōstermede deęerli olduęunu bildirmişlerdir. Sol ventrikūl hipertrofisi olan hipertansif hastalarda NT-proBNP seviyeleri, normal kiřilere gōre yūksektir ⁽¹⁴⁴⁾. Őzellikle sol ventrikūl hipertrofisinin yanında kardiyovaskūler hastalık ōykūsū de varsa, NT-proBNP seviyesi belirgin olarak artar. NT-proBNP, sol ventrikūl hipertrofisi olan hipertansif hastalarda da prognostik faktōrdūr ⁽¹⁴⁴⁾. Rivera ve arkadařları ⁽¹⁴⁵⁾ ise, dięer çalıřmaların aksine, hipertansif hastalarda, NT-proBNP'nin kalp yetmezlięi tanısında spesifitesinin azaldıęını ifade etmektedirler. Hipertansif hastalarda, normotansif olanlara gōre, NT-proBNP seviyesini yūksək bulmuřlardır.

NT-proBNP seviyesi dūřuk olan grupta ortalama arter basıncını $109,03 \pm 27,5$ mmHg ve yūksək olan grupta $99,50 \pm 26,80$ mmHg civarında bulduk. Her iki grup arasında arter basınçları arasında farklılık gōrmedik ($p=0.210$). Ancak her iki grupta, kendi içinde, ameliyat ōncesi dōnemdeki arter basınçları, ameliyat sonrası dōnemdeki arter basınçlarından anlamlı olarak yūksək bulduk. Çalışmamızda da arteriyel basınç değerlerinin NT-proBNP seviyelerini etkilemediğini gōrdük.

Sol ventrikūl sistolik fonksiyon bozukluęu olan hastalarda, artmış sol ventrikūl dolma basıncı, yūksək NT-proBNP seviyeleri ile yakın iliřkidedir ⁽¹⁴⁵⁾.

Pulmoner Kapiller Wedge Basıncının artması, ventrikül içi gerilimin artması anlamına geldiğinden, NT-proBNP de artmış olarak tespit edilir. Santral venöz basınç da kardiyak doluluğu, dolayısıyla kardiyak gerilmeyi yansıtmaktadır. Santral venöz basınç artışı da BNP seviyelerinde artışa neden olur ⁽¹⁴⁶⁾.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda, sağ ventrikül basıncı ve hacmi artar. Sağ ventrikül basıncında artış miyozitlerde gerilmeye, dolayısıyla NT-proBNP seviyesinde artışa neden olur ⁽¹⁰¹⁾. Bu sayede, NT-proBNP seviyesinin ölçümü, solunumsal dispne ile kalp yetmezliğine bağlı dispneyi birbirinden ayırmada faydalıdır. Bütün bunlara ek olarak pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisini düzenlemede ve prognozunu göstermede de NT-proBNP değerlidir ^(146, 147). Yap ve arkadaşlarının ⁽¹⁴⁸⁾ yaptığı bir diğer çalışmada da BNP'nin, primer pulmoner hipertansiyonda, mortaliteyi gösteren bir faktör olduğu iddia edilmiştir.

Çalışmamızda, pulmoner kapiller wedge basıncı, pulmoner arter basıncı ve santral venöz basınç her iki grupta da normal sınırlarda bulunmuştur. Grup A ile Grup B arasında da anlamlı olarak fark görülmemiştir. Morimoto ve arkadaşlarının ⁽⁹⁾, kalp cerrahisi yapılan hastalarda NT-proBNP seviyesini değerlendirdikleri çalışmalarında da PCWP, PA ve CVP ile NT-proBNP arasında ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda da Grup B'deki olgularda, NT-proBNP seviyelerinin yüksek olması, PCWP, PA ve CVP'den etkilenmemiştir.

