



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA KARDİYAK
DİSFONKSİYONU GÖSTEREN BİR SERUM MARKERİ OLAN PRO-BNP
SEVİYELERİ İLE HASTALIK GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Latif VEYSELOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA KARDİYAK
DİSFONKSİYONU GÖSTEREN BİR SERUM MARKERİ OLAN PRO-BNP
SEVİYELERİ İLE HASTALIK GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Latif VEYSELOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA KARDİYAK
DİSFONKSİYONU GÖSTEREN BİR SERUM MARKERİ OLAN PRO-BNP
SEVİYELERİ İLE HASTALIK GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Latif VEYSELOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selim GÜREL

Bursa-2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	20
Bulgular	22
Tartışma ve Sonuç	26
Kaynaklar	29
Teşekkür	34
Özgeçmiş	35

ÖZET

Beyin Natriüretik Peptidi (BNP) ve pro-Beyin Natriüretik Peptidi (pro-BNP) değerlerinin ölçümü konjestif kalp yetersizliğinde tanısal değere sahiptir. Bu çalışmada, karaciğer hastalıklarının şiddeti ile N terminal Beyin Natriüretik Peptidi (NT pro-BNP) seviyeleri arasındaki ilişkinin ortaya konması için karaciğer sirozu tanılı hastalarda altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti, Child-Pugh ve Model for end-stage liver disease (MELD) skorunda artış olmasıyla birlikte NT pro-BNP düzeyinde yükselme olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniği ve kliniğine başvuran hastalar arasından seçilen 120 kişi ile (60 hasta ve 60 kontrol) yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlardan pro-BNP düzeyleri ölçüldü. Hasta grubuna ayrıca Ekokardiyografi (EKO) yapılarak Ejeksiyon fraksiyon (EF) seviyeleri ölçüldü. Böylece kalp yetersizliği olan hastalar dışlandı. Olguların yaş ortalaması $47,5 \pm 12,8$ yıl (18-75) idi. Hasta grubunda erkek/kadın oranı 36/24 idi. Kontrol grubunda erkek/kadın oranı 19/41 idi. Hasta grubunda ortalama pro-BNP düzeyleri 234,5 idi. Hasta grubunda Child-Pugh ve MELD skoruna göre NT pro-BNP düzeyleri değerlendirildiğinde anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Kontrol grubunda ortalama pro-BNP düzeyleri 43,5 idi, pro-BNP seviyeleri açısından hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında arada anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). NT pro-BNP kalp yetmezliği olmayan kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde karaciğer hastalığının şiddeti ile artmaktadır ve mortalitenin ön belirleyicisi olarak kullanılabilir ucuz, noninvaziv ve çabuk sonuç alınabilecek serolojik bir belirteç olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak çalışmamızda, karaciğer sirozlu hastalarda pro-BNP yüksekliği ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında (Child, MELD) anlamlı bir korelasyon gösterildi.

Anahtar kelimeler: Beyin Natriüretik Peptidi, karaciğer sirozu.

SUMMARY

The Association between Disease Scores and pro-BNP Levels, A Serum Marker for Cardiac Dysfunction, in the Patients with Liver Cirrhosis

The measurement of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and pro-Brain Natriuretic Peptide (pro-BNP) levels has diagnostic value for congestive cardiac failure. In this study, it was aimed to assess whether N terminal Brain Natriuretic Peptide (NT pro-BNP) level increases as severity of underlying liver disease, Child-Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores worsen, to disclose the association between the severity of liver disease and the levels of NT pro-BNP. Our study was conducted with 120 persons (60 patients and 60 controls) selected from the patients admitted to outpatients clinic and clinic of Department of Gastroenterology of Uludag University Medical School. From blood samples collected from patients and controls, pro-BNP levels were analyzed. In the patients group, Ejection fraction (EF) levels were also evaluated by Echocardiography (ECHO). Thus the patients having cardiac failure were excluded. The mean age of the patients was $47,5 \pm 12,8$ years (range, 18-75 years). In the patients group, men/women ratio was 36/24. In the group of controls, men/women ratio was 19/41. Average pro-BNP level was 234,5 in the patients group. There was a significant difference when NT pro-BNP levels were evaluated by Child-Pugh and MELD score ($p < 0,05$). In controls group, average pro-BNP level was 43.5 and a significant difference was found when controls and group of the patients were compared with regard to pro-BNP levels ($p < 0.05$). NT pro-BNP increases with the severity of liver disorder in the patients with chronic liver disease who do not have cardiac failure and it can be accepted as an inexpensive, non-invasive serological marker providing rapid results which

can be used as a predictor for mortality. In conclusion, in our study, it was demonstrated a significant correlation between elevated pro-BNP levels and the severity of liver disease (Child, MELD) in the patients with liver cirrhosis.

Key words: Brain natriuretic peptide, liver cirrhosis.

GİRİŞ

Beyin Natriüretik Peptidi (BNP), N terminal pro-Beyin Natriüretik Peptidi (NT pro-BNP)'den lizozomal degraşyon ve endopeptidazlar aracılığı ile sentezlenen atrium ve ventriküllerden salgılanan bir peptiddir (1). BNP ve pro-BNP değerlerinin ölçümü konjestif kalp yetersizliği (KKY) tanısında ve KKY'nin ciddiyetinde tanısal değere sahiptir (2-4).

Sirozlu hastalarda sistemik dolaşım hiperdinamik olup, bu hastalar artmış kalp hızı, azalmış kardiyak debi ve azalmış sistemik vasküler direnç ile normal veya azalmış arteriyal kan basıncı ile karakterizedir. Hepatik yetersizliğe bağılı kardiyak disfonksiyon mekanizması tam olarak bilinmemektedir (5). Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda BNP ve pro-BNP plazma seviyelerinin arttığı gösterilmişse de bazı çalışmalarda karaciğer hastalıklarının ciddiyeti ile NT pro-BNP seviyeleri arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konmadığı görülmüştür (6). Siroz birçok kardiyovasküler değişikliğe (hiperdinamik dolaşım, portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom gibi) sebep olmaktadır (7). Birçok sirotik hasta, erken kardiyak disfonksiyon veya belirgin kalp yetersizliğine benzer klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Pro-BNP seviyelerinin artmış olması ilerlemiş siroz vakalarında sirozun progresyonunda prognostik önem taşıyabilir (8-10).

Bu çalışmada sirozu olan hastalar ile kontrol (sağılıklı) grubu arasında pro-BNP seviyeleri karşılaştırılmıştır. İleri evre karaciğer yetersizliği olan karaciğer nakli adaylarında altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti ve ortalama pro-BNP konsantrasyonları ile Child, Model for end-stage liver disease (MELD) skoru, koagulasyon faktörleri ve albumin seviyesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

1. Konjestif Kalp Yetersizliği

1.1. Tanım

KKY kalbin yapısal veya fonksiyonel hastalıklarından kaynaklanan, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanın pompalanmadığı, karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanabilir (11). Miyokard kontraksiyonundaki defekt kalp yetersizliğinin en sık nedenidir ve bu durum miyokardiyal veya sistolik yetersizlik olarak isimlendirilir (12).

1.2. Etyoloji

KKY etyolojisinin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların saptanması özellikle tedavinin planlanmasında ve izleminde önemli yer tutmaktadır. KKY'nin nedenleri arasında intrinsek miyokard hastalıkları, kalbin iş yükü artışı, ventrikül doluşunun etkilenmesi, iyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi ve aritmiler bulunmaktadır (13).

