

Kalp Kapak Replasmanı ve Koroner Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Ekstrakorporeal Dolaşımın Endotelin-1 ve Atriyal Natriüretik Peptid Düzeyleri Üzerine Etkisi

İbrahim YEKELER, Mustafa ABANOZ, Fatih AKÇAY, Erhan VAROĞLU, Erdal EGE, Azman ATEŞ, Hikmet KOÇAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Biyokimya, Nükleer Tıp Anabilim Dalları, Erzurum

Bu çalışmada değişik derecede pulmoner hipertansiyonu olan mitral kapak hastalara (Grup 1, n=15) ile koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan (grup II, n=15) toplam 30 hastada ekstrakorporeal dolaşımın (EKD) (Endotelin-1) ve (Atriyal natriüretik Peptide) düzeyleri üzerine etkisi incelendi.

Hastalardan 1) induksiyon öncesi, 2) induksiyondan hemen sonra, 3) kros klemp konmadan 5 dk önce, 4) kros klemp konduktan 5 dk sonra, 5) kros klemp konduktan 20 dk sonra, 6) kros klemp kalktıktan 4 saat sonra, 7) postoperatif 24. saatte, 8) postoperatif 72. saatte sağ internal juguler venden kan örnekleri alındı.

I. grupta preoperatif ET-1 kontrollere göre yüksek değildi, induksiyondan sonra artmaya başladı. EKD sırasında artmaya devam etti, kros klemp kalktıktan 20 dk sonra maksimuma ulaştı, postoperatif dönemde yavaş yavaş azaldı. II. grupta ise preoperatif ET-1 kontrollere göre yüksekti. Bu grupta da ET-1 düzeyleri induksiyondan sonra artmaya başladı, parsiyel EKD sırasında bu artış devam edip, kros klemp kalktıktan 5 dk. sonra maksimuma ulaştı ve postoperatif dönemde zamanla azaldı. ANP değerleri ise her iki grupta kontrollere göre yüksekti, her iki grupta induksiyondan sonra azalan ANP değerleri, EKD sırasında yüksek olarak seyretti, kros klemp kalktıktan 20 dk sonra maksimuma ulaştı ve postoperatif devrede tedrici olarak azalmaya devam etti.

Sonuç olarak özellikle mitral kapak hastalığı nedeni ile MVR yapılan ve koroner arter hastalığı nedeniyle koroner bypass greft cerrahisi uygulanan hastalarda EKD sonrasında ET-1 ve p-ANP düzeylerinde meydana gelen değişimlerin izlenmesi, EKD sonrasında ve postoperatif dönemde hasta değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcı kriterler olarak kullanılmasının mümkün olabileceği düşünüldü.

The Effects of Extracorporeal Circulation on Circulating Endothelin-1 and Atrial Natriuretic Peptide Levels During Valvular Replacement and Coronary Artery Bypass Graft Surgery

This study was carried out in order to investigate the effects of extracorporeal circulation on plasma ET-1 and ANP concentrations of patients with mitral valve disease (group I, n=15) and coronary artery disease (group II, n=15). Eight blood samples were taken from internal jugular vein: 1) before induction, 2) just after induction, 3) before 5 minutes of aortic crossclamping, 4) after 5. minutes of aortic cross-clamping, 5) 20 minutes after aortic crossclamping, 6) 4 hours after removing aortic crossclamp, 7) 24 and 8) 72 hours after extracorporeal circulation. There was no significant difference between the preoperative ET-1 levels of baseline values of the group I patients and controls. ET-1 began to increase after induction and during partial extracorporeal circulation. After that, ET-1 reached the maximum level at 20th minute of crossclamping and decreased postoperatively. In group II, baseline levels of ET-1 were higher than those of the controls. Immediately after induction and partial extracorporeal circulation, ET-1 levels began to rise and reached maximum value 5 minutes after aortic crossclamping. Then ET-1 began to decrease at the 20th minute after aortic cross-clamping, and continued up to 72 hours postoperatively. In groups I and II, preoperative p-ANP levels were found to be significantly higher than those of the controls, p-ANP levels decreased significantly after induction and increased after partial extracorporeal circulation and 5 minutes before cross-clamping, these increase also continued at 5th minute after crossclamping and reached the maximum level at the 20th minute after crossclamping, p-ANP levels decreased postoperatively beginning with 4 hours after removing aortic crossclamp. We concluded that, the changes in courses of ET-1 and p-ANP level may give an information for evaluating the patients, undergoing coronary bypass graft surgery and mitral valve replacement surgery, after follow up.

Koroner arterlerin vasküler endotelinden koroner kan akımını ve buna bağlı olarak da kalp kontraktilesini etkileyen vazokonstrüktör ve vazodilatör ajanların salgılandığı bilinmektedir.

