



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSÜ' NDE
N – TERMİNAL PRO – BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD' İN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

Dr. Ufuk ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2006

**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSÜ' NDE
N – TERMİNAL PRO – BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD' İN PROGNOSTİK
ÖNEMİ**

Dr. Ufuk ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman Akın SERDAR

BURSA-2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TÜRKÇE ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR.....	47
TEŞEKKÜR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMALAR

KDH: Kalp Damar Hastalıkları

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı

AKS: Akut Koroner Sendrom

STEMI: ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü

NSTEMI: ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü

USAP: Anstabil Angina Pektoris

AMI : Akut Miyokard Enfarktüsü

AKÖ: Ani Kalp Ölümü

LBBB: Sol Dal Bloğu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

BNP: Brain (B Tipi) Natriüretik Peptid

NT – proBNP: N Terminal (amino uçlu) BNP

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü

TG: Trigliserit

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WMSI: Duvar Hareket Skoru İndeksi

KAG: Koroner Anjiyografi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

PPV: Pozitif Prediktif Değer

NPV: Negatif Prediktif Değer

ÖZET

Amaç: Natriüretik peptidlerin dolaşımdaki konsantrasyonları miyokard enfarktüsü sonrası sağkalım ile yakın ilişkilidir. Bizler bu çalışmada natriüretik peptid ailesinden N Terminal (NT) proBNP' nin ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsülü olgularda prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği yoğun bakımına akut ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü tanısı ile yatan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 57 hasta alındı. Yoğun bakımda standart tedavi başlanan olgulardan 6 ve 36'ncı saatte plazmada NT – proBNP bakılmak üzere venöz kan örnekleri alındı. Hastaların eş zamanlı EKG'leri çekildi ve kardiyak enzimleri çalışıldı. Üçüncü ayda poliklinik kontrolüne çağrılan hastalar istenmeyen major kardiyak olaylar (ölüm, revaskülarizasyon, tekrarlayan miyokard enfarktüsü ve angina) açısından değerlendirildi ve NT – proBNP değerleri ölçüldü. Her üç NT – proBNP değeri ile istenmeyen major kardiyak olaylar arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastalar ST segment elevasyonuna göre anterior MI geçiren (Grup A) ve inferior MI geçiren (Grup B) hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmada da Grup A' da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük, duvar hareket skor indeksinin daha yüksek olduğu saptandı ($p > 0,05$). Üçüncü ay sonunda en az bir istenmeyen major kardiyak olay geçirenlerle hiç geçirmeyenler arasında NT – proBNP seviyeleri açısından anlamlı istatistiksel fark elde edilemedi ($p > 0,05$). 36' ncı saatte saptanan ortalama NT – proBNP düzeyi 6' ncı saat ortalama NT – proBNP düzeyi ile kıyaslandığında Grup A olgularında $10,6 \pm 26,2$ kat artış gösterdiği, Grup B olgularında $3,6 \pm 4,7$ kat artış gösterdiği saptandı ve bu değer her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturdu ($p = 0,016$). Sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonu ile NT – proBNP seviyeleri arasında korelasyon gözlenmedi. İstatiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmaya da özellikle 36' ıncı saat NT – proBNP değerleri 300 pg/ml' nin üzerinde olduğunda daha fazla sayıda olgunun istenmeyen major kardiyak olaylar geçirdiği tespit edildi.

Sonuç: Çalışma sonucunda NT – proBNP seviyelerinin her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmaya da istenmeyen major kardiyak olayları öngörmeye önemli veriler sağlayacağı kanısındayız. Özellikle 36' ıncı saat NT – proBNP değerlerinin 300 pg/ml' nin üzerinde olması istenmeyen major kardiyak olayların önceden tespitinde ve önlem alınmasında önemli katkı yapabilir.

Anahtar kelimeler: Akut Miyokard Enfarktüsü, NT- proBNP.

SUMMARY

THE PROGNOSTIC VALUE OF N – TERMINAL PRO – BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Objective: Concentration of natriuretic peptid in the circulation is related with survival after myocardial infarction. We investigated the prognostic value of N Terminal (NT) proBNP in patients with ST segment elevation myocardial infarction.

Material and Methods: We included 57 patients from Uludağ University Cardiology Department Intensive Care Unit with ST segment elevation myocardial infarction if they matched the inclusion criteria after the standart treatment was began to patients. We measured the NT – proBNP in plasma specimens in the 6th and 36th hours after admission. The cardiac markers were measured and taken ECG records at the same times. After follow up of third month the major advers cardiovascular events (MACE) were evaluated and NT – proBNP was measured. The relation between MACE and each of NT – proBNP levels were searched.

Results: The patients which were included to the study were divided in two groups by looking their ST segment elevation. These groups are anterior MI (Group A) and inferior MI (Group B) patients. In Group A the left ventricle ejection fraction was found lower and wall motion score index was found higher but they were not statistically significant ($p>0,05$). After the third month there was no statistically difference in NT – proBNP levels between the group which had minimally one MACE and the other group which had no MACE ($p>0,05$). The 36th hours mean NT – proBNP levels compared with sixth hours mean NT – proBNP levels was statistically different in two groups. In Group A, NT - proBNP levels increased $10,6\pm 26,2$ times and in Group B

NT – proBNP levels increased $3,6 \pm 4,7$ times ($p=0,016$). There was no correlation between left ventricle ejection fraction and NT – proBNP levels. Especially we found that the patients which had 36th hours NT – proBNP levels over 300 pg/ml showed better prognosis depending on major cardiovascular adverse events.

Conclusion: Although the NT – proBNP levels did not reach a statistically significant at the result of the study, we are of the opinion that it will provide us with important data in anticipating the MACE. Particularly 36th hours NT – proBNP values being over 300 pg/ml will contribute much in determining and taking measures against MACE.

Key Words: Acute myocardial infarction, NT - ProBNP

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Kalp Damar Hastalıkları (KDH) ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Bu hastalıkların tedavisi diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yüksek oranda maliyetlere neden olmaktadır. Tüm hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti göz önüne alındığında tanı ve tedavideki ortaya çıkacak her yeni gelişmenin etkileri her açıdan olumlu olacaktır. Ancak gerçek yaşamdaki gelişmelerin klinik yansımaları, her zaman olumlu olmamaktadır. 1900'lü yıllar öncesi başta gelen ölüm nedenleri arasında enfeksiyon ve malnütrisyonla bağlı hastalıklar yer alırken günümüzde kalp damar hastalıkları ve maligniteler ilk iki sırayı almıştır. 2000 yılı için Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde kalp damar hastalıklarına bağlı mortalite yüzbinde 340 olarak tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde, 20. yy başında tüm ölümlerin % 10' u KDH' na bağlanırken, 21. yy' da bu oran neredeyse % 50' ye yaklaşmıştır. 2020 için dünyada gerçekleşen her 3 ölümün birinin KDH' na bağlı olacağı tahmin edilmektedir. İskemik Kalp Hastalıkları (İKH) kalp damar hastalıkları içinde en yüksek mortalite oranına sahiptir ve bu oran yine 2000 yılı için ABD' de yüzbinde 187' dir. Amerikan Kalp Cemiyeti' nin 2003 kalp ve inme istatistiklerinde KDH' nın yıllık maliyeti ABD' de 352 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (1). Ülkemizde de durum farklı değildir. Bu konuda önemli bilgiler sağlayan TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde erişkin İKH prevalansı % 3,8 olup, 60 – 69 yaş aralığında bu oran % 14' ün üzerindedir (2).

Günümüzde görülen kardiyovasküler hastalık epidemisinin kaynağı, 1700' lerde endüstrileşme dönemine kadar uzanır. Özellikle sigara içimindeki artış, fiziksel inaktivite, kalori ve kolesterolden zengin gıda tüketimi bu epidemi ile yakın ilişkilidir (3). Framingham çalışması sonucu sigara, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi bazı modifiye edilebilir risk faktörlerinin tanımlanması ile kardiyovasküler hastalık epidemisinde az da olsa gerileme gözlenmiştir (4). Ancak yine de kardiyovasküler hastalığa bağlı

ölümlerdeki azalma hızı, 1990' lı yıllarda diyabet, obesite ve toplumun bazı kesimlerinde artan sigara içimi nedeniyle yavaşlamıştır (5).

İskemik kalp hastalıkları terim olarak, aterosklerotik bir sürecin sonucunda olsun veya olmasın kalbin beslenmesindeki yetersizliği ifade etmektedir. Daha önceki yapılmış çalışmalarda Koroner Arter Hastalığı (KAH)' na sahip hastaların % 95' inde aterosklerotik bir süreç saptanırken geriye kalan % 5' inde ise koroner arterit, travma, sistemik metabolik bozukluklar, intimal fibröz proliferasyon ve koroner emboli ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir (6). Aterosklerozun etyolojide bu kadar baskın şekilde yer alması nedeniyle günlük pratikte İKH, Aterosklerotik Koroner Kalp Hastalıkları (ASKH) ile eşdeğer olarak kullanılmaktadır.

Akut Koroner Sendromlar (AKS), koroner kan akımının ani olarak azalması ile birlikte ortaya çıkan miyokarda ait iskeminin oluşturduğu bütün klinik tabloları ifade eder. Bu başlık altında yer alan hastalıklar benzer bir patofizyolojiye sahip iken klinik seyirleri, tedavileri ve yaşam beklentileri önemli farklılıklar göstermektedir. Stabil Olmayan Angina Pektoris (USAP), ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü (NSTEMI), ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü (STEMI) ve Ani Kalp Ölümü (AKÖ) sendromun belli başlı alt gruplarıdır. Miyokard enfarktüsü (MI) patolojik bir terimdir ve kardiyak iskeminin uzaması sonrası, kalp kası hücrelerinin ölmesini ifade etmek için kullanılır. Akut koroner sendrom tanısı klinik bulgular, elektrokardiyografik ve biyokimyasal değişiklikler ile konmaktadır.