KKY etyolojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır (13):

A- İntrensek miyokard hastalıkları

- 1- İskemik kalp hastalığı
- 2- Miyokardit
- 3- Kardiyomiyopati
- 4- İnfiltratif hastalıklar (Hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)

B- Kalbin iş yükü artışı

- 1- Basınç yükü artışı
 - a- Sistemik hipertansiyon
 - b- Pulmoner hipertansiyon
 - c- Aort veya pulmoner darlığı
 - d- Aort koarktasyonu
 - e- Hipertrofik kardiyomiyopati
- 2- Volüm yükü artışı
 - a- Mitral veya aort kapak yetersizliği
 - b- Triküspit kapak yetersizliği
 - c- Konjenital soldan sağa şant (Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus)

3- Yüksek debili kalp yetersizliği

a- Tirotoksikoz

b- Ağır anemi

c- Gebelik

d- Arteriyovenöz fistül

e- Beriberi

f- Paget hastalığı

C- Ventrikül doluşunun engellenmesi

1- Kapak akımının engellenmesi; Mitral darlığı, triküspit darlığı

2-Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis

D- İyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi

1- İlaçlar; Adriamisin, disopiramid vs.

2- Mediastinal radyoterapi

E- Aritmiler

1.3. Konjestif Kalp Yetersizliğinin Hemodinamik Değişiklikleri

Kalbin dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamaması; yapısal anomaliler, yetersiz kardiyak doluş ve/veya kontraktil yetersizliğe bağlı meydana gelebilir. Adaptasyon mekanizmaları kan volumünü, kardiyak doluş basınçlarını, kalp hızını ve kas kitlesini artırarak normal fizyolojiyi sağlamaya çalışır. Ancak bu adaptif mekanizmaların da katkısıyla kalbin kontraksiyon ve relaksasyon kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetersizliği hızlı ilerleme göstermektedir (14).

Miyokardiyal hücre ölümü, apoptozis ve nekrozis ile olur. Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve yaşlanma, iskemi, nörohümorale ve sitokin aktivitesinde artış ve hemodinamik yüklenme sonucunda meydana gelir. İskemik miyokardiyal nekroz daha lokalize skar oluşumuna neden olur. Yaşayan hücrelerin üzerindeki artmış hemodinamik yük ve ventriküler remodeling hücre ölümü sonucu oluşan kalp yetersizliğinin en önemli mekanizmalarıdır. Hemodinamik yüklenme ve sitoskeletal proteinleri kodlayan genlerde mutasyon sonucu meydana gelen sitoskeletal anomaliler

de miyosit sitoplazması ve kardiyak remodeling üzerine olumsuz etkilerle yetersizliğe sebep olmaktadır. KKY'de nekrozis ve apoptozis ile miyosit kaybı olur. Norepinefrin salınımı ve anjiyotensin II ve aldosteron model sistemlerde miyosit nekrozuna sebep olmaktadır (14).

Apoptozis, hücrelerin kendi DNA (deoksiribonükleik asid)'larının kendi enzimleriyle hasarlanması sonucu ölümüyle karakterize ve enerji gerektiren bir olaydır (15). Komşu hücrelerle yüzey bağlantısının kaybı, kromatin yoğunlaşması, kromozomal DNA'nın fragmentasyonu meydana gelir. Apoptozis fizyolojik olarak organ sistemlerinin matürasyonunda (embriyogenez) görülür. Ancak normal şartlarda olgunlaşmış hücrelerde gözlenmez. KKY'de apoptozise sebep olan genlerde (örneğin p53 geni) artış mevcuttur. TNF- α (Tümör nekroz faktör-alfa)'da apoptozisi tetikleyen sitokinlerdendir (15, 16).

KKY'de kalsiyum döngüsü değişikliğinin hastalığın son döneminde miyokard fonksiyonu bozulmasında baskın bir rol oynadığını gösterilmiştir. Döngü halindeki toplam kalsiyum miktarının ve kalsiyum atılım hızının yetersizlik durumundaki insan miyokardında azalarak, sistolik serbest kalsiyumunun azaldığı ve diyastolik kalsiyumun arttığı sonucuna varılmıştır (16).

β -adrenoseptör ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) sisteminin etkisi bugüne kadar yapılan çalışmalarda β -adrenerjik sinyal transdüksiyon yolunun yetersizlikteki insan kalbinde değiştiği gösterilmiştir. Bunun nedeni kısmen hem mRNA (mesajcı ribonükleik asid) hem de protein düzeylerinde β 1-adrenoseptör gen ekspresyonundaki azalmaya bağlı olan miyokardiyal β 1-adrenoseptör yoğunluğundaki azalmadır (17).

1.4. Öykü ve Fizik Muayene

Kalp yetersizliği tanısı dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konur ve yardımcı laboratuvar yöntemleri ile desteklenir (18). KKY'de saptanan semptom ve bulgular Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Konjestif kalp yetersizliğindeki semptom ve bulgular.

Nefes darlığı
Efor dispnesi
Ortopne
Paroksizmal noktürnal dispne
Ayak bileği ödemi
Yorgunluk, halsizlik
Öksürük
İştahsızlık
Çarpıntı
Nörolojik şikayetler (Baş dönmesi, uykusuzluk, senkop ve konfüzyon)
Pulsus alternans
Akciğer dinleme bulguları (raller)
Periferik ödem
Boyun ven dolgunluğu
Hepatomegali
Hepatojuguler reflü
Taşikardi
S3 galo
Kardiyak üfürümler
Kalp büyümesi
Santral venöz basınçta yükselme

Nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk KKY'nin karakteristik semptomlarıdır. Egzersiz dispnesi KKY hastalarında en sık görülen semptomlardan biridir. Paroksizmal noktürnal dispne ise KKY için daha özgün bir semptomdur. Ekokardiyografi (EKO) kardiyak fonksiyon bozukluğunu objektif olarak göstermekle beraber KKY etyolojisi ile ilgili yararlı bilgiler de vermektedir. EKO ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçülerek kalbin pompalama gücü objektif olarak değerlendirilebilir. KKY ile karaciğer yetersizliği bulguları arasında benzer bulgular (ödem, ascites, nefes darlığı, çabuk yorulma, halsizlik gibi) olabilir. Bu iki hastalığı birbirinden ayırmak bu yüzden çok önemlidir (13, 18).

1.5.Konjestif Kalp Yetersizliğinin Laboratuvar Değişiklikleri

Tam kan sayımı; Kan hemoglobin, hematokrit değerleri KKY veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik

KKY'de sıklıkla görülebilen enfeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir (15).

Elektrolitler; Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anormallikleri aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi; Renal yetersizlik ve nefrotik sendrom, KKY'ye benzer semptomlara neden olabilir. Ayrıca kronik KKY ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN (kan üre azotu), kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler özellikle tedavi alan hastaların takibinde önemlidir.

Karaciğer fonksiyon testleri; KKY ile karaciğer yetersizliği bulguları benzerdir. Ancak karaciğer sirozu olan hastalarda albumin/globulin oranı, protrombin zamanı uzaması, bilirubin ve karaciğer enzimleri gibi değerler belirgin bozulmuştur.

Endokrinolojik değerlendirme; Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Özellikle bayan hastalarda diyabet önemli bir KKY sebebidir. Dislipidemi de diyabet gibi koroner arter hastalığı risk faktörü olduğundan değerlendirilmelidir.

KKY'nin akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve KKY'deki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan atriyal natriüretik peptid (ANP), BNP, NT pro-BNP, C-tip natriüretik peptid (CNP), endotelin-1, TNF- α , interlökin-1 (IL-1), interlökin- 6 (IL-6), adrenomedülin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli olan biyokimyasal parametrelerdir (15). Egzersiz sırasında KKY tüm hastalarda plazma norepinefrin seviyeleri yükselmektedir. 24 saatlik idrarda norepinefrin salınımı KKY'nin ciddiyetiyle uyumlu olarak yükselmektedir. Norepinefrin, anjiyotensin II ve arginin vazopressin (AVP) damar duvarından endotelin salınımını artırır. Endotelin ise vazokonstüksiyona sebep olmakta olup KKY'de kötü prognozla ilişkilidir. Miyokard infarktüsü (MI) sonucu

oluşturulan KKY deneysel modelinde endotelin reseptör blokeri bosentan hemodinamiyi iyileştirmiş ve yaşam beklentisini artırmıştır (15).