Vasküler endotelden salgılanan bu biyolojik ajanların en önemlilerinden bir tanesi endotelindir. Endotelin ilk olarak Yanagisawa ve ark. tarafından izole edilmiş olup, güçlü vazokonstrüktör etkiye sahip, 21 aminoasitli bir peptiddir ⁽¹⁾. Koronerler de dahil olmak üzere vasküler sistemde uzun süreli vazokonstrüktör etkiye sahiptir. Endotelinin sistemik kan basıncı ve lokal kan akımının kontrolünde, hipertansiyon patogenezi ve patolojik vasküler spazmın gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir ⁽¹⁻¹³⁾.

Endotelinin hücre düzeyindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, etkisini voltaj-bağımlı ve dihidropiridine sensitif kalsiyum kanallarından hücre içerisine CA²⁺ girişini kolaylaştırma veya spesifik reseptörler yolu ile oluşturduğu düşünülmektedir ^(1,4,5). Endotelinin vasküler endotel üzerine doğrudan etkisinin yanında, renin-anjiyotensin, aldosteron ve ANP gibi diğer nörohümorale mediatörlerin salgılanmalarını etkileyerek bölgesel ve sistemik damar direncinin düzenlenmesinde dolaylı olarak da etki ettiğine inanılmaktadır ⁽⁶⁻⁸⁾.

ANP, kalp atriyumlarından atriyal basıncın veya atriyal distansiyonun artmasına bağlı olarak salınan, güçlü diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkiye sahip bir peptiddir ^(9,10). Memeli atriyumundan sentez edilen ve salgılanan ANP'nin üretimi nöroendokrin uyarılara ve endotelin tarafından arttırılır ⁽¹¹⁾. Adrenal, renal ve vasküler dokularda, ANP'e yüksek afinite gösteren reseptörlerin bulunduğu tespit edilmiştir ⁽¹²⁾.

Bu çalışmada özellikle pulmoner hipertansiyon (PHT) olmuş kalp kapak hastalarında ve koroner arter hastalığı (KAH) nedeniyle cerrahi tedavi endikasyonu konulan hastalarda EKD kullanılması sırasında ve EKD sonrasında, hem EKD ve hem de mevcut patolojilerin düzeltilmesine bağlı olarak postoperatif erken dönemde

Endotelin-1 ve ANP düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Hastalar ve kontrol grubu

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan değişik derecede PHT gelişmiş mitral kapak replasmanı (MVR) yapılan mitral kapak hastaları (grup 1, n=15) ile KAH nedeni ile koroner bypass greft (KBPG) cerrahisi uygulanan (grup II, n=15) toplam 30 hasta dahil edildi. I. gruptaki hastaların 10'u kadın, 5'i erkek olup ortalama yaşları 54.3±6.1 idi. Bilinen önemli kardiyovasküler veya sistemik bir hastalığı olmayan, EKG bulguları normal, ortalama yaşları 38.9±5.3 olan 11'i erkek, 4'ü kadın 15 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

I. gruptaki hastaların 4'ünde mitral darlığı, 7'sinde mitral darlığı+mitral yetersizliği, 2'sinde mitral darlığı+aort yetersizliği, 1'inde mitral darlığı+aort yetersizliği+aort darlığı ve diğer birinde ise mitral darlığı+triküspid yetersizliği vardı. Bu hastaların her birine tanılarını uyumlu cerrahi girişimler uygulandı. I. gruptaki hastaların tanılarında ve yapılan operasyona göre dağılım Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu gruptaki hastaların preoperatif pulmoner arter basınçları triküspid yetersizliği olan hastada ECHO ile, diğerlerinde ise kateterizasyon sırasında ölçüldü.

Buna göre; hastaların 4'ünde hafif pulmoner hipertansiyon (30-60 mmHg), 8'inde orta pul-

Tablo 1. Birinci gruptaki hastaların tanılarında ve yapılan operasyona göre dağılımı

Tanı	Yapılan operasyon	Hasta sayısı
MD	MVR	4
MD+MY	MVR	7
MD+AY	MVR+AVR	2
MD+AY+AD	MVR+AVR	1
MD+TY	MVR+ De Vega Ann	1
Toplam		1

moner hipertansiyon (60-90 mmHg), 3'ünde ileri pulmoner hipertansiyon (>90 mmHg) bulundu. Operasyondan hemen önce aynı hastaların pulmoner arter basınçları Swan-ganz kateteri ile ölçüldüğünde; daha önce preoperatif dönemdeki basınçlar ile uyumlu basınç değerleri elde edildi. Postoperatif dönemde ise kros klemp (KK) sonrası 4. saatte, ayrıca 24. ve 72. saatlerde pulmoner arter basınç ölçümleri tekrarlandı. Bu hastaların NYHA'a göre fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildiğinde; 6 hasta class II, 7 hasta class III, 2 hasta ise class IV olarak sınıflandırıldı.