Kan NT-proBNP seviyesi kardiyak output ve kardiyak indeks ile ters orantılıdır. Kardiyak output ve kardiyak indeks değerlerinde düşüklük, düşük kardiyak debili kalp yetmezliği anlamına gelir ⁽⁹⁾. Kalp, kendine gelen kanı, yeterince perifere pompalayamadığından, kalp içi hacim artar ve miyozitlerde gerilme ortaya çıkar. Bu gerilme de NT-proBNP salgılanmasına yol açarak, kan seviyesinin artmasına neden olur ⁽⁹⁾. Düşük kardiyak indeks NT-proBNP'de artış ile sonuçlanır. Kardiyak indeksin düzelmesi ile NT-proBNP seviyelerinde de düşme görülmektedir ⁽¹⁴⁹⁾. Scharhag ve arkadaşları da ⁽¹⁵⁰⁾ kardiyak output ile NT-proBNP seviyesi arasındaki anlamlı ilişkiyi bahsetmiştir. Kardiyak

output değeri düşük olanlarda, NT-proBNP seviyesinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda NT-proBNP'nin normal sınırlarda olduğu Grup A'da kardiyak output ve kardiyak indeks, Grup B'den anlamlı olarak yüksek bulundu. Kardiyak indeks ve kardiyak outputtaki bu yükseklik, ameliyat öncesi, ameliyat sırasında ve ameliyattan sonraki her üç dönemde de görüldü. Gruplar içinde ise ameliyattan önceki kardiyak indeks ve kardiyak output değerleri, ameliyattan sonraki değerlerden anlamlı olarak düşük bulundu. Kardiyak outputta düşüklük kalp yetmezliğinin göstergelerinden biri olduğu için, Grup B'de düşük kardiyak output bulunması beklenen bir sonuçtur. Bu nedenden dolayı kardiyak outputu düşük olan hastalarda NT-proBNP seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Ciddi miyokard fonksiyon bozukluğu durumunda, hemodinamik destek sağlamak için çok çeşitli inotropik, vazoaktif tedaviler vardır. Yeterli kan basıncı sağlamak ve kardiyak indeksi düzeltmek için bu inotropik tedavilerin hangisinin uygulanacağına karar verilmesi önemlidir. Bu seçim genellikle, kalp yetmezliğine neden olan etyolojiye, ilacın etki mekanizması ve yan etkilerine göre yapılmaktadır. Kalp cerrahisinde erken postoperatif dönemde genellikle inotropik ajan olarak dopamin, dobutamin kullanılmaktadır. Bu ilaçlara cevap alınamayan hastalarda epinefrin tedaviye eklenmektedir. İleri derecede kalp yetmezliği olan ve inotropik ajanlara cevap vermeyen hastalarda ise intraaortik balon pompası desteği de yapılmaktadır.

NT-proBNP seviyesi, kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Kalp yetmezliğinin tedavisinde de inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Bu nedenle inotrop ajan verilen hastalarda NT-proBNP seviyesi yüksek beklenir. Morimoto ve arkadaşlarının⁽⁹⁾ yaptığı çalışmada da verilen inotrop ajanlar ile NT-proBNP seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. NT-proBNP seviyesi yüksek olan hastalar inotrop ajan ile desteklenmiştir. İnotrop ajan kullanım oranı da daha yüksek bulunmuştur. Hutfless ve arkadaşları⁽¹⁵¹⁾ kalp cerrahisi yapılan hastalarda, intraaortik balon pompası kullanımı ile NT-proBNP arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, preoperatif dönemde NT-proBNP yüksek

bulunan hastalarda, anlamlı olarak intraaortikbalon pompası kullanımının artmış olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda sadece bir hastada intraaortik balon pompası kullanıldı. Bu hastada da NT-proBNP seviyesini yüksek bulduk.