Plazma BNP seviyeleri, KKY'de yaşam beklentisinin altın standart belirleyicisi olarak bilinir. EF'ye göre daha üstün görülmektedir ve KKY'li hastaların teşhis, risk değerlendirmesi ve takibinde faydalı bir biyokimyasal parametredir. Natriüretik peptidler KKY tanısında yardımcı olarak kullanılabilirler (15). KKY tanısında önerilen değerler; BNP için >100pg/ml, NT pro-BNP>125 pg/ml (<75 yaş), 450 pg/ml (>75 yaş) dir (19). Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır (%90'dan daha fazla). Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların kardiyak sebepli olup olmadığının dışlanmasında çok daha değerlidir. KKY'de birtakım sitokinlerin aşırı ekspresyonu da önemli rol oynar. TNF- α ve IL-1 seviyelerinde artış bunlar arasında sayılabilir (15, 19).

2. Karaciğer Sirozu

2.1. Tanım ve Genel Özellikler

Karaciğer sirozu, esas olarak morfolojik bir kavramdır ve tüm kronik aktif karaciğer hastalıklarının son noktasıdır. Morfolojik olarak karaciğer sirozu kısaca, "karaciğerin tümünde yaygın psödonodüler formasyon ile karakterize patolojik bir durum" dur. Sirotik süreçte temel patolojik değişiklikler, hepatik nekroz, bağ dokusunda artma ve hepatositlerin rejenerasyonudur (20).

2.2. Etyoloji ve Sınıflandırma

2.2.1. Etyoloji

Karaciğer sirozuna yol açan faktörler Tablo-2'de gösterildiği gibi çok sayıdadır (21). Bunlar içerisinde ilk iki sırayı viral hepatitler ve alkol tüketimi almaktadır. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da ilk sırada alkol yer alır, ülkemizi de içine alan diğer ülkelerde viral hepatitler ilk sırada bulunur. Ülkemizde karaciğer sirozu nedenleri Tablo-3'te gösterilmiştir ve viral hepatitler %60'ında etyolojik faktör olarak görülmektedir (21).

Tablo-2: Karaciğer sirozunun etyolojisi.

A: Nedeni kanıtlanmış Olanlar	
Kronik Hepatitler	Viral Hepatitler B,C,D
	Otoimmün Hepatitler
Alkol	
Biliyer Hastalıklar	Glikojen depo hastalığı
	Hemokromatozis
	Wilson Hastalığı
	Alfa1-antitripsin eksikliği
	Kistik fibrozis
	Byler's hastalığı
	Galaktozemi
	Herediter tirozinemi
	Herediter hemorajik telenjektazi
	Abetalipoproteinemi
	Porfiryra
İlaç ve toksinler	
Venöz çıkış obstrüksiyonu	Budd-Chiari sendromu
	Venooklüziv hastalık
Kalp yetersizliği	Kronik sağ kalp yetersizliği
	Triküspit yetmezlik
İntestinal Bypass cerrahisi	Jejunioileal bypas
Diğer sebepler	Sifiliz
	Sarkoidoz
B-Kanıtlanmamış nedenler	
Viral Hepatit G	
Şistozomiazis	
Mikotoksinler	
Malnütrisyon	
Obezite	
Diabetes Mellitus	

Tablo-3: Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri ve sıklığı (%).

Siroz nedenleri	Sıklık (%)
Viral Hepatitler	60
Alkol	11
Alkol+Viral Hepatitler	4
Diğer nedenler	9
Kriptojenik	16

2.2.2. Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır (21).

Morfolojik olarak; Karaciğer sirozu, karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre üç morfolojik tipe ayrılır (21).

Bu morfolojik tiplerin özellikleri şöyledir;

1- Makronodüler siroz; Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2- Mikronodüler siroz; 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

3- Mikstnodüler siroz; Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu grup içerisinde olup, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

Fonksiyonel olarak; karaciğer sirozu aktif ve inaktif formlara ayrılır. Hasta tanı aldıktan sonra takiplerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde yükseklik olursa aktif; AST ve ALT değerleri normal olursa inaktif olduğunu gösterir (21).

Klinik evreye göre; kompanse ve dekompanse olarak sınıflandırılır (21). Sinsi seyirli bir hastalık oluşu nedeniyle, vakaların %25-30'u kompanse dönemde tanınır. Kompense dönemde siroz ya asemptomatik ya da semptomatik olabilir. Klinik belirti ve bulguların olmadığı dönemde rutin

muayene veya biyokimik analizler ve ameliyatlarda sirozun varlığından şüphe edilir. Başlıca genel belirtiler halsizlik, çabuk yorulma (KKY'de de görülür), dispepsi, sağ ile sol hipokondriumda ağrıların olmasıdır. Kompanse dönemde başlıca fizik muayene bulguları ikter, hepatomegali ve splenomegali olabilir. Kompanse dönem aylar veya yıllarca devam edebilir. Dekompanse dönemde sirozun en önemli bulgusu assit, ikter ve hepatik ensefalopatinin olmasıdır. Hastalarda dekompanse karaciğer sirozu gelişince genellikle yaşam süresi daha da kısalmaktadır (22).

2.3. Karaciğer Sirozu'nda Hemodinamik ve Kardiyovasküler Değişiklikler

Karaciğer kanlanmasında portal ven (PV) kan akımının %65-80'ini, hepatik arter ise %20-35'ini sağlar. Arteria hepatica propria, porto hepatis arteria hepatica dekstra (sağ lobu besler) ve arteria hepatica sinistra (sol lobu besler) olmak üzere iki dala ayrılır. Venöz kan, vena hepatica dekstra, vena hepatica sinistra aracılığıyla vena kava inferiyora drene olurlar. Son dönem karaciğer yetersizliğindeki hastaların kardiyak debisi yüksek, sistemik dirençleri düşüktür. Çoğunda anormal venöz şantlarla birlikte anormal vazomotor reaksiyon görülür. Hiperkinetik, hiperdinamik bir sirkülasyon mevcuttur. Vazomotor tonus, vazokonstrüktör cevabın azalması nedeni ile düşüktür. Sistemik vasküler rezistansın azalmasındaki patogeneizde değişik faktörlerin etkisi vardır (artmış arteriyovenöz şantlar, katekolaminlere hassasiyetin azalması, plazma prostoglandin düzeylerindeki değişiklikler gibi durumlar) (23, 24).

2.4. Klinik Bulgular ve Semptomlar

Karaciğer sirozu, klinikte karşımıza portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetersizliğe bağlı bulgular şeklinde çıkar. Hastalığın başlangıcında semptom olmayabilir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulmasıyla halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, bulantı, bitkinlik ve kilo kaybı gibi semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Zamanla hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları gelişir (25).

Portal hipertansiyona bağlı olan bulgular; Assit, ödem, splenomegali, özofagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (örneğin siyanoz, dispne) (25).

Hepatoselüler yetersizlik bulguları; Sarılık, kanama diyatezi (burun, dişeti kanaması vs.), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diyabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider angioma), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem) ve hematolojik (anemi) bozukluklardır. Karaciğer sirozunun fizik muayene bulguları ise fötör hepatikus, telenjektazi, tırnaklarda enine çizgilenmeler, beyaz tırnak, lunula kaybı, vücut kıllanmasında azalma, jinekomasti, steatore, çomak parmak, umblikal hernidir. Ayrıca dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda assit, ensefalopati, sarılık ve varisyel kanamalar görülebilir. Bu komplikasyonların hiçbirinin olmadığı durumlarda kompanse siroz, ikter, assit ya da ensefalopatiden birinin veya birkaçının varlığında ise dekompanse siroz adı verilir (25).

2.5.Karaciğer Siroz'nun Laboratuvar Bulguları

Karaciğer sirozunda, çeşitli laboratuvar testlerinde değişiklikler olmasına karşın, tanı koydurucu spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur (26).