II. gruptaki hastaların klinik değerlendirilmesinde; 8'inde angina pectoris (AP), 3'ünde anstable angina pectoris (AAP) 4'ünde ise geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) tanısı kondu. Bu hastaların 2'sinde periferik damar hastalığı, 1'inde ise 1. derece aort yetersizliği vardı. Geçirilmiş MI tanısı konan 4 hastanın 2'sinde lezyon inferior, diğer 2'sinde ise anteroseptal lokalizasyonda idi. Bu hastaların preoperatif dönemde yapılan koroner anjiyografilerinde; 10 hastada 2 damar, 3 hastada 3 damar, 2 hastada ise 4 damar lezyonu tespit edildi.

Bu gruptaki hastalar sol ventrikül performans skorlarına (LVPS) göre değerlendirildiğinde; LVPS 6 hastada 7-12, 7 hastada 13-17, 2 hastada ise 17'nin üzerinde idi. Aynı hastaların ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre yapılan değerlendirmelerinde; EF 4 hastada % 30-40, 6 hastada % 40-50, 5 hastada ise % 50-60 olarak hesaplandı. Bu hastaların sol ventrikül enddiastolik basınçları (LVEDP); 6 hastada 5-15 mmHg, 8 hastada 15-25 mmHg, 1 hastada 25 mmH'nin üzerinde ölçüldü.

II. gruptaki 10 hastaya iki damar anastomozu, 3 hastaya 3 damar anastomozu, 2 hastaya ise 4 damar anastomozu yapıldı. Bu hastaların 4 tanesinde postoperatif inotropik ajan kullanımı, bir hastada ise intraaortik balon takılması zorunluluğu doğdu, başka komplikasyon görülmedi. II. gruptaki hastalarda yapılan KABG cerrahisinin yeri ve sayısının hastalara göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İkinci gruptaki hastalara yapılan KABG cerrahisinin yeri ve sayısının hastalara göre dağılımı

KABG cerrahisi	Kullanılan greft	Hasta sayısı
2 damar anastomozu	10 lima, 10 safen ven	10
3 damar anastomozu	2 lima, 7 safen ven	3
4 damar anastomozu	2 lima, 6 safen ven	2

I. ve II. gruptaki hastalara supin pozisyonunda, sağ internal juguler vene 3 lümenli CVP kateteri takılarak kan örnekleri alındı. I. kan örneği indüksiyondan önce, ikincisi indüksiyondan hemen sonra, üçüncüsü KK konmadan 5 dk önce, dördüncüsü KK konduktan 5 dk sonra, beşincisi KK konduktan 20 dk sonra, altıncısı KK kalktıktan 4 saat sonra, yedincisi postoperatif 24. saatte, sekizincisi ise postoperatif 72. saatte alındı. Bu kan örneklerinin alınması için 1 mg/ml (Etilen Diamino Tetra Asetik Asit) EDTA ve 500 kallikrein inhibitörü Unit/ml Aprotinin (Trasyol) içeren tüpler kullanıldı. Bu tüplere 5 cc vena jugularis interna venöz kan alınarak kan örnekleri 3000 devirde +4°C'de 15 dk santrifüj edildikten sonra, elde edilen plazmalar, analizler yapılana kadar -70°C'de saklandı. Kontrol grubunda ise içerisinde EDTA+trasyol bulunan tüplere 10 cc periferik venöz kan alındı.

Radyoimmunoassay ölçümleri

Plazma endotelin (ET-1) düzeyinin ölçümü: Plazma ET-1 düzeyleri Endothelin-1,25 (I-125) assay system (Code RPA 555) kiti (Amersham Int, UK) kullanılarak ölçüldü. Dondurulmuş numuneler +4°C'de çözüldükten sonra ET-1'in plazmadan ekstraksiyonu için 1 ml plazma 2M 0.25 ml HCL ile asidifiye edilerek santrifüj edildi. Daha önceden hazırlanmış olan kolonlara (Amersham's Amprep 500 mg CO2 columns, code RPN 1913) 5 ml/dk olacak şekilde düşük akış hızında tatbik edildi. Kolonlar % 0.1 trifluoroasetik asit (TFA) ile yıkandıktan sonra 2 ml % 80 metanol (% 0.1 TFA içinde) kolonlara uygulanarak eluatlar polipropilen tüplere toplandı. Azot gazı ile kurutulduktan sonra rezidüler 250 µl tampon çözeltisi içinde çözüldü.