Çalışmamızda, NT-proBNP düzeyi düşük olan grupta inotropik ajan kullanılan hasta sayısını, NT-proBNP düzeyi yüksek olan gruptan anlamlı olarak daha az bulduk ($p<0.05$). Grup A'da kullanılan inotropik ajanların genellikle dobutamin ve dopamin olduğunu tespit ettik. Dobutamin ortalama $0,5\pm 1.20$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ve dopamin ortalama $0,42\pm 1.20$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda uygulandı. Grup B'de ise dopamin ve dobutaminin yanı sıra, adrenalin ve İABP kullanıldı. Dobutamin ortalama 3.46 ± 2.94 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, dopamin 3.51 ± 3.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ve adrenalin 0.4 ± 0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda uygulandı. Grup B'de kullanılan inotrop ajanların anlamlı olarak daha yüksek dozda kullanıldığını tespit ettik ($p=0.00$). Grup A'da inotropik ajan kullanım süresi ortalama 0.46 ± 1.13 saat, Grup B'de ise bu süre ortalama 5.92 ± 6.40 saat olarak bulundu. Grup B'de kullanılan intraaortik balon pompası 48 saat uygulandı. Grup B'de inotropik ajanların daha fazla kombine edilerek kullanıldığı da sonuçlarımız arasındadır. Tüm bu inotrop ajanlar kalp yetmezliği tedavisi için kullanıldığı için, NT-proBNP seviyesi ameliyattan önceki dönemde yüksek olan hastalarda daha fazla inotrop ajana gereksinim duyulduğu ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar NT-proBNP seviyesi düşük olan Grup A hastalarında inotropik ajan kullanımına gereksinim duyulsa da; Grup B ile karşılaştırıldığında, bu gereksinimin çok daha az ve kısa süreli olduğu görülmektedir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ameliyat öncesi dönemde proBNP düzeyi bakılan ve açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda, ameliyat sonrası erken dönemde inotropik ajan kullanımının değerlendirildiği çalışmamızda, NT-proBNP seviyesi yüksek olan grupta daha yüksek dozda ve daha uzun süre inotropik ajanın kullanıldığını gördük. Aynı grupta inotropik ajanların daha fazla kombine edildiğini tespit ettik.

NT-proBNP düzeyi yüksek olan hastaların büyük çoğunluğunda, ameliyat sonrası erken dönemde, kalp yetmezliğine yönelik tedavi uygulandı. Bu hastaların kardiyopulmoner bypasstan ayrılması esnasında da, kalp inotropik ajanlar ile desteklendi. NT-proBNP seviyesi yüksek olan bir hastada intraaortik balon pompası gereksinimi de oldu.

Sonuç olarak açık kalp ameliyatı öncesi dönemde proBNP düzeyi bakılarak, ameliyattan sonraki dönemde hastanın prognozu hakkında fikir edilebilir. Ameliyat sonrası dönemde inotropik tedavi rejimi belirlenebilir. Bu konuda yeterli literatür bulunmadığından, daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

VII. ÖZET

Bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass ile koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda, ameliyat öncesi dönemde NT-proBNP düzeyinin ölçülmesinin, ameliyat sonrası erken dönemde inotropik ajan kullanımına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Mart 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında, merkezimizde, elektif koroner arter bypass greftleme ameliyatı uygulanacak 52 olgu çalışmaya alındı. Ameliyattan önceki dönemde böbrek yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, kombine kapak hastalığı, ciddi obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tümünde, ameliyattan önceki dönemde ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi. Tüm hastalarda NT-proBNP düzeyi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında Elecys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem ile ölçülen NT-proBNP için normal değer 220 pmol/lit'nin altı olarak alındı. Hastalar, NT-proBNP düzeyi 220 pmol/lit'nin altında olanlar (grup A) ile bu değer üstünde olanlar (grup B) şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu gruplar inotropik ilaç ve kalp destekleyici ilave yöntem kullanımına göre karşılaştırıldı. NT-proBNP seviyesi yüksek olan grupta, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kardiyak output ve kardiyak indeks değerleri düşük bulundu ($p < 0.05$). NT-proBNP seviyesi yüksek olan grupta daha yüksek dozda ve daha uzun süre inotropik ajanın kullanıldığı görüldü ($p < 0.05$). Arteriyel basınç, santral venöz basınç gibi hemodinamik parametrelerde, gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, açık kalp ameliyatı öncesi dönemde NT-proBNP düzeyi bakılarak, ameliyattan sonraki dönemde hastanın prognozu hakkında fikir edilebileceği ve ameliyat sonrası dönemde inotropik tedavi rejiminin belirlenebileceği kanısına varıldı.