- Aminotransferazlar; AST ve ALT biraz yüksek, normal hatta düşük olabilir.
- Alkalen fosfataz (ALP) ; Normal ya da hafif yükselmiş olabilir.
- Gamma glutamil transferaz (GGT); ALP düzeyi ile bağlantılı olarak kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında artabilir. Alkole bağlı kronik karaciğer hastalıklarında daha yüksektir.
- Bilirubin; dekompanseasyon arttıkça yükselir.
- Albumin; sadece karaciğerde sentezlendiğinden dolayı siroz ilerlediğinde azalır.
- Protrombin zamanı (PTZ); karaciğerin koagülasyon faktörlerini sentezleyememesi nedeniyle uzar.
- Globulinler; Bakteriyel antijenlerin karaciğerden lenfoid dokuya şantındaki artış nedeniyle artar.

- Serum sodyum; Yüksek antidiüretik hormon (ADH) nedeniyle serbest su ekskresyonu azaldığından hiponatremi gelişir.

- Trombositopeni; Genellikle hipersplenizme bağlı olarak görülür nadiren

50.000/mm³ün altına iner (26).

2.6. Karaciğer Sirozu Tanısında Yardımcı Yöntemler

2.6.1. Ultrasonografi (US)

Karaciğerde nodularite, irregülarite, ekojenitede artma ve atrofi, sirozun başlıca ultrasonografik belirtilerini meydana getirir. İlerlemiş hastalıkta karaciğer küçük, multinodulerdir, asit ve splenomegali saptanabilir. Doppler US'de, portal dolaşım azalabilir (27).

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)

BT ve MR, erken dönemde morfolojik değişiklikleri yansıtamayabilir. Ancak, karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri saptar ve ilerlemiş dönemde varisleri belirler (28-30).

2.6.3. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi en kesin tanı kriteridir (28). Ancak, özellikle dekompanse dönemde, portal hipertansiyona bağlı belirtilerin bulunması karaciğer biyopsisi gereğini azaltır. Karaciğer biyopsisi; genellikle US rehberliğinde veya perkütan, transjugular, laparoskopik veya intraoperatif olarak alınır.

2.7. Prognoz

Karaciğer sirosunda prognoz etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanakları ile ilişkilidir. Kompanse sirozlu hastalarda dekompanseasyon oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 arasındadır (31). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre, karaciğer yetersizliğinin derecesini gösteren "Child-Pugh" sınıflamasıdır. Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastalar grup A, B ve C olarak 3 evreye ayrılır. Her olgu için çeşitli parametrelerin toplanması ile hesaplanır (Tablo-4) (31).

Tablo-4: Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru.

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	yok	1- 2	3- 4
Assit	yok	Hafif	Orta
Bilirubin	1- 2	2- 3	>3
Albumin	>3,5	2,8- 3,5	<2,8
PTZ(uzamış saniye)	1- 4	4- 6	>6

Child A= 5- 6 puan; Child B=7- 9 puan; Child C=10- 15

Son zamanlarda karaciğer nakli sırasında bekleyen hastalarda MELD skora sistemi de kullanılmaktadır (32-34). Bu skora göre karaciğer nakline karar verilir. MELD skoru hasta kreatinin, INR ve bilirubin değerleri ile özel formüle göre hesaplanır (32-34).

MELD skoru: $[0.957 \times \log_e(\text{creatinine}) + 0.378 \times \log_e(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \log_e(\text{INR}) + 0.643] \times 10$

Sık nükseden özofagus varis kanamalarının olması, sistolik kan basıncının 100 mmHg'nin altında seyretmesi, albuminin 2,5 g/dl'nin altında olması, protrombin zamanının K vitamin tedavisine rağmen 4 saniyeden daha uzun olması ve serum sodyumun 120 mEq/lt altında olması kötü prognoza işaret eder (34).

2.8.Komplikasyonlar

Siroz komplikasyonlarının oluşması hastalığın dekompanse safhaya geçtiğini gösterir. Komplikasyon gözleendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelir (35).

Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar:

- 1- Özofagus varis kanamaları
- 2- Assit
- 3- Spontan assit enfeksiyonları

- 4- Hepatik ensefalopati
- 5- Hepatoselüler karsinoma
- 6- Hepatorenal sendrom
- 7- Hepatopulmoner sendrom
- 8- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
- 9- Enfeksiyonlar
- 10- Endokrin sistem: Hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
- 11- Gastrointestinal sistem (peptik ülser, safra taşları)

3.Karaciğer Nakli

Karaciğer yetersizliği ile sonuçlanan bütün hastalıklarda en uygun tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Karaciğer nakli kararı verilen ve bekleme listesine alınan olgularda karaciğer nakli zamanının belirlenmesi, özellikle organ bulma sıkıntısının olması, bekleme listesindeki hasta sayısının giderek artması ve canlı donörden karaciğer nakillerinin gündeme gelmesi ile daha da önem kazanmış durumdadır. Erken nakli önlemek, bekleme listesindeki hasta kaybını en aza indirmek, nakil zamanını ve önceliğini saptamak açısından MELD ve Child-Pugh skorları oluşturulmuştur. Sirozu olan hastalarda MELD skorunun 15'in üzerinde olması karaciğer nakli adayı olarak değerlendirilmesini sağlar (36-39).

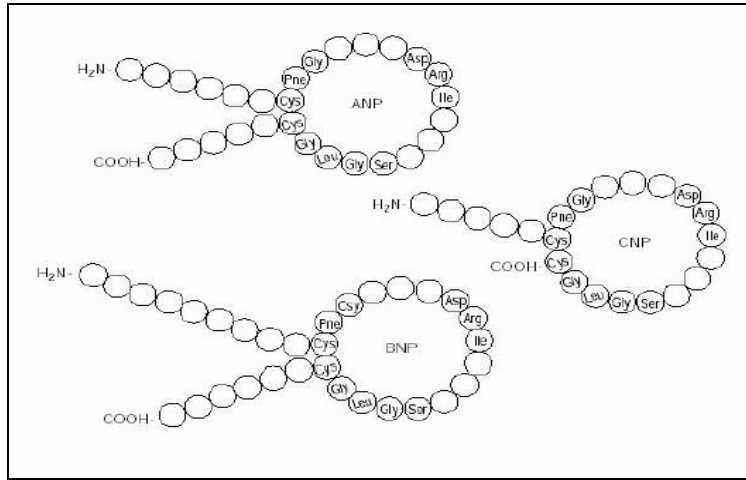
4. BNP

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volumünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. BNP; diğer üyeleri ANP, CNP ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olan natriüretik peptidler ailesine mensuptur (40). Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olabileceği fikri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (41).

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (42).

İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir (43). Oysa takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokard da bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (44).

Natriüretik peptid ailesinin yapısı Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı. (ANP=Atriyal natriüretik peptid, BNP=Beyin Natriüretik Peptidi, CNP=C tipi natriüretik peptid).

BNP bütün natriüretik peptidlerde ortak 17 aminoasid halka yapısını içeren 32 aminoasidlik bir polipeptiddir (45). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark saptanmamıştır (45, 46).

BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve NT pro-BNP'ye parçalanır (47). BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyaran basınç ve

volüm yükünün oluşturduğu miyosit geriliminin olmasıdır (48). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T:timin, A:adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (49, 50).