ST Elevasyonlu Akut Miyokard Enfarktüsü (STEMI)

Akut gelişen miyokard enfarktüsünün geçerli bir tanımı, klinik ile uyumlu bulgular eşliğinde hastaların çekilen elektrokardiyografilerinde birbirine komşu en az iki derivasyonda j noktası düzeyinde göğüs derivasyonları için 0,2 mV, diğer derivasyonlar için 0,1 mV ST segment

yüksekliğinin bulunması veya yeni gelişmiş sol dal bloğu (LBBB) varlığı ile konulur (7). Tanımdan da anlaşıldığı üzere STEMI tanısı, elektrokardiyogram (EKG) varlığında geçerlidir. Son yıllarda kalp nekrozunu serumda ölçen çok hassas belirteçler varlığında akut MI tanımı yeniden yapılmıştır. Bundan önce kabul gören tanımlama 1980' lerin başında yapılan tipik semptomlar, tipik EKG değişikliği ve kardiyak enzim artışına dayanan WHO MONICA tanımı idi (8). Temmuz 99' da Avrupa ve Amerika Kalp Cemiyetleri (ESC/ACC) güncel teknolojiye çok hassas serolojik belirteçler ve kesin görüntüler sağlayan cihazlar varlığında, 1 gramın altında miyokard nekrozunun saptanması nedeniyle MI tanımını yeniden yapmışlardır. Bu tanım ile birlikte daha önce kardiyak enzim artışı saptanmayan ve USAP kabul edilen bazı olgularda, küçük enfarktılara bağlı hassas belirteçlerde artış olduğu ve MI geçirdikleri görülmüştür (9). Yeni kriterler temel alındığında MI tanısının eskiye oranla % 83 daha fazla artmış olduğu saptanmıştır (10).

Patofizyoloji:

Akut MI patofizyolojisi birbiri ile yakın ilişkili bir dizi biyolojik reaksiyon sonucunda gelişir. Koroner plak rüptürü veya erozyonu ile tetiklenen bu süreç, trombotik tıkanma ile birlikte, ilgili koroner damarda dolaşımın durması ve sonuçta bu damarın beslediği miyokardiyal alanda iskemiden başlayarak nekroza kadar ulaşan hasar olarak özetlenebilir (11,12).

Aterosklerozun ortaya çıkmasında ilk basamak endotel fonksiyonunda bozulmadır. Endotel, kan damarlarının iç yüzeyini saran tek sıra hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler dokular ve dolaşan kan arasında bariyer görevi görür(13). Endotel fonksiyonunu bozan metabolik, toksik, mekanik, genetik, immünolojik ve enfeksiyöz nedenler, endotelde oluşturdukları hasar ile endotelin geçirgenliğini bozarak normal hemostatik özelliklerini yitirmesine neden olurlar. Endotel fonksiyonu aslında bu kadar basit değildir. Normalde vazodilatör ve antikoagülan özellikte maddeler salgılayan endotel aynı zamanda endokrin bir organ özelliği taşımaktadır. Endotelin fonksiyonunun

bozulması ile koruyucu bariyer karakterini yitirmesi yanında prokoagülan, proenflamatuvar, vazokonstrüksiyon özelliklerinin ön plana çıktığı bir klinik tablo gözlenir. Böyle ortamda lökosit ve trombositlerin endotele adezyonu artar, LDL'nin subendotelyal tabakaya geçişi hızlanır (14). Subendotelyal tabakada LDL'nin oksidasyona uğraması sonucunda damar duvarında immün reaksiyon ile enflamatuvar sitokinlerin, vasküler hücre adezyon moleküllerin (VCAM) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)' in salınması tetiklenir. VCAM ve MCP-1 monositlerin intimal tabakaya geçmesinde hızlandırıcı rol oynarlar (15). Sonuçta kemokin ve adezyon moleküllerinin salınımının artması, lökosit yapışması, geçirgenliğin artması, LDL oksidasyonu, trombosit aktivasyonu, sitokin salınımı, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve göçü ile karakterize aterosklerotik lezyon ortaya çıkar (16).

Ateroskleroz küçük yaşlardan itibaren yağlı çizgilenmeler ile kendini gösteren ve hayat boyu devam eden kronik enflamatuvar bir hastalıktır (17). Başlıca yerleşim yeri orta büyük boy elastik ve musküler arterlerin intima tabakasıdır. Özellikle koroner, serebral ve periferik arterlerde yoğunlaşan aterosklerotik lezyonlar iskemi oluşturarak organ enfarktına sebebiyet verirler (14). Erken aterosklerotik lezyonlar intima tabakasında, makrofaj ve T lenfosit varlığında hücre içi ve hücre dışı lipid birikimiyle karakterizedir. İntimada toplanan makrofajlar ve buraya göç eden düz kas hücrelerinin lipid depolaması sonucu köpük hücreleri ortaya çıkar. Daha sonra lipid yüklü bu lezyonlar gözle görülebilen yağlı çizgilerin oluşumuna sebep olur (18).

Aterosklerotik plak düz kas hücresi ve kollajenden oluşan fibröz başlık ile sarıdır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyon fibroaterom olarak adlandırılır. Daha önceleri, plağın durağan olduğu kabul edilirken son yıllarda artan çalışmalar sonucu plağın dinamik yapıda olduğu gözlenmiştir. Bu dinamizmin temel belirleyicileri olarak fibröz başlığın kalınlığı, lipid çekirdek hacmi, plaktaki enflamasyonun derecesi ve fibröz başlık üzerindeki duvar stresi sayılabilir. İnce fibröz kılıf, lipidden zengin yapı,

yoğun enflamasyon ve artmış duvar stresi varlığında hassas (vulnerable) yapıda kararsız plak oluşurken tersi durumda kararlı bir plak oluşumu söz konusudur (17).

Akut MI tablosu ile son bulan olaylar dizisi, aterosklerotik plak üzerinde bulunan ve lipid çekirdeğin kanın şekilli elemanları ile temasını engelleyen fibröz başlığın rüptürü veya erozyonu ile başlar. Daha önceleri yapılmış birçok çalışmada rüptür ve erozyon yüzdesi, sırası ile % 60 - 80 ve % 20 – 40 olarak tespit edilmiştir. Güncel bilgiler ışığında rüptür veya erozyonu tetikleyen faktörler tam olarak açıklanmış değildir. Tetikleyici faktör olarak artmış duvar stresi, artmış 'shear' stres ve koroner tonus değişikliği teorik düzeyde ileri sürülen hipotezlerdir. Parçalanma ile birlikte direkt olarak subendotelial tabaka ile temas eden trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonunun yanında, plaktan salınan doku faktörünün dolaşıma katılması sonucu koagülasyon kaskadı tetiklenmiş olur. Doku faktörü (TF), faktör VIIa ile etkileşerek hem intrensek hem de ekstrensek yolun ortak bileşenleri olan faktör IX - X' u aktive eder. Bu aktivasyon sonucu protrombin trombine dönüşür. Trombin fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar. Trombosit aktivasyonu ile birlikte trombüs oluşur.

(19,20).

Trombosit aktivasyonu ile ortama salınan Tromboksan A2 (TXA2) ve Adenozin Difosfat (ADP) primer hemostazda görev alırken, trombin etkisiyle oluşan fibrin molekülü sekonder hemostazı sağlar. Lipid çekirdek, düz kas hücresi, makrofaj ve kollejenin kompleks etkileşimi sonucu oluşan trombüs, tıkaçıcı veya tıkanmak üzere (suboklizif) olma durumuna göre AKS tablolarını yani stabil olmayan angina, ST elevasyonu olmayan MI, STEMI veya ani ölümü oluşturur. STEMI' de transmural enfarkt, NSTEMI' de subendokardiyal enfarkt bulguları mevcuttur (21,22). Şüphesiz ki trombüsün özellikleri yanında koroner aterosklerozun lokalizasyonu, yaygınlığı, kollateral damar durumu, sol ventrikül rezervi ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri klinik tablonun önemli belirleyicileridir.

STEMI' de Klinik:

MI tanısı tipik semptomlar varlığında, EKG ve serum kardiyak belirteçlerinin artışı ile yapılmaktadır.

Oksijen istem ve sunumu arasında perfüzyona bağlı dengesizlik sonucu iskemi ortaya çıkar. İskemi günlük klinik uygulamada en iyi, hastaların anamnezinden ve EKG bulgularından tanınır. Hastalar miyokarda bağlı iskemiye çok farklı şekilde hissedebilirler. Bu semptomlar içinde başta göğüs ağrısı olmak üzere epigastrik, kol, bilek ve çenede beliren, istirahatte veya eforla değişen rahatsızlık - huzursuzluk hissi önemli yer tutar. Semptomların 20 dakikanın üzerinde sürmesi MI lehine önemli bir bulgu olabilir. Tipik rahatsızlık hissi çok defa göğsün sol yanından başlar ve kola, omuza, çeneye ve sırtta yayılım gösterir. Semptomların lokalizasyonu güçtür. Ayrıca bu semptomlara nefes darlığı, terleme, bulantı – kusma, senkop eşlik edebilmektedir. Göğüs ağrısı şikayetinin olmadığı epigastrium, kol, çene, omuz ve sırt yerleşimli, nefes alıp vermekle değişen, lokalize ve pozisyonel şikayetler daha çok atipik yakınmalar olarak kabul edilir. Atipik semptomlar AKS tanısını dışlamak için yeterli değildir. Substernal yerleşim, egzersiz ile ortaya çıkma ve istirahatte kaybolması tipik kararlı anginanın önemli özelliğidir. Ayrıca ani olarak ortaya çıkan veya daha çok gençlerde beliren göğüs ağrısı koroner damarların spazmına bağlı Prinzmetal's anginası veya kokain, metamfetamin kullanımına bağlı angina tarzında olabilmektedir (9,23).

Akut göğüs ağrısı ayırıcı tanısında göz önünde tutulması gereken en önemli iki klinik tablo aort disseksiyonu ve perikardittir. Çünkü STEMI en önemli tedavi seçeneklerinden biri olan trombolitik tedavinin, bu hastalıkların varlığında uygulanması halinde ciddi klinik problemler ortaya çıkabilir.

Akut MI tablosu ile acil ünitesine başvuran hastanın fizik muayenesinde sıkıntı ve solukluk göze çarpar. Nabız genellikle düzenlidir ancak kimi zaman ventriküler erken vuruya bağlı düzensiz olabilir. Ciddi enfarktüs varlığında taşikardi gözlemlenebilir. Sempatik deşarja bağlı kan basıncı yüksek olabilir. Vagotoni, dehidratasyon, sağ ventrikül enfarktüsü ve yaygın enfarktüs hipotansiyon görülebilir. Muayene bulguları arasında boyun ven dolgunluğu, apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, yeni ortaya çıkan üçüncü ses (S3 gallop), mitral yetmezliğe bağlı üfürüm ve pulmoner konjesyona bağlı raller saptanabilir. Akut MI olgularının hemodinamik durumları Killip sınıflaması göz önüne alınarak tayin edilir. Killip sınıf I en sık olarak görülen sınıftır, akut MI olgularının % 85' inde ortaya çıkar. Bu grup hastalarda kalp yetersizliği bulguları yoktur. % 10 oranında ortaya çıkan Killip sınıf II olgularında iki taraflı bazal raller ve bazan S3 gallop mevcuttur. Killip sınıf III pulmoner ödem, Killip sınıf IV ise kardiyojenik şok olarak ortaya çıkar. Killip sınıfı I' den IV' e arttıkça hastane içi mortalite artar (sırasıyla % 6, % 17, % 38, % 81) (23,24).