VIII. SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF POSTOPERATIVE INOTROPIC USAGE AND PREOPERATIVE NT-PROBNP LEVELS IN OPEN HEART SURGERY

The aim of this study is to evaluate the preoperative NT-proBNP levels on the use of inotropic agents in the early postoperative period, in patients who had undergone coronary artery bypass graft (CABG) with cardiopulmonary bypass.

52 patients that had elective CABG between March 2004 and May 2005 were taken into study. Those who had renal failure, new onset myocardial infarction, combined valvular diseases, severe obstructive pulmonary disease in the preoperative period were excluded from the study. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) were evaluated echocardiographically in the preoperative period in all patients. All of the patients NT-proBNP levels were calculated in Celal Bayar University faculty of medicine biochemistry laboratory using Elecsys proBNP sandwich immunoassay method. NT-proBNP levels for this method was under 220 pmol/l. The patients were grouped into two as the NT-proBNP levels under 220 and above 220 pmol/l. They were compared according to the use of inotropic agents and heart assisting methods. In patients where NT-proBNP levels were high, LVEF, cardiac output and cardiac index values were found lower ($p < 0.05$). Longer time and higher doses of inotropic agents were used in the group whose NT-proBNP levels were high ($p < 0.05$). No differences were observed concerning arterial pressure and central venous pressure ($p < 0.05$).

We concluded that measuring NT-proBNP levels preoperatively, gives opinion about the need for inotropic agents treatment postoperatively.

IX. KAYNAKLAR

1. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, et al. Bedside diagnosis of preserved versus impaired left ventricular systolic function in heart failure. *Am J Cardiol* 1991;67:1002–6
2. Geltman EM. Mild heart failure: diagnosis and treatment. *Am Heart J* 1989;118:1277–91
3. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991;121:1852–3
4. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000, 11–25
5. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195–203
6. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921–9
7. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132:1961–70.

8. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30
9. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 1998;28:23–9
10. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:951–7
11. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:301–6
12. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Eng J Med* 1992;327:669–77
13. The SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327(10):685–91
14. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989;10(7):647–56
15. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS, et al. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(3):403–10

16. Massie B, Ports T, Chatterjee K, et al. Long-term vasodilator therapy for heart failure: clinical response and its relationship to hemodynamic measurements. *Circulation*. 1981;63(2):269–78
17. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107–15
18. Richard J, Rodeheffer MD, Wayne L, et al. Pathophysiology of circulatory failure. In: Giuliani E, Bernard J, Michael D, et al. *Mayo Clinic Practice of Cardiology*, 3rd ed. Mosby-Wolfe Medical Communications, 1996:550
19. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1984;101(3):370–7
20. Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation*. 1987;75:36–48
21. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, et al. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol*. 1992;69:523–31
22. Braunwald E. *The myocardium: Failure and infarction*. New York, H. P. Publishing Co., 1974,409
23. Margeret M, Redfield MD. Evaluation of congestive heart failure. In: Giuliani E, Bernard J, Michael D, et al. *Mayo Clinic Practice of Cardiology*, 3rd ed. Mosby-Wolfe Medical Communications, 1996:573
24. Goldberger AL. A specific ECG triad associated with congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1982;5(4):593–9

25. Bigger JT Jr. Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;75(5 Pt 2):28–35

26. de Vecchi RD, Franken RA, Fares A. The principle cardiovascular pathologies and electrocardiographic changes in the elderly patient *Rev Paul Med*. 1987;105(3):152–6

27. Levy D, Anderson KM, Plehn J, et al. Echocardiographically determined left ventricular structural and functional correlates of complex or frequent ventricular arrhythmias on one-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol*. 1987;59(8):836–40

28. Vitolo E, Madoi S, Palvarini M, et al. Relationship between changes in R wave voltage and cardiac volumes. A vectorcardiographic study during hemodialysis. *J Electrocardiol*. 1987 Apr;20(2):138-46

29. O'Keefe JH Jr, Zinsmeister AR, Gibbons RJ. Value of normal electrocardiographic findings in predicting resting left ventricular function in patients with chest pain and suspected coronary artery disease. *Am J Med*. 1989;86:658–62

30. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, et al. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med*. 1983;75(5):750–5

31. Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assesment by two-dimensional and doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992;9:437–57

32. Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *irculation*. 1990 ;82(4):1127-39

33. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1687–96
34. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89–94
35. Wright GA, Struthers AD. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2005 Oct 10
36. Mikkelsen KV, Bie P, Moller JE, et al. Neurohormonal activation and diagnostic value of cardiac peptides in patients with suspected mild heart failure. *Int J Cardiol.* 2005 Oct 5
37. Mockel M, Muller R, Vollert JO, et al. Role of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide in risk stratification in patients presenting in the emergency room. *Clin Chem.* 2005;51(9):1624–31
38. Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:760–7
39. Sanchez JA, Mentzer RM Jr. Coronary revascularization in patients with chronic heart failure. *Coron Artery Dis.* 1998;9(10):685–9
40. Miyahara K, Yasuura K, Miyata Y, et al. Coronary artery bypass grafting in cases with poor left ventricular function. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46(11):1105–11
41. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary

- heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart*. 1999;81(4):380–6
42. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1261–9
43. Smith RC, Leung JM, Mangano DT. Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. S.P.I. Research Group. *Anesthesiology*. 1991;74(3):464–73
44. Jain U. Myocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 1995;10:520–6
45. Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:886
46. Rahimtoolaa SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211–21
47. Rahimtoolaa SH. The hibernating myocardium in ischaemia and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:22–6
48. Mahran E. Myocardial stunning and hibernation. The Physiology behind the colloquialism. *Circulation* 1990;82:273–38
49. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 1990;82:723–38
50. Conti VR. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2001;119:2–4

51. Ratliff NB, Young Jr WG, Hackel DB et al. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Surg* 1973;65:425–32
52. Ginanaduran TV, Branthwaite MA, Colbeck JF, et al. Lysosomal enzyme release during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1977;32:743–8
53. Asada S, Yamaguchi M. Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass. Its relationship to early postoperative course. *Chest* 1971;59:478–83
54. Macnaughton PD, Braude S, Hunter DN, et al. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1992;20:1289–94
55. De Backer WA, Amsel B, Jorens PG, et al. N-acetylcysteine pretreatment of cardiac surgery patients influences plasma neutrophil elastase and neutrophil influx in bronchoalveolar lavage fluid. *Intensive Care med* 1996;22:900–8
56. Baue A. *Cardiopulmonary Bypass for Open Heart Surgery*. Edmunds Jr LH. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. USA: Appleton & Lange A Simon & Schuster Company. 1996:1631–52
57. Gorin AB, Liebler J. Changes in serum angiotensin-converting enzyme during cardiopulmonary bypass in humans. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:79–84
58. Smallridge RC, Chernow B, Synder R, et al. Angiotensin converting enzyme activity. A potential marker of tissue hypothyroidism in critical illness. *Arch Intern Med* 1985;145:1829–32

59. Knight A, Forsling M, Treasure T, et al. Changes in plasma vasopressin concentration in association with coronary artery surgery or thymectomy. *Br J Anaesth* 1986;58:1273–7
60. Kaul TK, Swaminathan R, Chatrath RR, et al. Vasoactive pressure hormones during and after cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 1990;13:293–9
61. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78–81
62. Goetz KL, Wang BC, Geer PG, et al. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptides. *Am J Physiol* 1986;250:946–50
63. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, et al. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2003;30:298–304
64. Mair P, Mair J, Bleier J, et al. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 1997;261:57–8
65. Ruskoaho H. Atrial Natriuretic Peptide Synthesis, Release, and Metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479–602.
66. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans - evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402–12
67. Yandle T, Nicholls A, Richards A. Brain natriuretic peptide- its function and diagnostic application. *Clin. Biochem.* 2002;23:3–21

68. Hino J, Tateyama H, Minamino N, et al. Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:693–700
69. Minamino N, Aburaya M, Ueda S, et al. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740–6
70. Tawaragi Y, Fuchimura K, Tanaka S, et al. Gene and precursor structures of human c-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;175:645–51
71. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561–76
72. Hunt P, Richards M, Nicholis T. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin. Endoc.* 1997;47:287–96
73. Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its Messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1476–82
74. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491–500
75. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, et al. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the Mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1811–5