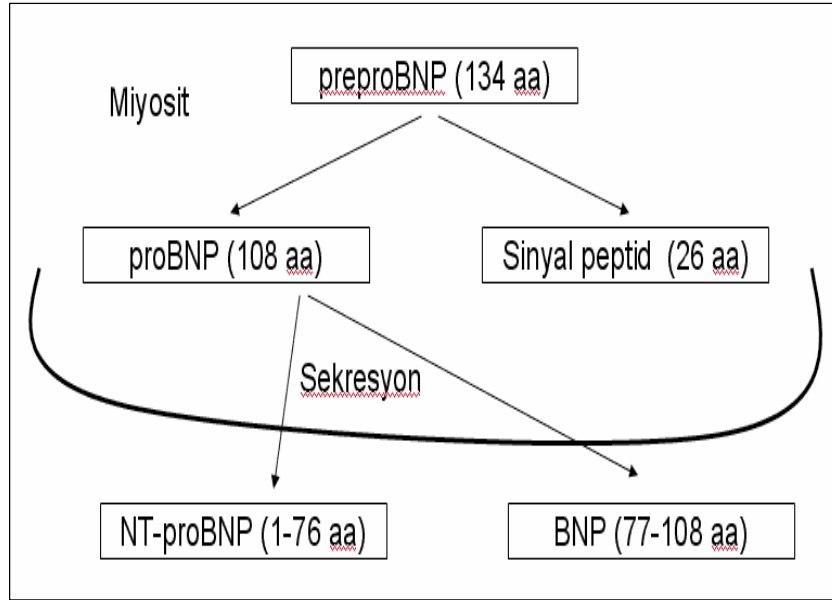
4.1. BNP'nin Etkileri

BNP diürez, natriürez, hipotansiyon ve düz kas gevşemesini sağlar. Guanilat siklaz yolu ile hücre içinde ikincil mesajcı olan cGMP (siklik guanil monofosfat) üretimini uyararak etkilerini gösterir. Natriüretik peptid reseptörleri BNP yıkımında da görev alır. Bunu glomerul apparatusunda proksimal renal tübülü etkileyerek yapar. Renin, aldosteron sekresyonunu inhibe eder. Böbrek kan akımı ve ritmini değiştirerek intraglomeruler hidrostatik basınç değişiklikleri yapmaksızın natriüretik ve böylece diüretik etki yapar (51). Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon oranını azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz (52). Böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi vardır. BNP regülasyonu otonomik sinir sistemindeki vertebral ganglionlarda bulunan BNP reseptörlerince sağlanır (53). BNP miyokard orta tabakasında bulunan damar endotelial hücrelerinde, plazminojen aktivatör inhibitörünün yapımını engelleyerek myokardial proliferasyon ve fibrozisi inhibe edip trombozisi önler. Epikardial damarları dilate eder. Akut MI'nın ilk birkaç saati içinde hem BNP hem de NT pro-BNP konsantrasyonları, referans değerlerin 100 kat üzerine çıkmaktadır (54,55). KKY gibi vasküler tonusun arttığı durumlarda ise natriüretik peptidlerin sistemik damar direncini ve doluş basıncını azaltıcı etkilerinin ön plana çıktığı gösterilmiştir (53, 55). BNP sadece KKY'de değil renal yetmezlik, asit ile birlikte karaciğer sirozu, primer aldosteronizm, BNP yapımına neden olan tümörler gibi durumlarda da artabilir (56).

4.2. BNP sekresyonu

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve

stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (57, 58). Artmış duvar gerilimi pek çok kardiyak hastalığın ortak faydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik belirteçi olarak hizmet edebilir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda pro-BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metaboliti olan NT pro-BNP'ye parçalanır (Şekil-2). Normal kişilerde NT pro-BNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar (pmol) konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile BNP, pulmoner kapiller kan basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. İnaktif form olan NT pro-BNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tesbiti daha kolaydır (59, 60).



Şekil-2: Beyin Natriüretik Peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu. (aa=aminoasit, NT pro-BNP=N terminal pro-BNP).

İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren pro-BNP şeklinde ani salınımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32 aminoasit BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman NT

pro-BNP'dir. Biyolojik olarak aktif BNP, intak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve pro-BNP'nin geri kalan kısmı NT pro-BNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar (45,56).

5.Karaciğer Hastalığı ve BNP Arasındaki İlişki

Sirozlu hastalarda yapısal ve fonksiyonel kardiyak anormallikler birçok çalışmada bildirilmiştir. Natriüretik peptidleri oluşturan ANP ve BNP'nin erken dönem kalp hastalıklarında hassas ve kullanışlı bir belirteç olduğu bilinmektedir (61-63).

BNP kardiyovasküler hastalıklar dışında birçok hastalıkta da yükseldiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalıkları karaciğer sirozu, yeni gelişen inme, subaraknoidal kanamalar, serebral vazospazm, beyin ödemi gibi durumlar oluşturmaktadır (64-69).

Yapılan çalışmalarda assiti olan hastalarda BNP seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Özofagus varisi olan hastalardaki BNP seviyesi, varisli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek iken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özofagus varislerinin derecesi ile de BNP seviyeleri arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda BNP seviyeleri ile Child skoru arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edilirken BNP seviyeleri ile INR ve bilirubin arasında korelasyon saptanmamıştır (70). Child B ve Child C olan hastalarda BNP seviyeleri Child A olan hastalara göre daha anlamlı derecede farklı tespit edilmiştir (71). BNP seviyesi sirozun ciddiyeti ile daha yakından ilişkilidir. Daha ileri seviyedeki sirozlu hastalarda yüksek BNP seviyesi ilerlemiş sirozlu hastalarda kardiyak disfonksiyonun olabileceğini göstermektedir. BNP hastalığın durumunu ve progresyonu gösteren kardiyak biyomarker olarak kullanılmaktadır (70). Sirozlu hastalarda ise yaşam süresi Child skoru ile ilişkilidir ve dekompanseasyon gelişen hastalarda yaşam süresi kısalmaktadır (71).

Daha önceki yapılan çalışmalarda BNP seviyesi yüksek olan hastalarda alkol etyolojik bir faktör olduğu gösterilmiştir ve alkole bağlı kardiyak disfonksiyon olabileceği söylenmiştir (70, 71).

Bizim alışmamızda karaciğer sirozu olan hastalarda kardiyak disfonksiyonu gosteren bir serum belirteci olan pro-BNP seviyeleri ile karaciğer hastalığının şiddeti ve Child ile MELD skorları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2009–Haziran 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniği ve kliniğine başvuran hastalarla (60 hasta; 60 kontrol) yapıldı. Çalışmamız U.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21 Nisan 2009 tarih ve 2009-7/22 no'lu kararı ile usül ve esas yönünden uygun görülmüş olup, "Karaciğer sirozu olan hastalarda kardiyak disfonksiyonu gösteren bir serum belirteci olan pro-BNP seviyeleri ile hastalık göstergeleri arasındaki ilişki" konulu tez olarak başlatılmıştır.

Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler göz önünde bulunduruldu.

Gönüllülerin araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri;

1- 18-75 yaş arası karaciğer sirozu olan hastalar

2- Kardiyak disfonksiyonları EKO, elektrokardiyografi (EKG) ve serum belirteci ile araştırılabilen hastalar

3- Karaciğer nakli sırasında bekleyen hastalar

4- Sirozun etyolojisi kesin olarak saptanabilmiş hastalar

5- Gönüllü onam veren hastalar

Gönüllülerin araştırmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri;

1- 18 yaş altında ve 75 yaş üzerinde olan hastalar

2- Transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) yapılmış hastalar

3- Karaciğer hastalığı olup peritonovenöz şant veya buna bağlı operasyon geçirmiş olan hastalar

4- Hepatosellüler kanseri (HCC) olan hastalar

5- Genetik hemokromatozisi olan hastalar

6- Gebelik testi pozitif olan bayan hastalar

7- Gönüllü onam vermeyen hastalar

Çalışma toplam 14 ay sürmüş olup, araştırmaya alınan gönüllü hasta ve kontrol kişi sayısı 60 idi. Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış aydınlatılmış onam formları alındı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda ileri karaciğer yetmezliği tanısıyla takipte olan veya karaciğer nakil sırasında olan hastalardan kan alınarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Kan Laboratuvarında pro-BNP düzeyi çalışıldı. İleri safha kalp yetmezliği olan hastalar EF bakılarak pro-BNP düzeyi 1000 pg/ml üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çünkü kalp yetmezliği evresi arttıkça pro-BNP düzeylerinde artış gözlemlendi. Kullanılan kitin adı: N-terminal pro-Brain natriüretic peptide. Cihaz adı: IMMULITE 2000; SIEMENS.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel değerler ve frekanslar kullanıldı. Yaş, EF, hasta ve kontrol gruplarında pro-BNP düzeyleri için ortalama ve ortanca değerler verildi. Cinsiyet, altta yatan hastalığın Child skoru yüzde ve ortanca değerler olarak ifade edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven düzeyinde yorumlandı. $P > 0,05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık yok, $p \leq 0,05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık var olarak değerlendirildi.