Standart ve numunelerden 100'er µl alınarak her bir tüpe (total sayım ve nonspesifik bağlanma tüpleri hariç) 100'er ml anti-endotelin serumu eklendi. Tüpler iyice karıştırıldıktan sonra +4°C'de 24 saat entübe edildi. Daha sonra her bir tüpe 100 ml (1-125) ET-1 eklendi ve iyice karıştırılarak +47°C'de 24 saat entübe edildi. Total sayım tüpü hariç, diğer tüplere 250 µl donkey anti-rabbit serumu ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika entübe edildi. Tüpler +4°C'de 10 dk santrifüj edilerek süpernatant kısım döküldü. Her bir tüpteki radyoaktivite otomatik gamma sayıcıda sayıldı. Değerler pg/ml olarak elde edildi.

Plazma ANP düzeyinin ölçümü: Plazma ANP düzeyinin tesbitinde human a-ANP (1-125) radioimmunoassay (code RPA 512) kiti (Amersham Int, UK) kullanıldı. Dondurulmuş numuneler +4°C'de çözüldü. ANP fraksiyonunun plazmadan ekstraksiyonu için plazma örneklerinden 1 ml plazma 2 M 0.25 ml HCL ile asidifiye edilerek santrifüj edildi. Daha önceden hazırlanmış kolonlara (Amersham's Amprep 500 mg C2 columns, code RPN 1913) 5 ml/dk düşük akış hızında tatbik edildi. Kolonlar % 0.1 TFA ile yıkandıktan sonra 2 ml % 80 metanol (% 0.1 TFA içinde) kolonlara uygulanarak eluatlar propilen tüplerde toplandı. Azot gazı ile kurutulduktan sonra rezidüler 250 ml alınarak her bir tüpe (total sayım ve nonspesifik bağlanma tüpleri hariç) anti-ANF serumu eklendi. Tüpler iyice karıştırılarak +5°C'de 24 saat entübe edildi. Daha sonra her bir tüpe 100 ml (1-125) ANP eklendi ve iyice karıştırılarak +4°C'de 24 saat entübe edildi. Total sayım tüpü hariç diğer tüplere 250 ml donkey anti-rabbit serumu ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dk entübe edildi. Tüpler +4°C'de 10 dk santrifüj edilerek süpernatant kısım döküldü. Her bir tüpteki radyoaktivite otomatik gamma sayıcıyla sayıldı. Değerler pg/ml olarak elde edildi.

İstatistiksel değerlendirme: Değerler ortalama± standart deviasyon olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler için "Student t testi" ve "lineer regresyon" yöntemleri kullanıldı.

Bulgular

I. gruptaki hastaların PHT dereceleri birbirinden farklı olmasına, yine II. gruptaki koroner arter hastalarının hastalıklı damar sayıları ve sol ventrikül fonksiyonel parametrelerinin birbirinden farklı olmasına rağmen bu farklılıklara göre yapılan sınıflamalar vaka sayısının yetersiz olması nedeni ile dikkate alınmayıp, her iki gruptaki hastalar topluca değerlendirilmiştir.

I. grupta yer alan PHT'lu hastaların operasyon sırasında KK kaldırıldıktan sonra 4. saatte ve postoperatif 24. ve 72. saatlerde internal juguler vene yerleştirilen swan-ganz kateteri ile ölçülen pulmoner arter basınçları değerlendirildiğinde; preoperatif dönemde hafif ve orta derecede PHT bulunan 12 hastada kapak cerrahisinden sonra sol atriyumdaki yüksek basıncın hızla azaldığı, pulmoner arter basınçlarının da normalden minimal yüksek düzeyde kalmakla birlikte belirgin şekilde azaldığı, ileri derecede PHT bulunan 3 hastada ise çok az bir azalma olduğu görüldü.

Preoperatif değerlendirmeye göre 4 hastada hafif pulmoner hipertansiyon varken, KK sonrası 4. saatte 1 hastada basıncın normale döndüğü, 5 hastada hafif, 6 hastada orta derecede pulmoner hipertansiyon olduğu, ileri PHT olan 3 hastada ise herhangi bir değişiklik meydana gelmediği izlendi. Postoperatif 24. ve 72. saatlerde yapılan ölçümlerde basınçlarda düşmenin devam ettiği ve 72. saat değerleri gözönüne alındığında 4 hastanın basınçlarının normale indiği, 4 hastada hafif, 5 hastada orta derecede PHT olduğu gözlemlendi. İleri PHT'lu olan 3 hastadan birinde basınç orta dereceye inerken diğer ikisinde değişim olmadı. Bu gruptaki hastaların ET-1 ve pulmoner arter basınçları arasında özellikle KK kaldırıldıktan sonra 4. saatte ve postoperatif 24. ve 72. saatlerde pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.01$).