GUSTO - I (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries) çalışması verilerine göre 30 günlük mortalitenin çok değişkenli modelinde yaş (% 31,2), sistolik kan basıncı (% 24), kalp hızı (% 12), Killip sınıfı (% 15,3), MI lokalizasyonu (% 6,2) hepsi bir arada % 90' ın üzerinde prognostik bilgi sağlamaktadır (25).

STEMI' de Elektrokardiyografi:

Görüntüleme tekniklerindeki tüm gelişmelere rağmen AKS tanısı, tedavi, erken risk derecelendirmesi ve prognoz tayininde standart 12 derivasyonlu EKG' nin önemi büyüktür. Tipik anginal semptomlarla acil servise başvuran hastaların EKG' lerinde ST segment elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğu saptanması halinde mekanik veya farmakolojik reperfüzyon tedavisi gündeme gelirken, ST segment depresyonu ve / veya T negatifliği varlığında tedavi stratejisi değişebilmektedir. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda kimi

zaman iskemiye bağlı olmayan ST segment değişiklikleri (kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, erken repolarizasyon vb.) saptanırken, miyokard nekrozu gelişen bazı hastalarda, EKG normal olarak izlenebilmektedir. Geçici ST segment yüksekliği akut perikardit, vazospastik angina ve spontan trombolizise uğrayan MI olgularında gözlenebilmektedir (26).

Göğüs ağrısı sırasında çekilen EKG' nin normal olması akut koroner sendrom tanısını dışlamak için yeterli değildir.

Tipik semptomlar eşliğinde ST segment elevasyonu, epikardiyal koroner arter tıkanmasına bağlı transmural enfarktüsü gösterir (27). Subendokardiyal iskemi daha çok ST segment depresyonu ve T dalga inversiyonu ile kendini belli eder. ST segment depresyonu ve kardiyak enzim yüksekliği mevcut hastaların % 25' i STEMI ile sonuçlanırken % 75' inde NSTEMI gelişir. ST segment elevasyonunda kimi zaman saptanan resiprokal ST segment depresyonu, hasar (injüri) olarak adlandırılan tehdit altındaki miyokard bölgesine karşı derivasyonlarda gözlenir (23).

Koroner arterin ani tıkanması sonucu miyokardın her hangi bir alanına kan akımı ulaşmazsa oluşan epikardiyal hasar bölgesi kendini EKG' de ST segment yüksekliği ile belli eder.

Marriott kriterleri temel alındığında epikardiyal hasar tanısının kesinleşmesi için:

(1) ST segmentinin QRS kompleksi ile birleştiği noktanın (j noktası) elevasyonu:

(a) İki veya daha fazla ekstremitte derivasyonunda veya V4'den

V6' ya kadarki göğüs derivasyonlarında ≥ 1 mm veya

(b) V1 – V3 arasındaki göğüs derivasyonlarının iki veya daha

fazlasında ≥ 2 mm

(2) V1 – V3 arasındaki göğüs derivasyonlarının iki veya daha

fazlasında 1 mm ST segment *depresyonu* kriterlerinden bir tanesi

gereklidir (28).

Hiperakut miyokard enfarktüsü dönemi, EKG' de sivri T dalga varlığı ile tanınır, ancak medikal yardım amacıyla hastaneye başvuran hastaların önemli bir kısmında saptanmaz. Minimal ST elevasyonu (1 - 2 mm) varlığında ya hastada enfarkt çevresinde kollateraller vardır ya da damar tam olarak tıkanmamıştır veya EKG' de daha öncesinde bir değişiklik vardır. Eğer sadece ST depresyonu ve / veya T dalga negatifleşmesi varsa bu durum USAP ya da NSTEMI ile ilişkilidir. Bu durum enfarkt ile ilişkili damardaki oklüzyondan çok miyokard iskemisi ve kısmi nekrozun birlikteliği ile tam tıkalı olmayan damar varlığını gösterir. ST segment yüksekliği varlığında hastaya dilaltı nitrogliserin verilmesi sonrası hastanın göğüs ağrısının geçmesi ve yüksekliğin kaybolması, yüksek olasılıkla primer tetikleyici mekanizmanın koroner vazospazm olduğunu düşündürür (24).

STEMI' de Kalbe Ait Serum Belirteçleri:

Acil ünitesine başvuran hastalar arasında akut miyokard enfarktüsünü saptamada standart 12 derivasyonlu EKG vazgeçilmez olmakla birlikte göreceli olarak düşük duyarlılık oranına sahiptir. ST segment elevasyonunun akut MI tanısındaki duyarlılığı % 35 – 50 arasında değişmektedir, Kardiyak serum belirteçleri AKS tanısında EKG' den sonra en yaygın kullanılan biyolojik belirteçlerdir. İdeal bir belirteç sahip olduğu yüksek pozitif ve negatif prediktif değerler ile sırasıyla hastalığın saptanmasında ve dışlanmasında önemli bilgiler sağlamalıdır. Ayrıca hastalığın risk düzeyini belirlemede ve tedaviyi şekillendirmede yardımcı olmalıdır (29).

Miyokard nekrozunun en kesin göstergesi, hasar gören kalp kası hücrelerinden dolaşıma salınan proteinlerin saptanmasıdır. Bunlar arasında miyogloblin, kardiyak troponin T (cTnT) ve troponin I (cTnI), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) yer alırlar. Her ne kadar hasar sonucu bu belirteçler saptanmış olsa da hasarı oluşturan mekanizma ile ilgili bilgi

sağlamazlar. Bu nedenle klinik olarak iskemi semptomlarının yokluğunda belirteçlerin serumda yüksekliği saptanacak olursa, ilk olarak miyokardit gibi miyokard hücre hasarı yapan diğer nedenler akla gelmelidir. Miyokard enfarktüsünün kesin tanısı uygun semptom ve EKG değişikliği ile birlikte kardiyak troponinler ve kreatin kinaz miyokardiyal band (CK – MB) gibi hassas belirteçlerin, serumda yüksek saptanması ile konur (9).

Acil ünitesine başvuran hastalar için miyokard nekrozunu saptayan belirteçlerin aksine kardiyak enflamasyonu ve trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçlerin (C Reaktif Protein ve P Selektin) rutin kullanımı halen mevcut değildir.

B Tipi Natriüretik Peptid (BNP) kardiyak ventriküllerden salınan ve kalpteki artmış basınç veya volüme cevap olarak serumdaki düzeyi artan nörohormon özellikte bir belirteçtir. Kalp yetersizliği ve AKS' de kandaki düzeyinin artması yanında AKS olgularında gelişebilecek kalp yetersizliği ve ölüm gibi major kardiyovasküler olayların belirlenmesinde önemli bilgiler sağlayabilmektedir (29).

Kreatin Kinaz ve İzofomları:

Kreatin kinaz (CK) vücutta çizgili kaslar dışında beyin, böbrek, akciğer ve gastrointestinal sistemde saptanabilmektedir. Yaygın bulunmasından ötürü kardiyak hasarı göstermede duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Miyokard nekrozunda yükselmesinin yanında travma, inme, renal yetersizlik, hipertermi ve hipertiroidizm gibi durumlarda da kanda yüksek saptanabilmektedir. Miyokard hasarından 3 – 8 saat sonra yükselmeye başlamakta, 12 – 24 saatte pik düzeylere ulaşmakta, 3 - 4 gün içinde normal seviyelere gerilemektedir (23).

Kreatin kinaz miyokardiyal band kreatin kinazın izoenzimidir ve total CK ile karşılaştırıldığında çok daha fazla kardiyak spesifiktir. CK - MB akut MI

tanısında önemli bilgiler sağlar. CK – MB iskemiden 4 – 6 saat sonra yükselmeye başlar, 12 – 24 saatte pik düzeylere ulaşır ve 2 – 3 gün içinde normal seviyelere geriler. CK – MB kütle (mass), CK – MB aktivitesinden daha duyarlı bir belirteçtir (23).

Akut MI tanısı için CK – MB' de normalin üst sınırı değerinin iki katı artış saptanması gereklidir. Acil ünitesine başvuran hastaların yapılan seri CK – MB ölçümünde, başvurudan 3 saat sonra (semptomların başlamasından 6 saat sonra) ölçülen CK – MB' nin akut MI tanısında yaklaşık % 90 oranında duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. Bu ölçümler başvuru anında yapıldığında duyarlılık % 36 – 48' e gerilemektedir (29).

Akut miyokard enfarktüsünün ilk 6 saatinde yapılan CK – MB altgrup analizi CK – MB'nin hem aktivitesinden hem de kütle ölçümünden daha yüksek oranda duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (33). CK – MB₂ miyokard dokusunda yer alırken, CK- MB₁ plazmada bulunur. CK – MB₂ >1 U/L olması ve CK – MB₂ / CK – MB₁ oranının 1,5' dan büyük olması miyokard enfarktüsü lehine önemli bir bulgudur (23). Göğüs ağrısı ile başvuran 1110 hastanın alındığı bir CK – MB altgrup analiz çalışmasında, semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saat içinde bakılan CK - MB altgruplarının % 96 oranında duyarlılık ve % 94 oranında özgüllük değerlerine sahip oldukları gözlenmiştir (30).

Miyogloblin:

Miyogloblin çok düşük moleküler ağırlığı nedeniyle, CK – MB ve troponinler ile kıyaslandığında miyozit hasarı sonucu kana daha erken zamanda salınır. Kan değerleri hızlı bir şekilde yükselir ve semptomların başlamasından 2 saat sonra iki katına çıkar, 4 saat sonra da pik seviyesine ulaşır. Maksimal tanısal değeri AMI olgularının ilk 5 saati için geçerlidir. Duyarlı olmasına rağmen özgüllüğü düşük bir belirteçtir. Travma ve renal hastalıklarda yüksek saptanabilmektedir (29). Miyogloblinin değeri daha çok

reenfarkt olgularında önem kazanmaktadır. Reenfarktüs, artmış risk ile ilişkilidir ve troponinlerin kan düzeyinin uzun süre (10 – 14 gün) yüksek kalması nedeniyle bu amaçla kullanımları sınırlıdır. Miyoglobinin kanda yüksek kalma süresi kısa olduğundan yeniden yükselmiş miyoglobin seviyesi, reenfarktüsün zamanlaması ile ilgili bilgi sağlar. CK – MB de bu amaçla kullanılmaktadır (9).