Sirozun nedeni olarak viral nonviral etyoloji ile pro-BNP-yaş ilişkileri açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığını belirlemede non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Pro-BNP düzeyleri ile Child skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Pro-BNP, EF, MELD ve yaş gibi sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin derecesini değerlendirmede Pearson ve Spearman's korelasyon testleri kullanıldı.

BULGULAR

Nisan 2009–Haziran 2010 tarihleri arasında toplam 120 olgu değerlendirildi. Bunlardan 60'ı (%50) hasta grubu; 60'ı (%50) ise kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınan hasta grubundaki 60 olgunun 36'sı erkek (%60); 24'ü kadın (%40) idi. Hasta grubunun ortalama yaşı $47,5 \pm 12,8$ (20-65), ortanca 49 idi. Kontrol grubu, tamamen sağlıklı ve son 6 ayda yapılmış karaciğer fonksiyon testleri normal olan kişilerden seçildi. Kontrol grubundaki olguların 19'u erkek (%31,6), 41'i kadın (%68,4) idi. Kontrol grubunun ortalama yaşı $49,9 \pm 8,8$ (34-70), ortanca 49 idi ($p=0,783$).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo-5'te gösterildi.

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun özellikleri.

Özellikler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Hasta sayısı (n)	60	60	
Yaş			
Ortalama	$47,5 \pm 12,8$	$49,8 \pm 8,8$	0,783
Ortanca	49	49	
Aralık	20-65	34-70	
Erkek/Kadın	36/24	19/41	0,059

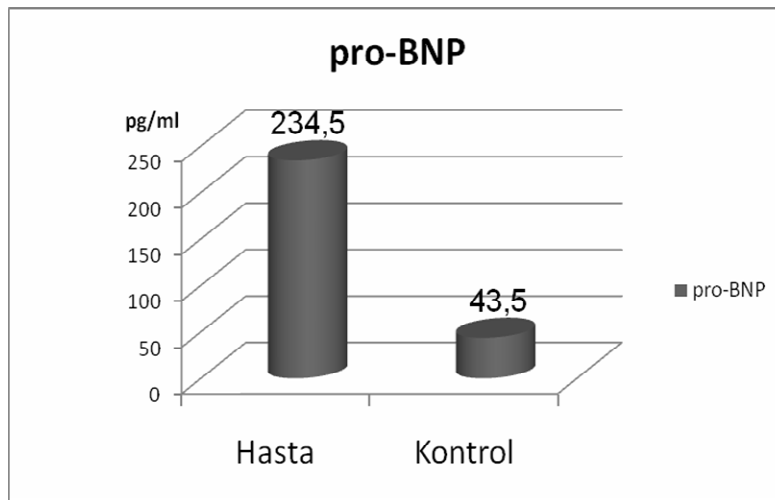
Hasta grubu etyolojik olarak viral ve nonviral nedenlere bağlı olarak ikiye ayrıldı. Viral nedenlere bağlı olan hasta sayısı 28 (%46,7) olup, viral etyolojili hasta grubunun pro-BNP ortanca değeri 173,5 pg/ml (31-3273) saptandı. Nonviral nedenlere bağlı hasta sayısı 32 (%53,3) olup, nonviral etyolojili hasta grubunun pro-BNP ortanca değeri 349,0 pg/ml (40-2363) idi. Viral, nonviral etyoloji açısından hasta grubu içinde pro-BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,230$). Hasta grubunda karaciğer siroz etyolojisinin dağılımı tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Hasta grubunda karaciğer siroz etyolojilerinin dağılımı.

Etyoloji		Hasta sayısı (n)	%
Viral	Hepatit B	16	26,7
	Hepatit B+Hepatit D	8	13,3
	Hepatit C	4	6,6
Non viral	Primer bilier siroz	3	5,0
	Primer sklerozan kolanjit	3	5,0
	Wilson hastalığı	5	8,3
	Alkolik karaciğer hastalığı	5	8,3
	Budd Chiari sendromu	3	5,0
	Konjenital hepatik fibroz	1	1,6
	Otoimmün hepatit	1	1,6
	Kriptojenik	11	18,3

Hasta grubunda olguların EKO ile EF değerlendirmesi yapıldı. EF değeri saptanan 52 olgunun (%86) EF ortalaması $65,1 \pm 5,7$ (45-75), ortanca 65,5 idi. 8 hastaya (%14) takiplerinde randevularına gelmediklerinden EKO ile değerlendirme yapılamadı.

Pro-BNP düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Hasta grubunda ortanca 234,5 pg/ml (31-3273), kontrol grubunda ise ortanca 43,5 pg/ml (20-125) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,01$) (Şekil-3).



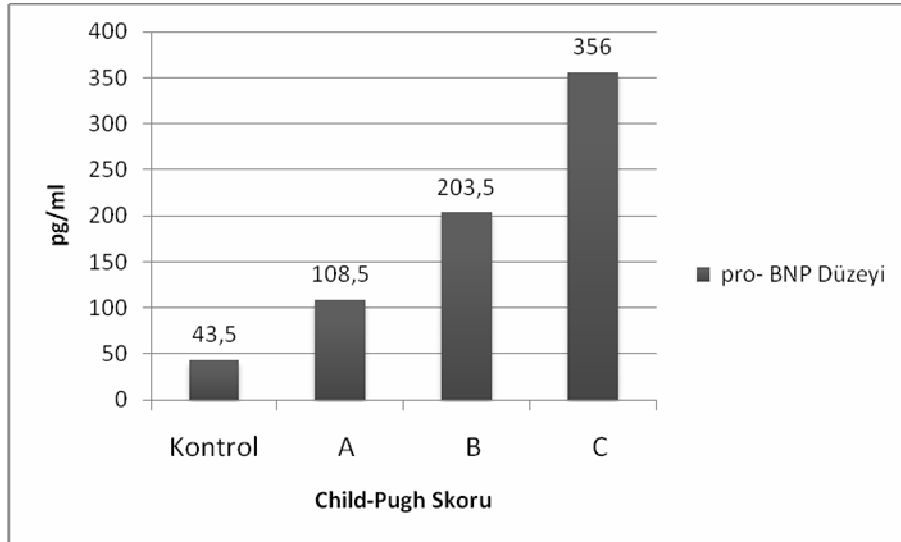
Şekil-3: Pro-BNP'nin gruptaki dağılımı.

Hastaların pro-BNP düzeyleri Child-Pugh skorlarına göre ayrı ayrı değerlendirildi ($r=0,373$; $p=0,009$). Child-Pugh A'da pro-BNP düzeyi ortalama 108,5 pg/ml (44-318); Child-Pugh B'de pro-BNP düzeyi ortalama 203,5 pg/ml (31-2363); Child-Pugh C'de pro-BNP düzeyi ortalama 356,0 pg/ml (69-3273) idi. Hasta grubu içinde olguların Child-Pugh skorlarına göre pro-BNP değerleri birbiriyle karşılaştırıldı. Child-Pugh A ile B arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,045$). Child-Pugh A ile C arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$), ancak Child-Pugh B ile C arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,229$). Hasta grubundaki Child-Pugh sınıflamasına göre pro-BNP düzeyleri Tablo-7 ve Şekil-4'te gösterilmiştir.

Tablo-7: Hasta grubunda Child-Pugh sınıflamasına göre pro-BNP düzeyleri.