76. Marttila M, Hautala N, Paradis P, et al. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001;142:4693–700
77. He Q, LaPointe MC. Interleukin-1beta regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999;33:283–9
78. Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Characterization of immunoreactive brain natriuretic peptide in human cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:1080–7
79. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-81
80. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832–8
81. Ando K, Hirata Y, Emori T, et al. Circulating forms of human atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1603–7
82. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229–39
83. Chang MS, Lowe DG, Lewis M, et al. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases. *Nature* 1989;341:68–72

84. Goy MF, Oliver PM, Purdy KE, et al. Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. *Biochem J* 2001;358:379–87
85. Maack T, Okolicany J, Koh GY, et al. Functional properties of atrial natriuretic factor receptors. *Seminars in Nephrology* 1993;13:50–60
86. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581–8
87. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3871–6
88. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic factor has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1135–9
89. La Villa G, Stefani L, Lazzeri C, et al. Acute effects of physiological increments of brain natriuretic peptide in humans. *Hypertension* 1995;26:628–33
90. Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, et al. Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci* 1997;92:255–60
91. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91–6

92. John SW, Krege JH, Oliver PM, et al. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995;267:679–81
93. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:4239–44
94. Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 1993;265:159–73
95. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473–6
96. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76:1807–11
97. Nicholls MG, Richards AM. Human studies with atrial natriuretic factor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:199–223
98. Nakamura M, Arakawa N, Yoshida H, et al. Vasodilatory effects of B-type natriuretic peptide are impaired in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1998;135:414–20
99. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clin Nephrol* 1995;43:237–42
100. Togashi K, Fujita S, Kurosawa T, et al. Circulating forms of B-type natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993;39:550–1
101. Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:527–41

102. Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H, et al. Involvement of transcriptional and posttranscriptional mechanisms in cardiac overload- induced increase of B-type natriuretic peptide gene expression. *Circ Res* 1997;81:694–702
103. Liang F, Atakilit A, Gardner DG. Integrin dependence of brain natriuretic peptide gene promoter activation by mechanical strain. *J Biol Chem* 2000;275:20355–60
104. Ogawa E, Saito Y, Harada M, et al. Outside-in signalling of fibronectin stimulates cardiomyocyte hypertrophy in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:765–76
105. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102:3074–9
106. Ruskoaho H, Leskinen H, Magga J, et al. Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. *J Mol Med* 1997;75:876–85
107. Liang F, Gardner DG. Autocrine/paracrine determinants of strain-activated brain natriuretic peptide gene expression in cultured cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1998;273:14612–9
108. Maffei S, Del Ry S, Prontera C, et al. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in post menopausal women. *Clin Sci* 2001;101:447–53
109. Kenny AJ, Bourne A, Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C receptor ligands by endopeptidase–24.11. *Biochem J* 1993;291:83-88

110. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, et al. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000;167:239–46
111. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *European Journal of Endocrinology* 1995;133:207–9
112. Wallen T, Landahl S, Hedner T, et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997;242:307–11
113. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart* 2000;83:278–82
114. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004–9
115. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82–91
116. Butterworth JF, Prielipp RC, Royster RL, et al. Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia* 1992;6:535–41
117. Van Trigt P, Spray TL, Pasque MK, et al. The comparative effects of dopamine and dobutamine on ventricular mechanics after coronary artery bypass grafting: a pressure-dimensions analysis. *Circulation* 1984;70:112–7

118. DiSesa VJ, Brown E, Mudge GH, et al. Hemodynamic comparison of dopamine and dobutamine in the postoperative volum-loaded, pressure-loaded and normal ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:256–63
119. Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE. Development of pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case. *Ann Surg* 1951;134:709–21
120. Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, et al. Automated measurement of N-terminal proBNP for biochemical detection of left ventricular dysfunction. *European Heart Journal* 2002; 4:572
121. Collinson P O, Barnes S, Gilbert A, et al. Serum N-terminal proBNP in perioperative cardiac surgical patients. *Clin Chem*. 2002;48(6):89
122. Pieske B, Herrmann-Lingen C, Lewinski D, et al. NT-Pro Brain Natriuretic Peptide as Marker For Severity and Prognosis of Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2002; 106:683
123. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. 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
124. Almeida F, Farinha R, Pinheiro V. Reference values for nt-pro brain natriuretic peptide (nt-probnp) using an automated electrochemiluminescent analyzer in a portuguese population. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:419
125. Asmussen I. ProBNP in heart failure. A prospective study. *European J of Heart Failure Supp* 2003;2:129