Troponinler:

Troponin kompleksi troponin I, troponin T ve troponin C olmak üzere üç alt birimden oluşmaktadır. Tropomiyozin ile birlikte aktin filamentlerinde yer alır ve kalsiyum aracılı iskelet ve kalp kasının kontraksiyonuna temel oluşturur. Troponin alt birimleri doku spesifik izoformlar taşır. Troponin T (cTnT) ve troponin I (cTnI) izoformları kardiyak spesifik iken troponin C (cTnC) izoformu hem kalp hem de iskelet kaslarında benzer yapıda mevcuttur. Kardiyak TnI miyokardiyal dokuda tek izoforma sahip iken insan kalp kası dört kardiyak TnT izoformuna sahiptir ancak bir tanesi normal erişkin kalp karakteristiklerini taşır. Fetal izoformların miyokard doku ve iskelet kaslarındaki re-ekspresyonu nedeniyle cTnT analizi için kullanılan ilk kuşak spesifik olmayan antikorlar yanlış pozitif sonuçlara sebebiyet verirken günümüzde spesifik antikorlar ile bu sorun aşılmış, immuno-histokimyasal çalışmalar ve polimeraz zincir reaksiyonları ile bu durum doğrulanmıştır. Günümüzde cTnI ve cTnT özgüllükleri eşit kabul edilmektedir (31).

AKS ile acil ünitesine başvuran hastalarda saptanan yüksek cTnT ve cTnI düzeylerinin, risk derecelendirmesinde güçlü ve bağımsız değere sahip oldukları birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Yüksek troponin değerleri ile ortaya çıkan artmış risk derecesi, EKG' de meydana gelen değişikliklerden bağımsızdır. Ayrıca enflamatuvar belirteçlerin aktivitesi ve yeni olay gelişme riski, troponin düzeyi ve kanda yüksek kaldığı süre ile yakından ilişkilidir (32).

Kardiyak troponinler (cTnT ve cTnI) kalp kasında iki farklı gen tarafından kodlanır. Miyozit hasarını belirlemede CK – MB’ den daha spesifiktir. Troponinler akut miyokard hasarından sonra CK – MB ile benzer sürede yükselmeye başlar ancak CK – MB’ den farklı olarak günlerce yüksek kalırlar. Bu özelliklerinden dolayı tekrarlayan enfarktüs durumlarında, hasar düzeyini saptamak için kullanışlı değillerdir. Klinik olarak miyokard enfarktüsünün diğer kriterlerini sağlamayan hastalarda dahi yüksek troponin düzeyinin, komplikasyon riski artışı ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (33).

Geleneksel biyokimyasal belirteçlerle değerlendirildiğinde stabil olmayan angina pectoriste CK – MB kütle ve miyogloblin yüksekliği nadirdir ve bu oran % 3 – 5 gibidir. Yine bu belirteçlerin troponinler ile karşılaştırıldığında oluşabilecek sonuçları açısından öngördürücü değerleri yoktur. Troponinlerin serumda saptanması USAP ile başvuran olgularda rüptüre olmuş plakta ortaya çıkan trombotik mikroembolizasyonla birlikte minör kardiyak hasara işaret eder. Troponinler sağlıklı bireylerin serumunda ya yoktur ya da çok küçük miktarlarda yer alır. Bu nedenle çok düşük değerlerde olsa bile troponin düzeyi artışı miyokardiyal hasarı gösterir. Birçok çalışmada USAP olgularının % 20 – 40’ ında yüksek cTnI veya cTnT düzeyi tespit edilmiştir (34).

Troponinlerin prognostik değerleri ilk olarak GUSTO-II çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaneye ST elevasyonu olmayan AKS ile başvuran hastalar alınmış ve başvurudan hemen sonra hastaların troponin T değerleri ölçülmüştür. cTnT değeri pozitif saptanan grupta ölüm, kardiyojenik şok ve konjestif kalp yetersizliği riski, negatif saptanan gruba göre daha yüksek oranda gözlenmiştir. Yine bu çalışmada cTnT değeri pozitif saptanan hastalarda % 77 oranında MI gelişirken, cTnT değeri negatif hastaların yalnızca % 25’ inde takipte MI gelişmiştir. Bu da troponinlerin prognostik önemini yanısıra diagnostik önemini ortaya koymuştur (35). TIMI-IIIb (Thrombolysis In Myocardial Infarction) çalışmasının alt kolunda yüksek

cTnI düzeylerinin 42 günlük mortalite oranlarında artışa neden olduğu gözlenmiş, yine bu kolda troponin düzeyleri en yüksek grupta mortalite hızı % 7,5 olarak tespit edilmiştir (36). Benzer şekilde FRISC (Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasında cTnT ile ilgili prognostik değerler gösterilmiştir. Bu çalışmada en yüksek troponin düzeyine sahip hastalarda MI ve ölüm riski 5 aylık periyotta % 20 olarak tespit edilirken, troponin yüksekliği saptanmayan grupta riskin çok düşük olduğu gözlenmiştir (37).

Natriüretik Peptidler:

Natriüretik peptidler kalp tarafından salınan vazoaktif hormonlardır. Atriyal natriüretik peptidler (ANP) ve brain natriüretik peptidler (BNP) prehormon şeklinde sentez edilir ve peptidazlar aracılığı ile C terminal ve N terminal kısımlara bölünür (38). BNP artmış duvar stresine cevap olarak ventriküllerden salınır. Prehormon olarak pro – BNP şeklinde sentezlenir ve enzimatik yolla BNP ve N terminal (NT) - proBNP olmak üzere ikiye ayrılır (39). ANP ise proANP şeklinde atriyal miyozitlerde granüller içinde yer alır ve başlıca, atriyal duvar stresinin artmasına cevap olarak salınır. Yarı ömrünün çok kısa (2,5 dk.) olması nedeniyle plazmadan temizlenmesi hızlıdır (40).

Vazoaktif hormon ailesinin üyesi olarak natriüretik peptidler, arter ve venler üzerine vazodilatasyon etkilerinin yanı sıra isimlerinden de anlaşıldığı üzere natriüretik ve diüretik özelliklere de sahiptirler. İlk olarak 1984 yılında tanımlanan kalp kaynaklı ANP' den sonra 1988 yılında, önceleri beyin ancak daha sonra asıl olarak kalp kaynaklı olduğu anlaşılan BNP tanımlanmıştır. ANP atriyal basınç değişikliklerine hassas iken BNP esas olarak sol ventrikül basınç ve hacim değişikliklerine duyarlıdır (41). Yakın zamanda tanımlanan C tipi natriüretik peptidin (CNP) fizyolojik etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Natriüretik peptid ailesinden Ürodilatin renal tubuler hücrelerden salınır ve natriüretik peptidler ile benzer etkilere sahiptir (42).

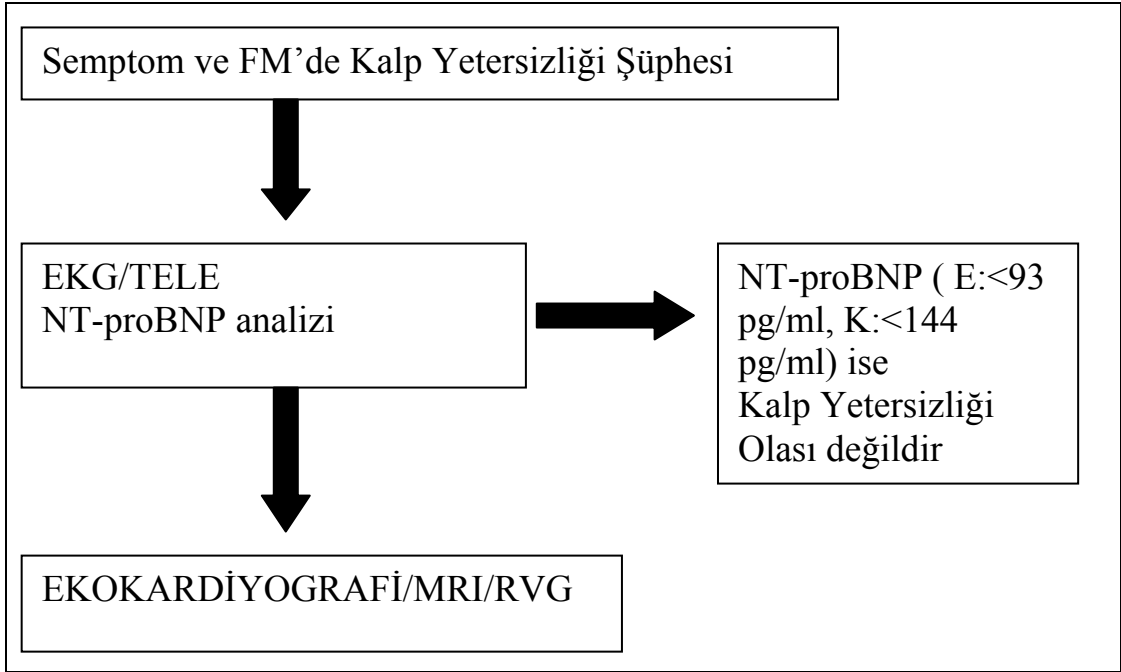
Prehormon olarak sentez edilen ve salınan 108 aminoasid taşıyan proBNP' nin proteolizisi sonucu BNP ve amino ucu NT - proBNP oluşmaktadır (43). BNP'nin yarı ömrü NT – proBNP ile kıyaslandığında hayli kısa kalmaktadır (20 dk.' ya karşılık 2 saat). Eşit molar salınımlarına rağmen mutlak BNP değerleri NT – proBNP' den düşüktür (44).