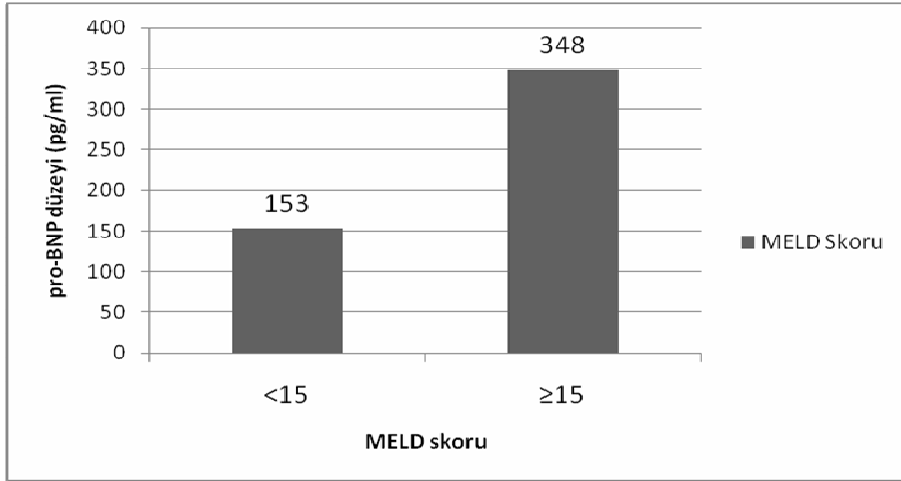
Child-Pugh skoru	pro-BNP (pg/ml)	p değeri
A (ortalama)	108,5 (44-318)	
B (ortalama)	203,5 (31-2363)	
C (ortalama)	356,0 (69-3273)	
A ile B karşılaştırılması		0,045*
A ile C karşılaştırılması		0,001*
B ile C karşılaştırılması		0,229

* $p<0,05$.



Şekil-4: Child-Pugh Skoru pro-BNP düzeyi ilişkisi.

Hasta grubunda MELD skorlarının düzeyi ile pro-BNP değerleri arasındaki ilişki de değerlendirildi. Hastalardan 19'unun (%31,7) MELD skoru <15, pro-BNP düzeyi ortanca 153 (44-556); 41'inin (%68,3) ise ≥ 15 ve pro-BNP düzeyi ortanca 348 (31-3273) olarak yüksek saptandı. Ancak, MELD skoru düşük olan (<15) hastalarla skoru yüksek olan (≥ 15) hastalar arasında istatistiksel olarak pro-BNP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$) (şekil-5).



şekil-5: MELD skoru pro-BNP ilişkisi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pro-BNP değerlerinin günümüzde KKY'nin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP'dir, fakat BNP'nin çok kısa sürede kanda kaybolması nedeni ile günün her saatinde eşit miktarda salgılanan ve daha güvenilir sonuç veren NT pro-BNP değerlerine bakmak daha anlamlıdır (45).

1950 yılında Gauer kalp ve böbrekler arasında hormonal bir bağlantı olduğunu bulmuştur. Kalbin sağ atriumuna geldiğinde deney hayvanında idrar çıkışı ve idrarla sodyumdan fazla tuz atılımı olduğunu göstermiştir (42). Günümüzde pro-BNP tanı ve tedavi amaçlı sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği tedavisi yapılan hastalarda tedavinin izlenmesinde, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, arteriyal hipertansiyon, siroz gibi durumlarda önem taşımaktadır (41).

Siroz, birçok kardiyovasküler değişiklikler veya anormallikler (hiperdinamik dolaşım, portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom) ile ilişkilidir (5-7). Birçok sirotik hasta erken kardiyak disfonksiyon veya belirgin kalp yetmezliğine ait klinik bulgularla prezente olabilirler. Bu açıdan değerlendirildiğinde sirozlu hastada kardiyovasküler dolaşım hiperdinamik ve disfonksiyoneldir (6,9).

Mc Cullough ve ark. (72) yaptığı bir çalışmada sirozlu hastalarda 75 yaş altındaki kişilerde NT pro-BNP>125 pg/ml iken, 75 yaş üzeri kişilerde NT pro-BNP>450 pg/ml olarak bulmuştur. Bizim alışmamızda hastaların hepsi siroz olup ileri derecede karaciğer yetmezliği olan olgulardı. Hastaların yaş ortalaması $47,5\pm 12,8$ olup daha çok orta yaş grubunda yoğunlaşmakta idi. Yaş ortalamasının ileri yaş grubuna nazaran orta yaşa yakın çıkması başka hastalığı olan hastaların çalışma dışı bırakılmasına bağlandı. Dolayısı ile çalışmamızda hasta grubunda ileri yaşa bağlı NT pro-BNP yüksekliliği söz konusu değildir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması benzer olup yaş ile ilgili değişiklik ekarte edilmiştir.

Kadınlardaki plazma BNP düzeyinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (73,74). Bunun nedeni BNP gen sunumu üzerine kadın seks hormonlarının uyarıcı etkisi olduğu şeklinde açıklanmaktadır (73,74). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,5/1 olarak erkek lehine bulundu. Kadın hastalarda erkek hastaların sonuçlarının birbirine yakın olması kadın hastaların genç yaşta olması nedeniyle seks hormonlarının uyarıcı etkisinin azalmasına bağlı olduğu düşünüldü (73,74). Bizim çalışmamızda erkek hasta sayısı oranla 1,5/1 daha çok olup, pro-BNP düzeyinin artışı karaciğer sirozun şiddeti ve Child-Pugh skorunun artışına bağlandı. Pro-BNP düzeyi hasta grubunda 234,5pg/ml; kontrol grubunda 43,5pg/ml olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Kadınlarda seks hormonlarının etkisi ile pro-BNP seviyelerinin yüksek olduğu önceden bilindiği için hasta grubundaki erkek hastaların oranı daha yüksek tutulmuştur. Kontrol grubunda kadınların pro-BNP oranı daha yüksek olduğu halde ortalama pro-BNP seviyeleri hasta grubuna göre çok daha düşüktür. Bu da çalışmamızda pro-BNP seviyelerinin cinsiyetten etkilenmediğini düşündürmektedir. Aslında hasta grubundaki kadın hastalarında ileri dönem karaciğer yetmezliği olan hastalar olduğu dikkate alındığında bunların hepsinde zaten seks hormonları açısından sağlıklı kişilere oranla pro-BNP seviyelerinin etkilenmeyeceği aşikardır.

Henriksen ve ark. (70) yaptığı çalışmada ilerlemiş sirozlu hastalarda dolaşan pro-BNP ve BNP konsantrasyonları daha yüksek olarak bulmuştur, ancak sirozlu hastalarda pro-BNP veya BNP'nin azalmış hepatik eliminasyonu gösterilememiştir. Yine aynı çalışmada NT pro-BNP seviyesinin Child skorlaması ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur ve plazma pro-BNP seviyeleri siroz ciddiyeti ile yakından ilişkilidir (70). Bizim çalışmamızda artmış pro-BNP ve BNP seviyelerinin siroz ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan bulduğumuz sonuçlar literatür bilgileri ile uyumludur.

De Lemos ve ark. (75) beta blokerlerin, diüretiklerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerin sıklıkla BNP konsantrasyonunu azalttığını savunmuşlardır. Hasta grubundaki hastalar dekompanse sirozlu

hastalar olduğu için bunların çoğu diüretik kullanmakta olan hastalardır. Buna rağmen pro-BNP seviyeleri anlamlı olarak yüksek çıkması bu hastalarda seviyelerin aslında daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Hastalardaki ilaç kullanımı ekarte edildikten sonra ölçümlerin yapılması sonuçların daha da çarpıcı olabileceğini gösterebilir. Çalışmanın kısıtlayıcı yanı küçük çalışma grubunun seçilmiş olup, kısa süreli takip edilmiş olmasıdır. Daha geniş popülasyonda ve uzun dönem takipler daha sağlıklı sonuçların elde edilmesine imkan verebilir.