I. ve II. grupta yer alan hastalardan alınan 8 ayrı kan örneğinde ölçülen ET-1 ve ANP değerleri ile kontrol grubuna ait ET-1 ve ANP de-

Tablo 3. Birinci ve ikinci grupta yer alan hastalardan alınan 8 ayrı kan örneğinde ölçülen ET-1 ve ANP değerleri ile kontrol grubuna ait ET-1 ve ANP değerleri

Hasta	ET-1		ANP	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Preoperatif	5.83±1.73	6.26±1.35	136.18±13.06	71.80±9.56
İndüksiyon sonrası	6.89±1.12	10.32±1.70	96.13±11.60	54.48±8.06
KK'dan 5 dk önce	8.95±1.18	13.33±1.85	152.50±9.09	86.60±8.46
KK'dan 5 dk sonra	12.14±1.98	17.18±2.07	182.47±12.09	119.62±11.46
KK'dan 20 dk sonra	17.62±2.46	14.30±2.36	263.48±16.43	162.89±12.41
KK'dan 4 saat sonra	14.38±2.11	10.89±1.52	201.19±11.25	132.07±9.56
Postoperatif 24. saat	8.80±1.44	8.17±1.15	155.93±14.82	100.08±11.40
Postoperatif 72. saat	7.34±1.14	7.49±1.13	114.54±12.04	75.24±9.79
Kontrol	4.11±1.17		57.82±11.04	

ğerleri Tablo 3'de gösterilmiştir. I. gruptaki hastaların preoperatif ET-1 değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.01$). İndüksiyondan sonra ET-1 değerleri yükselmeye başladı ($p<0.001$) ve bu artış parsiyel EKD sırasında da sürdü ($p<0.001$). KK kaldırıldıktan 5 dk sonra bu artış daha da belirginleşip, 20 dk maksimuma ulaştı ($p<0.001$). Postoperatif 4. saatte düşme eğilimi gösteren ET-1 değerleri, 24. saatte belirgin şekilde azaldı ($p<0.001$) ve postoperatif 72. saatte bazal değerler düzeyine yaklaşmakla birlikte, 72. saatte elde edilen ET-1 değerleri bazal değerlerin üzerinde idi.

II. gruptaki hastaların preoperatif ET-1 değerleri, kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.01$). İndüksiyon sonrası bu değerler daha da arttı ($p<0.001$), parsiyel EKD sırasında bu artış devam edip, KK kalktıktan 5 dk sonra en yüksek değere ulaştı ($p<0.001$). KK kalktıktan 20 dk sonra ET-1 değerlerinde belirgin bir azalma meydana geldi ($p<0.001$), bu azalma KK'nın kalkmasından 4 saat sonra, postoperatif 24. ve 72 saatlerde de devam etti, ancak kontrol grubuna ve bazal değerlere göre yine de yüksek düzeylerde kaldı ($p<0.001$).

I. gruptaki hastalarda preoperatif p-ANP değerleri, kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksekti ($p<x.01$). Bu bazal değerlerde indüksiyon sonrasında anlamlı düşme gözlemlendi ($p<0.001$). Parsiyel EKD'a geçildikten sonra, KK konmadan 5 dk önce alınan kan örneklerinde p-ANP değerlerinin belirgin olarak yükseldiği, KK

kalktıktan 5 dk sonra alınan örneklerde bu yükselmenin sürdüğü ve 20 dk'da maksimum düzeye ulaştığı görüldü ($p<0.001$). KK kalktıktan 4 saat sonra belirgin azalan p-ANP değerleri, postoperatif 24. ve 72. saatlerde de azalmaya devam etti ve 72. saatte bazal değerlerin altına indi ($p<0.001$). Bir hastada bu düşüş çok belirgindi.

II. grupta da preoperatif bazal p-ANP değerleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ($p<0.01$). Benzer şekilde indüksiyondan sonra düşen p-ANP değerleri ($p<0.001$), parsiyel EKD'den sonra belirgin olarak artmaya başladı ve KK kalktıktan 5 dk sonra alınan kan örneklerinde de bu artmanın devam ettiği ve KK'nın 20. dk maksimum düzeye ulaştığı görüldü ($p<0.001$). Postoperatif 4. saatte p-ANP değerleri azalmaya başladı, bu azalma 24. saatte de sürdü ($p<0.001$), 72. saatte ise başlangıç değerine yaklaştı.

Tartışma

Lokal etkili bir hormon olan ancak salgılandıktan sonra arter basınç kontrol sistemleri ile etkileşiminden dolayı sistemik etkilere sahip olduğu bilinen endotelin, bugüne kadar bulunan en güçlü vazokonstriktör madde olması^(13,14) ve vasküler endotelin yapı ve fonksiyonundaki bozuklukların KAH da dahil birçok vasküler hastalığın patogenezinde önemli rolü olduğunun ortaya çıkmasından sonra yoğun ilgi görmüştür^(15,16).