Natriüretik peptidlerin A, B ve C şeklinde adlandırılan 3 reseptörü mevcuttur. A ve B reseptörleri guanil siklaz enzimini aktive ederek intrasellüler cGMP düzeyini artırırlar ve bu yolla etkili olurlar. Natriüretik peptidlerin kardiyovasküler ve renal etkilerinden bu reseptörler sorumludur. A reseptörü hem atriyal hem de brain natriüretik peptidleri bağlarken C tipi natriüretik peptid, B reseptörünün doğal ligandır. A reseptörü kan damarlarında yaygın bulunurken B reseptörü daha çok beyin dokusunda yer almaktadır. Ayrıca böbrek ve böbreküstü bezinde her iki reseptör de mevcuttur. Natriüretik peptid C reseptörü klirens reseptörüdür. Her üç peptid eşit yatkinlık ile bu reseptöre bağlanmakta ve inaktive edilmektedir. Natriüretik peptidler ayrıca renal tubuler ve vasküler hücrelerde bulunan nötral endopeptidazlar ile de inaktive edilmektedir (43).

Natriüretik peptidlerin sol ventrikül fonksiyonunun diğer parametreleri olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end – diyastolik basınç ve pulmoner kapiller kama basıncı ile korelasyonu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Natriüretik peptid düzeyinin yüksekliği kalp ve kalp dışı nedenlerle ilişkili olarak saptanabilmektedir. Sol ventrikül sistolik / diyastolik disfonksiyonu, iskemi, sol ventrikül hipertrofisi, inflamatuvar kalp hastalığı, taşikardi, kor pulmonale kardiyak kaynaklı yükseklik nedeni iken, karaciğer – böbrek yetersizliği, hiperaldosteronizm, subaraknoidal kanama, akciğer hastalıkları (emboli, malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) kalp dışı nedenleri oluşturur. Ayrıca yaş, cinsiyet ve egzersiz hastalıklardan bağımsız olarak natriüretik peptid düzeyini yükseltebilmektedir (44).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kronik kalp yetersizliği kılavuzunda BNP ve NT – proBNP ile ilgili olarak plazma konsantrasyonlarının, kalp yetersizliği tanısında yardımcı olduğu, düşük normal değerlerin semptomatik hastalarda kalp kaynaklı nedenlere zayıf olasılıkla işaret ettiği ve bu iki peptidin kalp yetersizliği mevcut olgularda prognostik değer taşıdığı vurgulanmıştır (45).

Kalp yetersizliği tanısı kimi zaman zor konabilmektedir. Hastalığın semptom ve bulgularının duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması ayırıcı tanıda güçlülere yol açmaktadır. Özellikle hafif semptomlara sahip, yaşlı ve kalp yetersizliği tablosunu taklit eden komorbid hastalıkların (pulmoner hastalıklar, obesite) eşlik ettiği olgularda bu güçlük daha da belirgin hale gelmektedir (46). Daha önceki yapılmış çalışmalarda BNP' nin akut dispne ile başvuran hastalarda kalp yetersizliğini belirlemede % 90' ın üzerinde duyarlılık, % 80 – 90 özgüllük taşıdığı saptanmıştır (47,48). Acil servise dispne şikayeti ile başvuran 1586 olgunun dahil edildiği bir çalışmada ölçülen BNP seviyesinin dekompanse kalp yetersizlikli olgularda en yüksek, sol ventrikül disfonksiyonu bulunan ancak kalp yetersizliği alevlenmesi olmayanlarda ılımlı yüksek ve her iki durumun olmadığı olgularda ise en düşük seviyede seyrettiği belirlenmiştir. Bu alışmada BNP eşik değeri 100 ng/L alındığında kalp yetersizliği tanısında BNP' nin diğer klinik parametrelerden daha değerli olduğu gözlenmiştir. 50 ng/L altındaki seviyelerde negatif prediktif değer % 96 oranında saptanmıştır (49). NT – proBNP değerini araştıran benzer şekilde tasarlanmış bir çalışmada akut dispne ile başvuran olgularda dekompanse kalp yetersizlikli olgularda NT – proBNP seviyesi 920 ± 140 pmol/L, kalp dışı nedenle dispnesi olan olgularda 50 ± 15 pmol/L şeklinde saptanmıştır. Özellikle 115 pmol/L üstü NT – proBNP değerlerinin sol ventrikül disfonksiyonun bağımsız ve güçlü ön gördürücüsü olduğu sonucuna varılmıştır (50). Yine akut dispne olgularının alındığı 205 olgulu bir çalışmada hem BNP hem de NT – proBNP seviyeleri ölçülmüş, kalp yetersizliği tanısında BNP için daha iyi duyarlılık(% 80 – 94), NT – proBNP için daha iyi özgüllük tespit edilmiştir (% 70 – 89) (51).



Şekil 1: Kalp Yetersizliğinde Algoritm (European Heart Journal 2001;22:1530)

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme, RVG: Radyonüklid Ventrikülografi

Kardiyak transplant bekleyen ileri kalp yetersizliği tablosu mevcut 142 olgunun dahil edildiği bir çalışmada NT – proBNP seviyeleri ölçülmüş, ortanca değer üzerinde NT – proBNP değerlerinin tüm nedene bağlı mortalitenin tek bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (52). Bu çalışmada NT – proBNP'nin sağladığı prognostik veriler sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan (LVEF), maksimum oksijen tüketiminden (VO₂) ve kalp yetersizliği sağ kalım skorundan daha iyi bulunmuştur (53). Başka bir çalışmada kalp yetersizliği tanısı almış 78 olgu BNP seviyeleri ve kalp yetersizliği sağ kalım skoruna göre değerlendirilmiş, BNP seviyeleri yüksek ve kalp yetersizliği sağ kalım skoru düşük hasta grubunda sağ kalım % 43 oranında mevcut iken, BNP seviyeleri düşük sağ kalım skoru yüksek hasta grubunda bu oran % 93 olarak tespit edilmiştir (54). Dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran 72 olgunun dahil edildiği bir çalışmada hastaların yatışta, taburculuk öncesi ve taburculuk esnasında BNP seviyeleri ölçülmüş, vefat eden ve hastaneye tekrar başvuran hastalarda BNP seviyesinin anlamlı

olarak yüksek kaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada taburculuk esnasında 430 pg/ml' nin altında BNP seviyelerinin güçlü negatif prediktif değer taşıdıkları gözlenmiştir (55).

Natriüretik peptidler, sağladıkları yararlı diagnostik ve prognostik verilerin yanı sıra kalp yetersizliği tedavisinin yoğunluğu hakkında da fikir verebilmektedirler. NT – proBNP ile yapılmış 69 kalp yetersizliği mevcut hastanın alındığı bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, bir grup semptom temel alınarak, bir grup NT – proBNP temel alınarak tedavi edilmiş, sonuçta NT – proBNP temel alınan grubun daha yüksek dozda ACE inhibitörü ve diüretik kullandığı, daha fazla sayıda hastanın spironolakton kullandığı saptanmıştır. On aylık takip sonrasında bu grupta daha az sayıda olay tespit edilmiştir (56). BNP ile yapılan başka bir çalışmada en düşük BNP seviyeleri için ACE inhibitör dozu mümkün olduğu kadar arttırılmış ve bu hasta grubunda geleneksel şekilde tedavi edilen gruba göre anlamlı şekilde daha fazla kalp hızı düşüklüğü sağlandığı gözlenmiştir (57).

Akut koroner sendrom sonrası kanda yükselen BNP ve NT – proBNP seviyeleri sol ventrikül yetersizliği ve ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak prognostik değer taşır (58).

Natriüretik peptidler ayrıca antrasiklin kemoterapisi esnasında gelişen kardiyotoksisitenin tespitinde, kalp kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarının takibinde, sağ ventrikül hastalıklarında prognozun belirlenmesinde (kor pulmonale, pulmoner emboli, primer pulmoner hipertansiyon) kalp transplantasyonu takibinde önemli bilgiler sağlayabilmektedir.

Bizler kendi çalışmamızda natriüretik peptid ailesinden NT - proBNP' nin ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsli olgularda prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2004 Ekim - 2005 Ağustos tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı yoğun bakım servisine ST segment elevasyonlu MI tanısı ile yatırılan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 57 hasta dahil edildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından onaylanan protokole göre hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri kayıt edildi. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları ve kan biyokimya tetkik sonuçları çalışma veri tabanına aktarıldı. Hastaların yoğun bakıma yatışlarının 6 ve 36' ncı saatlerinde EKG kayıtları alındı. EKG kayıtları ile eş zamanlı olarak tüm hastalardan plazmada NT-proBNP değerleri ölçülmek üzere 3' er cc ön kol veni kan örnekleri alındı.

Çalışma Kapsamına Alınma Kriterleri:

Yaşı 18 üzerinde olan ve çalışmadan dışlanma kriteri bulunmayan ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü tüm hastalar çalışma kapsamına alındılar.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. New York Kalp Cemiyeti' ne göre kalp yetersizliği anamnezi bulunan
2. Şiddetli kalp kapak hastalığı varlığı
3. Böbrek yetersizliği varlığı
4. Karaciğer yetersizliği varlığı
5. Miyokardit şüphesi
6. Kardiyotoksik ilaç kullanım anamnezi mevcut

7. Malignite tanısı konmuş olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hasta Kabulü:

Yoğun bakım servisine ST segment elevasyonlu MI tanısı ile yatırılan 57 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların ayrıntılı hikaye sorgulamaları ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yatış anında, yatışlarının 6. ve 36. saatlerinde çekilen 12 – derivasyonlu EKG kayıtları saklandı. Bulgular çalışma veri tabanına aktarıldı. Hastalardan EKG kayıtları ile eş zamanlı olarak kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden bir kısmı 1 saat içinde santrifüje edilerek ayrılan plazma - 20 C' de donduruldu ve ardından -70 C' de, Uludağ Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında sağlanan özel koşullarda saklandı. Plazma için alınan kan örneğiyle eş zamanlı alınan diğer kan örneklerinde, kardiyak enzimlerden CK ve CK – MB düzeyleri ile glukoz düzeyi gibi biyokimyasal parametreler aynı anda çalışılarak kayıt edildi.

Serum NT – proBNP düzeyleri ölçülürken elektrokemilüminesans teknolojisine dayalı tek – adımlı enzim immunoassay yöntemi (Elecsys 2010, Roche Diagnostics) kullanıldı.

Hastaların başvuru sırasında kullandıkları kardiyak ilaçlar ve koroner yoğun bakımdaki ilaç tedavileri kaydedildi.