Sonuç olarak, NT pro-BNP sirozun ağırlığı, komplikasyon riski ve mortalitenin ön belirleyicisi olarak kullanılacak ucuz, noninvaziv ve çabuk sonuç alınabilecek serolojik bir belirteç olarak görülmektedir. Ancak eşik değerinin kesinleşmesinde daha fazla sayıda hastanın katılımının sağlandığı çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Cleland J, Dargie H, Drexler H et al. ESC GUIDELINES (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
2. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003;108:2950-3.
3. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide- an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:59-65.
4. Hartmann F, Packer M, Coats AJ et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design, and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004;6:343-50.
5. Llach J, Ginès P, Arroyo V et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-7.
6. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997;17:505-19.
7. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000;140:111-20.
8. Henriksen JH, Møller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:218-25.
9. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol Suppl* 2004;7:185-90.
10. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32:859-65.
11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. American College of A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
12. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res* 2003;92:350-8.
13. Cleland J, Dargie H, Drexler H et al. ESC GUIDELINES (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
14. Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Diagnosis and treatment of chronic heart failure. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6th edition. Philadelphia: W.B Saunders Com; 2001. 457-652.
15. Baig K, Mahon N, McKenna W. The pathophysiology advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:216-30.
16. Pieske B, Krestchman B, Meyer M et al. Alterations in intracellular calcium handling associated with inverse force frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1169-78.

17. Bristow MR, Minobe WA, Raynolds MV et al. Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in failing human heart. *J Clin Invest* 1993;92: 2737-45.
18. Micheal MG, Wilson SC, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 539-68.
19. Stevenson LW: The limited availability of physical sings for estimating home dynamics in chronic heart in failure. *JAMA* 261; 1989: 884-8.
20. Dolar E. Karaciğer sirozu. Memik F (editör). *Klinik gastroenteroloji*. İstanbul: Nobel-Güneş Tıp Kitabevi; 2005. 627-33.
21. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification-from a morbid anatomical point of view. *Nippon Rinsho* 1994;52:5-10.
22. Ökten A (editör). *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. 450-2.
23. Lin EC, Kuni CC. Radionuclide imaging of hepatic and biliary disease. *Semin Liver Dis*. 2001;21:179-94.
24. Odar İV (editör). *Anatomi. Karaciğer Bölümü*. Ankara: Elif Matbaası; 1980. 115-38.
25. Erlinger S, Benhamau JP. Cirrhosis: Clinical Aspects. *Oxford Hepatology*. 2000;2:629-40.
26. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozunun laboratuvarı. Ökten A (editör). *Gastrohepatoloji*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2001. 453-4.
27. Değertekin H, Uzunalimoğlu Ö, Paykoç Z, Aktan H, Çobanoğlu N. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Karaciğer Siroz Etiyolojisinde HBsAg'nin Rolü. *Ankara Tıp Fak Mecm* 1979;32:165.
28. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Bianchi Porro G, Cremer M, Krejs G, Ramadori G, Rask-Madsen J, Isselbacher KJ (eds). *Gastroenterology and Hepatology*. London: The McGraw-Hill Com; 1999: 549-58.
29. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneousliver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-85.
30. Kondo F, Ebara M, Sugiura N et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990;12:592-8.
31. Uygun A. Sirozun laboratuvar tanısı, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:28-33.
32. Schepke M, Roth F, Fimmers R et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1167-74.

33. Henry L, Angel M, Joseph T et al. Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1516-23.
34. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ et al. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1395-99.
35. Mishra P, Desai N, Alexander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;8:1440-76.
36. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozun komplikasyonları. Ökten A (editör). *Gastrohepatoloji*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2001. 455-65.
37. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
38. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl* 2006;12:85-7.
39. Biggins SW, Colquhoun S, Gish RG et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for ascites. *Liver Transpl* 2006;12:88-90.
40. Ham J, Gish RG, Mullen K. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy *Liver Transpl* 2006;12:102-4.
41. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:41-52.
42. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956;4:85-90.
43. Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
44. Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
45. 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.
46. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69.
47. Chen HH, Burnett JC. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:22-8.
48. Steirn BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *J Am Heart* 1998;135:914-23.
49. Cheung BMY, Kumara CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983.
50. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:161-7.
51. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.

52. Dorothea K, Tsekoura L, Apostolos I et al. Brain Natriuretic Peptide Hellenic. *J Cardiol* 2003; 44: 266-70
53. Scriven TA, Burnett JC. Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 1985;72:892-97.
54. Lainchbury JG, Burnett JC Jr, Meyer DM et al. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2000;278:33-40.
55. 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.
56. Mukoyama M, Nakao K, Obata K et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431-6
57. Mair J, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assesment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;230:132-42.
58. Yasue H, Yashimura M, Sumida H et al. Localiztion and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patiens with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
59. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
60. Hama H, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1558-64.
61. Wei CM, Heublein DM, Perella MA et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004-9.
62. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9–13.
63. Ma RJ, Fr Edl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides N assesment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab* 1999;230:132-42.
64. Bettencourt P, Ferreira A, Sousa T et al. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension. *Int J Cardiol* 1999;69:169–77.
65. Iwao T, Oho K, Nakano R et al. High plasma cardiac natriuretic peptides associated with enhanced cyclic guanosine monophosphate production in preascitic cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:426-33.
66. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005;36:1016-20.
67. Berendes E, Walter M, Cullen P et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349:245-9.
68. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD et al. The neuro-cardioendocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* 2002; 56:629-35.

69. Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N et al. Focal brain edema and natriuretic peptides in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2004;11: 507-11.
70. Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke* 2000;3:118-22.
71. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511–17.
72. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci* 2001;101:621–8.
73. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.
74. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study *JAMA* 2002;228:1252-59.
75. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bŸyŸk emeği geçen baŐta İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Őazi İmamoğlu'na olmak Ÿzere tŸm değerli hocalarıma, tŸm asistanlığım sŸresince yardım ve desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Selim GŸrel'e, tez verilerini toplarken deneyimlerini benimle paylaŐan Sayın Doç. Dr. Murat Kıyıcı'ya, klinik ve polikliniklerde beraber çalışma imkanı bulduğu değerli uzmanlarım Uzm. Dr. HŸseyin Uslusoy, Uzm. Dr. Murat Keskin, Uzm. Dr. Talat Ayyıldız, Uzm. Dr. Kader Irak, Uzm. Dr. Ahmet Tarık Eminler'e, hemŐire ve personel arkadaşlara, tezimin yazılmasında tecrŸbelerinden yararlandığım arkadaşım Numan Konakçı'ya, Mahmut SerbŸlent İbanoğlu'na, sevgili asistan arkadaşlarım baŐta Murat PekkŸz'e olmak Ÿzere AyŐe Hoyrazlı'ya ve diğer tŸm çalıŐanlara teŐekkŸrŸ borç bilirim.

İhtisasa baŐladıđımdan beri devamlı yanımda olan ve yardımlarını hiç esirgemeyen canım arkadaşım Hakan Yorulmaz'a sonsuz teŐekkŸr ederim.

Ayrıca bugŸnlere gelmemde bana olađanŸstŸ gayretiyle her daim destek olan, varlığıyla beni sonsuz mutlu eden "bitaneme" ve biricik çocuklarıma sevgilerimi ve teŐekkŸrlerimi sunarım.

Asistanlığım son yılında kaybettiğim değerli ve sevgili **Babama** sonsuz teŐekkŸrŸ bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

Mart 1969 tarihinde Özbekistan'ın Semerkant şehrinde doğdum. Ahıska asıllıyım. Semerkant'ta 1976 yılında ilkokul, 1984-1986 yılları arası lise eğitimimi tamamladım. Rusya'da 1987-1989 yılları arasında askerlik yaptım. Haziran 1990 yılında II. Taşkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. Haziran 1996 yılında II. Taşkent Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olup 8 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım. Eylül 2004 yılında ihtisas yapmak üzere Türkiye'ye geldim. Eylül 2005 tarihinde Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak ihtisasa başladım. Halen aynı yerde görevime devam etmekteyim. Evliyim, 2 çocuğum var.