Endotelin Delivered Releating Factor (EDRF) ve prostasiklin gibi birçok vazodilatör maddenin yanında endotelin gibi son derece potent bir vazokonstrüktör maddenin de endotel tarafından salgılanması, vasküler endotelin kardiyovasküler sistem hastalıklarının bir çoğunda önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda değişik derecelerde PHT gelişmiş romatizmal mitral kapak hastalarında preoperatif dönemde alınan kan örneklerinde ET-1 düzeylerinin kontrollere göre belirgin bir fark göstermediğini izledik. Ancak bu hastalarda indüksiyondan sonra ET-1 düzeylerinin artmaya başladığı, bu artışın parsiyel EKD sırasında da devam edip, KK kalktıktan 20 dk sonra maksimuma ulaştığı ve postoperatif dönemde 4. saatte başlayarak düşmeye başladığı ve bu düşüşün 72. saatte iyice belirginleştiği ancak yine de bazal değerlere göre yüksek kaldığı dik-katimizi çektik.

EKD'den çıktıktan sonra ET-1 düzeylerinin maksimal düzeyde artması, muhtemelen EKD'in patolojik zemin gösteren pulmoner endotel hücrelerinde meydana getirdiği hasar ve hipoksiye bağlı gelişmiş olabilir. EKD'dan sonra azalma göstermesi ise, zeminde bulunan pulmoner arter basıncının sol atriyum basıncının önündeki engelin ortadan kaldırılmasından sonra hızla düşmesi ile ilişkili olabilir.

Chang ve ark. çoğunluğu romatizmal valvüler kalp hastalığına bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişmiş 22 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; plazma ET-1 düzeylerinin, pulmoner arter basınçları normal olan kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğunu ancak ET-3 düzeylerinin pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koymuşlardır⁽¹⁷⁾.

Bazı araştırmacılar, ET-1'in izole pulmoner damarlarda kontraksiyona yol açtığını ve pulmoner vasküler direnci arttırdığını, patolojik durumlarda da akciğerler yoluyla ekstraksiyonunun azalması ve pulmoner endotel hücrelerinden sekresyonu-

nun artması nedeni ile plazma endotelin düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir^(18,19). Steward ve ark. ise hem primer pulmoner hipertansiyonlu, hem de hipoksik akciğer, konjenital kalp hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar, pulmoner tromboembolizm ve valvüler kalp hastalıkları gibi sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastalarda benzer şekilde ET-1 düzeylerinin artmış olduğunu göstermişlerdir⁽²⁰⁾.

Mitral ve aort kapağı hastalıklarında sol atriyumbasıncı ve pulmoner vasküler rezistanstaki artmaya bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyon, defektif kapağın cerrahi olarak düzeltilmesinden sonra, sol atriyum basıncının düşürülmesi ve spastik pulmoner vazokonstriksiyonun tersine çevrilmesi ile normal düzeye döner. Bazı hastalarda pulmoner hipertansiyonda hızlı bir azalma görülürken, bazılarında bu azalma operasyondan aylar sonra gerçekleşebilir. Chang ve ark. çalışmalarında ET-1 düzeylerinin pulmoner arter basınçlarının şiddeti ile orantılı olarak arttığını ve operasyondan sonra her ikisinin de birlikte düştüğünü göstermişlerdir⁽¹⁷⁾.

Biz de çalışmamızda pulmoner hipertansiyonlu hastalarda operasyon sonrasında ET-1 değerinin düştüğünü göstermekle birlikte, vaka sayımızın az olmasından dolayı pulmoner hipertansiyonun şiddeti ile ET-1 düzeyindeki artış ve operasyondan sonra meydana gelen azalma arasında korelasyon olup olmadığını gösteremedik.

Preoperatif dönemde kontrol grubuna göre yüksek olarak bulduğumuz ET-1 değerlerinin postoperatif 72. saatte alınan kan örneklerinde başlangıca oranla belirgin olarak düşmekle birlikte yine de bazal değerlerin bir miktar üzerinde kalması, EKD'ye bağlı hasar ve hipoksik nedeni ile yükselen ET-1 değerlerinin, EKD sonrasında zeminde bulunan PHT yeterli düzeyde azaltılamamasına bağlı olarak normalden yüksek olarak devam ettiğini düşündürmektedir.