Çalışma Vizitleri:

Koroner yoğun bakımda yatak istirahatine alınan hastalara; uygun antiagregan tedavi (oral aspirin 300 mg ya da gastrik yakınması mevcutsa tiklopidin veya klopidogrel), heparin (I.V. infüzyon), antiiskemik tedavi ve gerekli destek tedavisi başlandı (kontrendikasyon yoksa parenteral ve / veya oral beta bloker, parenteral nitrat ve ACE inhibitörleri ve statin). Çalışma grubunu oluşturan, ST segment elevasyonlu MI geçiren hastalara kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi (streptokinaz 1.500.000 ü veya

tPA – doku plazminojen aktivatörü – 100 mg I.V. infüzyon) toplam 60 – 90 dk.'da bitecek şekilde başlandı. Primer PTCA (Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti) için kapı balon süresi 90 dk.'nın altında olan hastalara balon anjiyoplasti uygulandı.

Hastalar 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen 12 kanallı elektrokardiyografi ile değerlendirildi. Standart 12 derivasyonlu EKG, hastaların yatışında sağ derivasyonları da içine alacak şekilde genişletildi. Ardından trombolitik tedavinin bitiminde ve 3'er saatlik aralarla 24 saat boyunca hasta EKG' leri tekrarlandı. Hastaların koroner yoğun bakıma yatışlarının 6 ve 36' ıncı saatlerinde EKG kayıtları ile birlikte hem çalışma için hem de kardiyak enzim tayini için kan örnekleri toplandı.

Hastalar EKG' deki ST segment elevasyonunun lokalizasyonuna göre iki gruba ayrıldı. Anterior derivasyonlarda ST segment yüksekliği saptanan grup (V1 – V6) ve inferior derivasyonlarda ST segment yüksekliği saptanan grup (D2 – D3- aVF)

Bütün hastalar, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara içiciliği, aile hikayesi, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hipertansiyon kriteri olarak, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde olması ve/ veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması kabul edildi. Antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Daha önce diyabetes mellitus tanısı konularak insülin veya oral antidiyabetik kullanmaya başlamış olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi. LDL kolesterolü 130 mg/dl üzerinde olan hastalarla, kolesterol düşürücü ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar hiperkolesterolemik olarak kabul edildi. Son 3 yıl içerisinde sigara kullanımı olan hastalar sigara içicisi olarak kabul edildi. Ailelerindeki birinci derece akrabalarında, erkeklerde 55 yaş öncesi, kadınlarda 65 yaş öncesi iskemik kardiyak olay geçirme öyküsü bulunan hastalar aile hikayesi pozitif olarak kabul edildi. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) \geq 30 kg/m² olan hastalar obez olarak kabul edildi.

Koroner yoğun bakım tedavileri sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmeyen ve anti-iskemik tedavi altında tekrarlayan semptomları bulunmayan hemodinamik açıdan problemsiz hastalar, koroner yoğun bakımdan çıkarılarak kardiyoloji klinik servisine alındı. Ortalama 1 haftalık yatış periyodundan sonra, herhangi bir iskemik komplikasyon gelişmeyen hastalara taburculuk öncesi ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve sonuçları dosyalarına kaydedildi. Hastaların tedavileri düzenlendi ve poliklinik takipleri planlanarak taburcu edildi.

Hastalar 3. ayın sonunda kontrole çağrılarak bu süre içerisindeki semptom ve klinik özellikleri sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Kullanmakta oldukları ilaçlar ve 3. ay kolesterol değerleri kaydedildi. Poliklinik takibinde, hastalardan onay alınarak 3. ay için NT – proBNP bakılmak üzere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri benzer şekilde santrifüje edilerek ayrılan plazma daha sonra çalışılmak üzere – 70 C' de saklandı. Uludağ Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında özel koşullarda saklanan plazma örnekleri, daha sonra aynı kit ile çalışıldı ve sonuçlar çalışma veri tabanına aktarıldı.

Hastalar 3. ay poliklinik kontrolünde birincil sonlanım noktaları açısından değerlendirildi. Koroner anjiyografileri yapılan ve girişimsel veya cerrahi tedavi uygulanan hastalar kaydedildi.

Ekokardiyografik analizler Hewlett-Packard Sonos 2000 cihazında 2.5 MHz'lik prob kullanılarak yapıldı. M-mode ve iki boyutlu ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti tarafından önerilen metotlara göre yapıldı. Ekokardiyografi işlemi, hasta sol tarafına doğru 90 derece yatırıldıktan sonra parasternal ve apikal ölçümler alınarak gerçekleştirildi. Bu işlem sırasında hastaların kalbi anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirildi. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül duvar hareket bozuklukları ve mitral yetmezlik (MY) akımları

değerlendirildi. Duvar hareketleri Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nce belirlenen standartlara uygun olarak 16 segment üzerinden değerlendirildi (59,60). Duvar hareket skor indeksi (VMSI), işaretlenen duvarın hareket değeri toplamının işaretlenen duvar sayısına bölünmesi sonucunda saptandı. LVEF ise diyastolik – sistolik volüm farkının diyastolik volüme bölünmesi şeklinde hesaplandı ve yüzde olarak belirtildi.

Çalışmaya alınan hastalara 3 aylık periyod içerisinde koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografi, hemodinami laboratuvarında, PHILIPS Optimus / 2000 / PolyC / Larc cihazı ile 'Judkins ' yöntemi ile uygulandı. Alınan koroner anjiyogramlar en az iki uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. % 70 ve üzerindeki koroner darlıklar, hemodinamik açıdan anlamlı darlık olarak tanımlandı. Hastalar koroner lezyonlarına göre iki gruba ayrıldı. En az bir koroner arterinde, hemodinamik açıdan anlamlı darlığı bulunan hastalar ilk grubu oluştururken, 2. grup, herhangi bir koroner arterinde hemodinamik olarak anlamlı darlığı olmayan hastalardan oluşturuldu.

Birincil sonlanım noktaları 3 ay içinde gelişen ölüm, tekrarlayan MI, tekrarlayan angina ve revaskülarizasyon olarak tanımlandı. Revaskülarizasyon, girişimsel olarak yapılan PTCA ve / veya koroner stent yerleştirilmesi işlemi ya da cerrahi koroner baypas olarak tarif edildi.

İstatiksel Analiz:

Tüm veriler kodlanarak bilgisayar ortamında değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 13.0 istatistik modülü kullanıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Kategorik veriler ise sıklık ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırmalarında iki grup için Mann – Whitney U testi, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki – Kare testi Fisher'in Kesin Ki – Kare testi kullanıldı. Değişkenlere göre grup içinde farklılık olup olmadığı Wilcoxon İşaret Sıra testi ile incelendi. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson Korelasyon Katsayısı ve Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı hesaplandı. Tüm istatistiksel analizlerde iki yanlı hipotez testleri ve 0.05 anlamlılık düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 57 hasta (49 erkek, 8 kadın) alındı. Hastaların yaş ortalamaları; $56,1\pm 11,9$ yıl (erkeklerde $55,8\pm 11,3$ yıl, bayanlarda $58,0\pm 12,6$ yıl) olarak tespit edildi. Tüm hastalar başvuru sırasında EKG' de mevcut ST segment elevasyonunun lokalizasyonuna göre 2 gruba ayrıldı. Anterior derivasyonları (V1 –V6) içeren anterior MI geçiren grup A, inferior derivasyonları (D2 – D3 - aVF) içeren inferior MI geçiren grup B. Birinci grupta (Grup A) 34 hasta (30 erkek, 4 kadın) yer alırken, ikinci grupta (Grup B) 23 hasta (19 erkek, 4 kadın) mevcuttu. Hastaların gruplara göre dağılımı ve özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tüm olguların gruplara göre dağılımı ve klinik özellikleri

	Grup A n:34	Grup B n:23	p
Yaş (yıl)	$54,8\pm 11,3$	$58,0\pm 12,6$	0,591
Cinsiyet (erkek/kadın)	30/4	19/4	0,702
KAH Aile Anamnezi	7(%20,6)	3(%13,0)	0,724
Sigara	26 (%76,5)	17(%73,9)	0,826
Hipertansiyon	6 (%17,6)	10(%43,5)	0,03
Diyabetes Mellitus	5 (%14,7)	2(%8,7)	0,689
Hiperkolesterolemi	7 (%20,6)	5(%21,7)	> 0,05
VKI (kg/m ²)	$28,47\pm 4,36$	$26,77\pm 2,87$	0,102
MI Anamnezi	3 (%8,8)	2 (%8,7)	> 0,05

KAH: Koroner Arter Hastalığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MI: Miyokard Enfarktüsü. Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Anterior MI geçiren Grup A hastalarında yaş ortalaması $54,8\pm 11,3$ yıl iken inferior MI geçiren Grup B' de $58,0\pm 12,6$ yıl idi. Grup A' da 30 erkek, 4 bayan, Grup B' de 19 erkek, 4 bayan olgu mevcuttu. Ailede KAH anamnezi bulunan hasta sayısı Grup A' da 7 (%20,6) iken, Grup B' de 3 hasta (%13,0)

idi. Sigara içen hasta sayısı Grup A' da 26 (%76,5) iken, Grup B' de 17 (%73,9) idi. Hipertansiyon Grup A hastalarda 6 (%17,6) olguda mevcut iken, Grup B' de 10 (%43,5) olguda mevcuttu. Grup A olgularının %14,7' si (5 hasta) diyabetik iken bu oran Grup B' de % 8,7 (2 hasta) idi. Hiperkolesterolemi Grup A hastalarının % 20,6' sında (7 hasta) saptanırken Grup B' de % 21,7 (5 hasta) oranında idi. Vücut kitle indeksi ortalaması Grup A hastaları için $28,4 \pm 4,3$,Grup B hastaları için $26,7 \pm 2,8$ olarak ölçüldü. 57 olgunun 13' ünde (% 23) VKİ > 30 kg/m² (obezite) idi. Grup A' da 3 hasta (%8,8), Grup B' de 2 hasta (%8,7) MI anamnezine sahip idi.

Grupların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde Grup B' deki hastaların yaş ortalamaları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut değildi (p = 0,591).

Gruplar arasında olguların cinsiyet dağılımı, KAH aile anamnezi, sigara, diyabet, hiperkolesterolemi, VKİ ve geçirilmiş MI açısından istatistiksel açıdan fark saptanmaz iken Grup B' de 10 olgu (%43,5) , Grup A' da 6 olgu (%17,6) hipertansifti ve bu, istatistiksel açıdan anlamlı idi (p = 0,03).