126. El Mahmoud, Alibay Y, Brun-Ney D, et al. NT BNP versus BNP for the diagnosis of heart failure in patients over 75 year old. *European J of Heart Failure Supp* 2003;2:121
127. Passino C, Prontera C, Iervasi A, et al. Analytical and clinical performance of NT-proBNP immunoassay. *J of Heart Failure Supp* 2003;2:125
128. Sokoll L, Baum H, Collinson P, et al. Performance evaluation of Elecsys proBNP in a multicenter study. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(8):965–72
129. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002;39(1):99–104
130. Lee MJ, Tang WHW, Girod JP, et al. Using B-Type Natriuretic Peptide (BNP) in ambulatory patients with chronic heart failure and concomitant chronic renal insufficiency. *Euro J of Heart Fail Suppl* 2003;2:117
131. Leowattana W, Ong-Ajyooth L, Taruangsri P, et al. Circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in chronic dialysis patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:52–8
132. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003 Aug;89(8):875–8
133. Koch A. Age-related reference values for plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in infants and children. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:351
134. Nir A, Bar B, Perles Z, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Normal plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth, and in patients with heart disease. *Euro J of Heart Fail Supp* 2003;2:118

135. Hogenhuis J, Jaarsma T, Hillege JL, et al. Changes in natriuretic peptides with ageing and differences in gender of patients with heart failure. A comparison between ANP/N-ANP vs. BNP/N-BNP. Euro J of Heart Fail Supp 2003;2:129
136. Hermann KM, Hanusch-enserer U, Graenitz-trisko CH, et al. Normalization of elevated plasma levels of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (nt-probnp) after surgically induced massive weight-loss in morbid obese females. Clin Chem Lab Med 2003;41:426
137. ClelandJGF, Lahiri A, Dalle Mule J, et al. Comparative prognostic value of laboratory measurements in patients with heart failure, left ventricular systolic dysfunction due to ischaemic heart disease. Euro J of Heart Fail Supp 2003;2:107
138. Pieske B, Lewinski D, Hermann-Lingen CH, et al. NT-pro Brain Natriuretic Peptide as marker for severity and prognosis of left ventricular dysfunction. Euro Heart J 2002;4:575
139. Agullo-Ortuna MT, Garcia-Mancebo M, Pascual DA, et al. BNP and NT-proBNP as markers of heart failure. Clin Chem Lab Med 2003;41:403
140. Nagy E, Tomcsanyi J, Somloi M. NT-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker in heart failure. Clin Chem Lab Med 2003;41:438
141. Longhitano JP, Henrich WL, Light PD, et al. N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) predicts left ventricular function and mortality in hemodialysis patients but not cardiac death: A two-year outcome study. Oral and poster presentation at ACC Atlanta March 2002
142. Falkensammer G, Hammerer-Lercher A, Theurl A, et al. BNP and ntprobnp are comparable markers for the diagnosis of systolic or diastolic left ventricular dysfunction. Clin Chem Lab Med 2003;41:419

143. Pedersen F, Raymond I, Kistorp C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events. *J Card Fail.* 2005;11:70–5
144. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension--a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:313–7
145. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1667–71
146. Ationu A, Burch M, Elliott M, et al. Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis - studies during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Auton Res.* 1993;3:275–80
147. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, et al. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest.* 2004;126:1330–6
148. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem.* 2004;37:847–56
149. Knebel F, Schimke I, Pliet K, et al. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. *J Card Fail.* 2005;11:38–41
150. Scharhag J, Urhausen A, Herrmann M, et al. No difference in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations between endurance athletes with athlete's heart and healthy untrained controls. *Heart* 2004;90:1055–6

151. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1873–9