Kardiyak operasyonlar sırasında dolaşımdaki ET-1 düzeylerinin artışına, majör cerrahinin stresi, geçici miyokardiyal iskemi, alveoler hi-

poksi ve kontrollü kardiyojenik şok gibi birçok faktörler neden olabilir. EKD sırasında endotelde meydana gelen hasar ve nötrofillerin aktivasyonu veya endotelial karşılıklı etkileşimin, ya tüm vücutta endotelin yapımında artışa, ya akciğerler yoluyla ekstraksiyonunun azalmasına ya da her ikisine birden yol açtığı düşünülmektedir. Komai ve ark. yaptıkları çalışmada EKD'den önce akciğerlerden ET sekresyonu ya da ekstraksiyonu ile ilgili bir delil bulamadıkları gibi, EKD'den sonra da düşük pulmoner kan akımlı hastalarda akciğerlerden net ET ekstraksiyonuna ait bir bulgu elde edememişlerdir⁽²¹⁾.

Yani düşük pulmoner kan akımlı hastalarda postoperatif ET düzeylerinin, kan akımı yüksek olanlara göre düşük bulunmasının nedeni ET-1'in akciğerlerden artmış ekstraksiyonu değil, EKD'in endotelial disfonksiyon bulunan akciğerlerde daha fazla hasara yol açması olabilir. Ancak yüksek plazma ET-1 düzeyleri operasyondan sonra pulmoner dolaşımın yanıtı olarak etkilenebilir. Araştırmacılar konjestif kalp yetersizliğinde (KKY) ET-1 düzeylerinin normal oranla artmış olduğunu göstermişlerdir^(22,23). Cacoub ve ark. ise KKY olan hastalarda yükselmiş plazma ET-1 pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basınçları arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir^(21,24).

Biz de çalışmamızda KKY gelişmiş hastalarda plazma ET-1 düzeylerinin belirgin yükselmiş olduğunu gördük. KKY'de plazma ET-1 düzeylerinin artmasının sadece ventriküler fonksiyon bozukluğuna bağlı değil, bundan daha önemli olarak yaygın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir⁽²⁵⁾.

Çalışmamızın ikinci grubunu oluşturan KAH nedeni ile KBPG cerrahisi yapılan hastalarda da preoperatif ET-1 değerlerinin kontrollere göre yüksek olduğunu, indüksiyondan sonra ET-1 değerlerinin arttığını, bu artışın parsiyel EKD sırasında devam edip, KK kalktıktan 5 dk sonra en üst düzeye ulaştığını, postoperatif 20 dk'dan itibaren düşmeye başlayıp, 72. saatte bile bazal değerlerine oranla yüksek olarak devam ettiğini gördük. Bu gruptaki hastalarda KAH'na bağlı

olarak değişik derecelerde miyokardiyal iskemi ve enfarktüs mevcuttu.

Bu hastalarda preoperatif dönemde ET-1 düzeylerinin artması iskemiye bağlı olabilir. Bunun yanında artmış ET-1 düzeyleri vazokonstrüksiyona neden olarak KAH kliniğini artırabilir. Watanabe ve ark. da koroner oklüzyonun kardiyomiyositlerde ve arterlerin endotelinde hasara neden olarak ET-1 düzeylerinde artma meydana getirdiğini ve bunun da güçlü vazokonstrüksiyona neden olarak infarkt alanının genişlediğini göstermiş olmaları bu düşünceyi desteklemektedir⁽²⁶⁾.

Çalışmamızdaki her iki hasta grubunda preoperatif dönemde p-ANP düzeylerinin kontrol grubuna göre yükselmiş olduğunu gördük. Bilindiği gibi, mitral darlığında ve iskemik kalp hastalığında sol atriyum basıncı normalden yüksektir, her iki durumda da sol atriyumdan salınan p-ANP miktarının artması bu bulguyu açıklamaktadır.

Bunun yanında ET-1 endotelinin ANP salınımını güçlü ve doğrudan bir etki ile arttırdığı ileri sürülmektedir⁽¹¹⁾. Çalışmamıza dahil ettiğimiz I. ve II. grup hastalarda operasyon öncesinde olduğu gibi, EKD sırasında ve sonrasında alınan kan örneklerinde de p-ANP düzeylerinin de aynen ET-1 düzeylerine benzer şekilde preoperatif dönemde kontrollere göre yüksek olduğunu, EKD sırasında daha da yükseldiğini, postoperatif dönemde ise 20 dk'dan başlayarak düşmeye başladığını ve 72. saatte bazal değerlere yaklaştığını tesbit ettik. Hastalarımızda preoperatif kan örneği dışındaki tüm örneklerde ET-1 ve p-ANP ölçümleri birbiri ile paralellik gösteriyordu.