Olguların koroner yoğun bakıma yatışı ile birlikte saptanan hemodinamik parametreleri , laboratuvar değerleri, EKG' deki ST segment depresyon oranı ve trombolitik tedavi seçimi tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tüm olguların gruplara göre hemodinamik, laboratuvar, ST segment depresyonu ve trombolitik tedavi seçimi oranları

	Grup A n:34	Grup B n:23	P değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	79,4±18,0	72,6±14,2	0,174
SKB (mmHg)	120,0± 21,3	124,1±24,5	0,542
DKB (mmHg)	77.6 ±15.6	74.7±15.3	0,349
Nabız basıncı (mmHg)	42.5 ±10.9	49.3±16.1	0,137
T. Kolesterol (mg/dl)	184.8±36.6	191 ±39.1	0,763
HDL-K (mg/dl)	36.7 ± 7.8	35±8.7	0,397
LDL-K (mg/dl)	174.7±30.4	126.8±31.8	0,955
Trigliserid (mg/dl)	120.8 ± 60,1	145.7±86,6	0,329
Glukoz (mg/dl)	164,3±67.7	149.5±71.0	0,279
ST depresyonu (≥1mm)	11 (%32,4)	19 (%82,6)	<0,001
Killip sınıf (I / II / III / IV)	13/20/1/0	18/4/1/0	-
Trombolitik (tPA / strep.)	22/9	14/8	-

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, tPA: Doku Plazmijen Aktivatörü, Strep: Streptokinaz Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Koroner yoğun bakıma yatırılan Grup A hastalarında ortalama kalp hızı 79,4±18,0 vuru/dk iken, Grup B' de 72,6±14,2 vuru/dk idi. SKB Grup A' da ortalama 120,0± 21,3 mmHg iken, Grup B' de 124,1±24,5 mmHg idi. DKB Grup A olgularında ortalama 77.6 ±15.6 mmHg iken, Grup B' de 74.7±15.3 mmHg idi. Nabız basıncı ortalama Grup A' da 42.5 ±10.9 mmHg, Grup B' de 49.3±16.1 mmHg olarak saptandı.

Total kolesterol Grup A' da ortalama 184.8±36.6 mg/dl iken Grup B' de 191 ±39.1 mg/dl idi. HDL düzeyi Grup A olgularında ortalama 36.7 ± 7.8 mg/dl, Grup B olgularında 35±8.7 mg/dl olarak saptandı. LDL düzeyi Grup A olgularında ortalama 174.7±30.4 mg/dl iken, Grup B'de 126.8±31.8 mg/dl olarak saptandı. Trigliserid düzeyi Grup A olgularında ortalama 120.8 ± 60,1 mg/dl iken, Grup B' de 145.7±86,6 mg/dl idi. Olguların başvuru glukoz düzeyi Grup A hastalarında ortalama 164,3±67.7 mg/dl iken, Grup B hastalarında 149.5±71.0 mg/dl idi.

Olguların koroner yoğun bakıma yatışı ile birlikte hemodinamik parametrelerden kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Olguların laboratuvar parametrelerinden total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve başvuru anındaki kan glukoz düzeyi açısından her iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi.

Hastaların koroner yoğun bakıma yatışı ile birlikte çekilen EKG'lerinde ST segment elevasyonu ile birlikte ST segment depresyonu varlığı değerlendirildiğinde Grup A' da 11 olgu (% 32,4), Grup B' de 19 olguda (% 82,6) ST segment depresyonu mevcuttu ($p < 0,001$).

Anterior MI tanısı ile yatan Grup A hastaları en çok Killip II sınıfında yoğunlaşırken (20 olgu), inferior MI tanısı ile yatan Grup B hastalarının ağırlıklı olarak Killip I sınıfında (18 olgu) yer aldığı gözlemlendi. Killip sınıfına göre 6 – 36' ncı saat ve 90' ıncı gün NT – proBNP seviyeleri karşılaştırıldığında, 6 – 36' ncı saat değerleri ile Killip sınıfı arasında anlamlı ilişki saptanamazken ($p > 0,05$) 90' ıncı gün değerleri ile Killip sınıfı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($r = 0,487$; $p < 0,001$).

Çalışmaya alınan 57 hastanın 53' üne (% 92,9) trombolitik tedavi uygulandı. Grup A' daki 34 hastanın 22' sine t-PA (% 64,7), 9' una (% 26,5) streptokinaz uygulanırken, Grup B' deki 23 hastanın 14' üne (% 60,9) t-PA , 8' ine (% 34,8) streptokinaz uygulandı. Bir olgunun ileri yaşı (82y.) olması, bir olguda serebrovasküler olay saptanması, bir olguya travmatik kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmış olması ve bir olguya primer PTCA uygulanması nedeniyle trombolitik tedavi uygulanmadı.

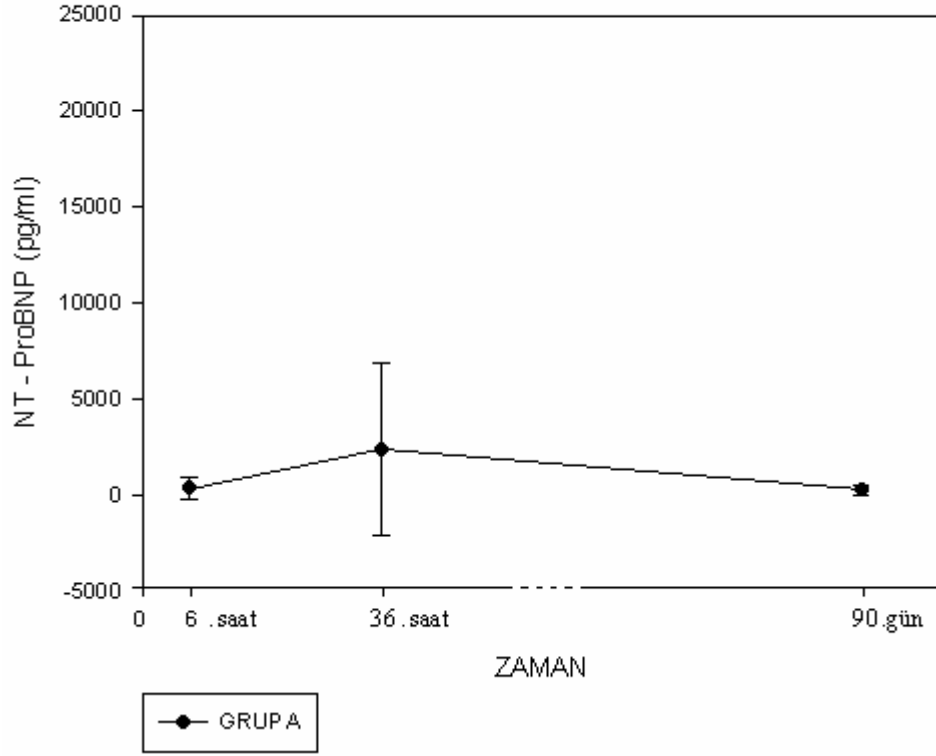
Her iki grupta ölçülen NT – proBNP düzeylerinin ortalamaları ve daha sonraki ölçümlerle yüzde değişimleri tablo 3’ te gösterilmektedir. Grup A’ da 6. saat NT – proBNP düzeyi ortalaması 409,4±564,5 pg/ml olarak tespit edilirken, Grup B’ de 424,7±661,9 pg/ml olarak tespit edildi ($p > 0,05$). 36’ ncı saatlerde yapılan ölçümler ortalama Grup A’ da 10,6±26,2 kat kadar artış saptanırken, Grup B’de 3,6±4,7 kat kadar artış saptandı. Her iki grup arasında artış oranları açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p = 0,016$). Üçüncü ay yapılan ölçümlerde gruplar arasındaki NT – proBNP düzeyleri yüzde değişimi açısından mevcut olan farkın kaybolduğu gözlemlendi ($p > 0,05$).

Tablo 3. Tüm olguların gruplara göre 3 aylık dönem içinde bakılan 6’ ıncı saat, 36’ ıncı saat ve 3’ üncü aydaki NT – pro BNP düzeylerinin değişim yüzdesi

	Grup A N:34	Grup B n:23	P
NT – proBNP 6.saat (pg/ml)♦	409,4±564,5	424,7±661,9	0,839
NT- proBNP 36.saat (pg/ml)	2431,6±4481,5	1169,2±1689,0	0,016
NT- proBNP 3. ay (pg/ml)	304,4±242,7	320,2±460,0	0,411

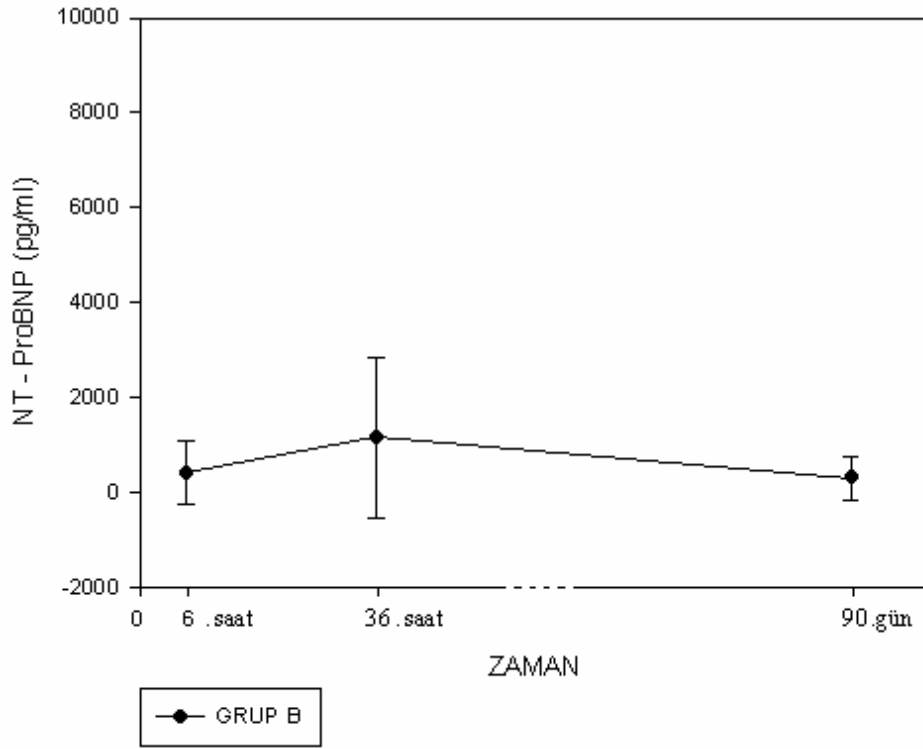
♦(pg/ml=pmol/Lx8,457)