Yapılan değişik çalışmalarda, KBPG cerrahisi yapılan hastalarda p-ANP düzeylerinin çeşitli dönemlerde arttığını veya azaldığını ve bu değişikliklerin ET-1 düzeyleri ile yakın korelasyon gösterdiğini bildirmektedirler^(27,28,29). Bu EKD sırasında endotelde oluşan hasar ve hipoksi sonucu plazma ET-1 düzeyinin artmasına, bu artışın da p-ANP salınımını uyarmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak KAH etyopatogenezinde endotelial faktörlerin önemli bir rol oynayabileceğini, yine valvüler kalp hastalıklarında gelişen pulmoner hipertansiyonda da patolojik zeminden salınan ET-1'in etkili olabileceğini düşünüyoruz. Buna bağlı olarak özellikle mitral kapak hastalığı nedeni ile MVR yapılan ve KAH nedeniyle KBPG cerrahisi uygulanan hastalarda EKD sonrasında ET-1 ve p-ANP düzeylerinde meydana gelen değişimlerin izlenmesi, EKD sonrasında ve postoperatif dönemde hastalığın düzeltilme olasılığının değerlendirilmesinde yardımcı kriterler olarak kullanılması mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-15.
2. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al: Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. *Circulation* 1991; 84:2280-85.
3. Lerman A, Hildebrand FL, Arhus LL, et al: Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation* 1991; 83:1808-14.
4. Goto K, Kasuya Y, Matsuki N, et al: Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent Ca²⁺ channel in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86:3915-18.
5. Moddy JC, Dashwood MR, Sykes RM, et al: Functional and autoradiographic evidence for endothelin-1 reception on human and rat cardiomyocytes: Comparison with single smooth muscle cells. *Circ Res* 1990; 67:764-69.
6. Tagaki M, Matsuoka H, Atarashi K, et al: Endothelin; a new inhibitor of renin release. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157:1164-68.
7. Cozza EN, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, et al: Endothelin binding to cultured calf adrenal zona glomerulosa cells and stimulation of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1989; 84:1032-35.
8. Winquist RJ, Scott AL, Vlasuk GP: Enhanced release of atrial natriuretic factor by endothelin "in atrial from hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 14:111-14.
9. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al: A rapid and potent natriuretic response to atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1991; 28:89-92.
10. Muller FB, Linder L, Raine AE, et al: The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. *Circulation* 1987; 1:221-28.
11. Fukuda Y, Hirata H, Yoshimi H, et al: Endothelin is a potent secretagogue for atrial natriuretic peptide in cultured rat atrial myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155:167-72.
12. de Lean A, Raczk K: Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984; 115:1636-38.
13. Ishibashi M, Fujita M, Nagai K, et al: Production and secretion of endothelin by hepatocellular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:378-83.
14. Filep JG: Endothelin peptides: Biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci* 1993; 52:119-33.
15. Mikata C, Hirata Y, Makita K, et al: Endothelin-1 and ANP in septic shock. *Am Heart J* 1993; 126:466-68.
16. Luscher TF, Boulanger CM, Yang Z, et al: Interaction between endothelium-derived relaxing and contracting factor in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87(Suppl V):V-36.
17. Chang H, Wu GJ, Wang SM, et al: Plasma endothelin levels and surgically correctable pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:450-58.
18. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al: Plasma ET correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85:504-9.
19. Anggrad E, Galton S, Rae G, et al: The fate of radioiodinated ET-1 and ET-3 in rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 5:46-9.
20. Stewart DJ, Kubac, Costello KB, et al: Increased plasma ET-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:4336-38.
21. Komai H, Adatia TL, Elliot MJ, et al: Increased plasma levels of ET-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 3:473-78.
22. Şahin M, Karakelleoğlu Ş, Alp N ve ark: Konjestif kalp yetersizliğinde plazma ET-1 düzeylerinin artışının önemi. *Türk Kard Dern Arş* 1994; 22:354-59.
23. Clavell A, Stingo A, Marquies K, et al: Physiological significance of endothelin, its role in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87(Suppl V):V-45.
24. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, et al: Plasma endothelin and pulmonary pressures in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; 126:1484-88.
25. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al: Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89:1580-86.
26. Watanabe T, Suzuki N, Shimamata N, et al: Contribution of endogenous endothelin to the extension of rabbit myocardial infarct size. *Circ Res* 1991; 69:370-77.
27. Paşaoğlu İ, Erbaş B, Varoğlu E, et al: Changes in the circulating endothelin and atrial natriuretic peptide level during coronary bypass surgery. *Jpn Heart J* 1993; 6:693-705.
28. Aschroft GP, Entwisle SJ, Campbell CJ, et al: Peripheral and intracardiac levels of atrial natriuretic factor during cardiothoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39:183-86.
29. Curello S, Ceconi C, Giulli FD, et al: Time course of human atrial natriuretic factor during cardiopulmonary bypass in mitral valve and coronary artery disease patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:205-10.