Grup A olgularında NT - ProBNP (pg/ml) zaman içindeki değişimi



ŞEKİL 2: Anterior MI geçiren hastalarda NT – proBNP düzeyinin zaman içindeki değişimi

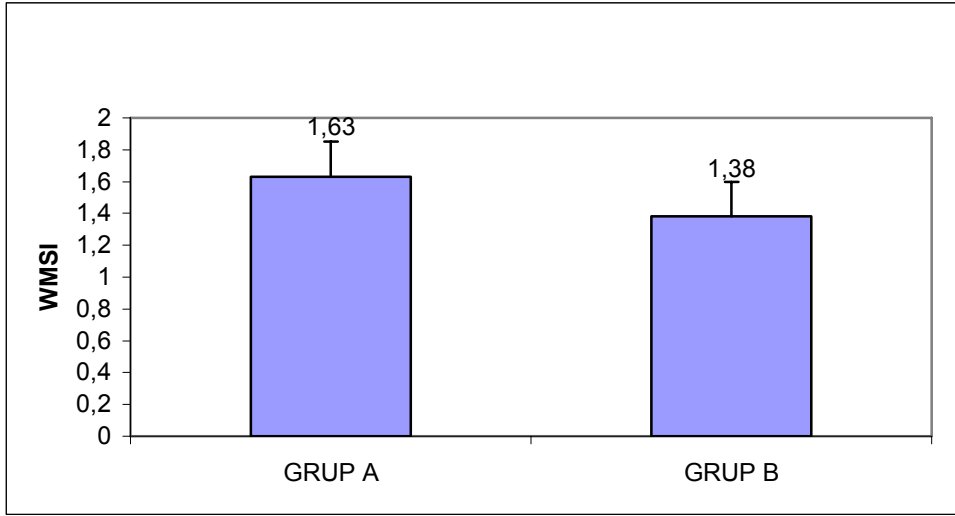
Grup B olgularında NT - ProBNP (pg/ml) zaman içindeki değişimi



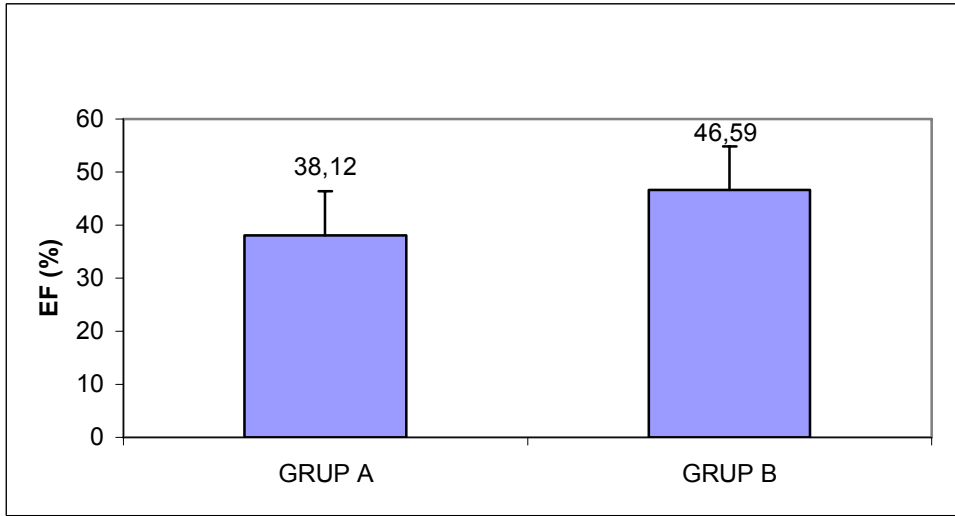
ŞEKİL 3: İnferior MI geçiren hastalarda NT – proBNP düzeyinin zaman içindeki değişimi

Şekil 2 ve şekil 3 sırası ile anterior MI ve inferior MI geçiren hastaların 6 – 36'ncı saat ve 90'ıncı gün llen NT – proBNP değerlerinin (pg/ml) ortalamasını göstermektedir.

Çalışmaya alınan 57 hastadan 53' ne (% 93) taburculuk öncesi ekokardiyografi uygulandı. şekil 4 gruplara göre duvar hareket skor indekslerini(WMSI) göstermektedir. Duvar hareket skor indeksi Grup A' da $1,63 \pm 0,27$ ve Grup B' de $1,38 \pm 0,22$ olarak saptandı ($p>0,05$).

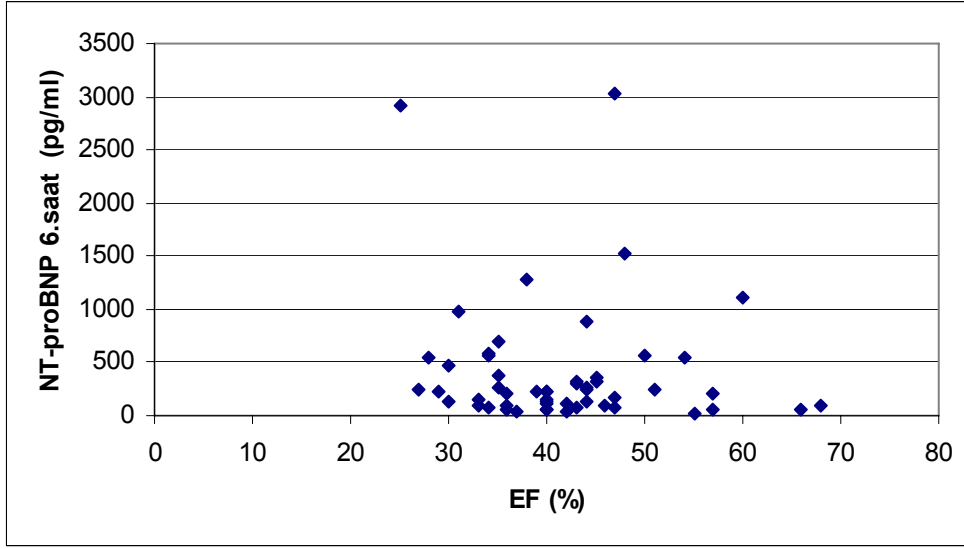


ŞEKİL 4: Anterior MI (Grup A) ve inferior MI (Grup B) geçiren hastaların gruplara göre duvar hareket skor indeksleri (WMSI)



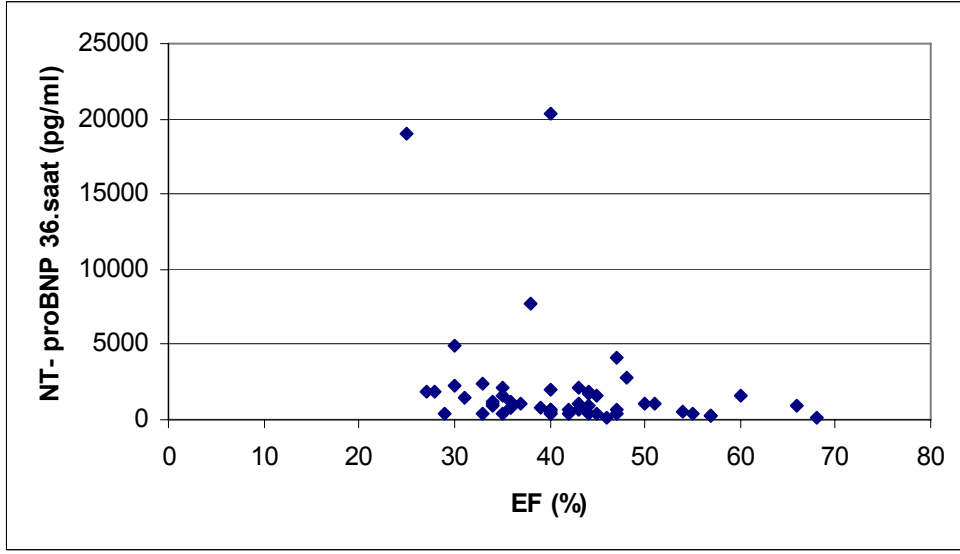
ŞEKİL 5: Anterior MI (Grup A) ve inferior MI (Grup B) geçiren hastaların gruplara göre ejeksiyon fraksiyon (%) değerleri

Şekil 5 gruplara göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları(LVEF) değerlerini göstermektedir. LVEF Grup A' da % $38,12 \pm 8,2$ ve Grup B' de % $46,59 \pm 8,92$ olarak saptandı ($p>0,05$).

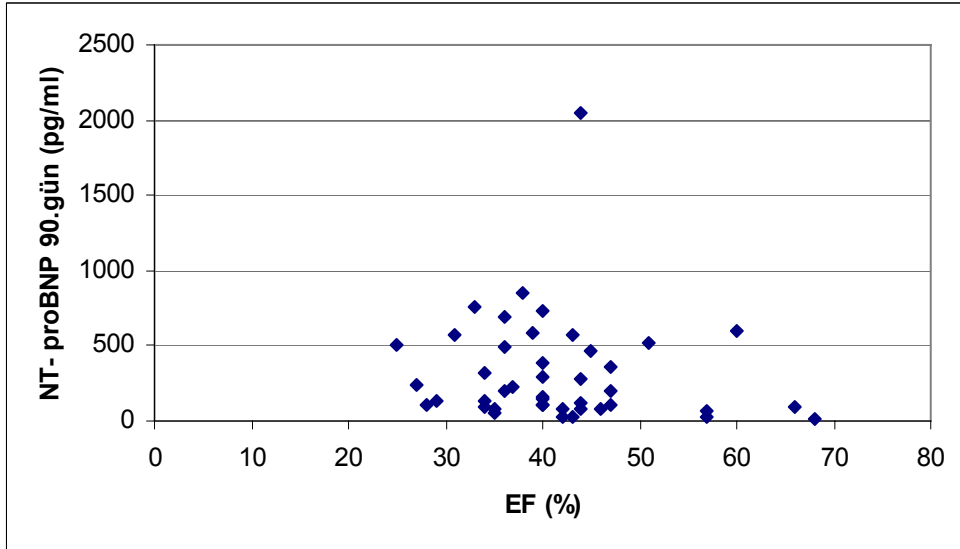


ŞEKİL 6: Olguların 6.saat NT- proBNP değerleri ile EF (%) arasındaki ilişki

Olguların 6 – 36'ncı saat ve 90'ıncı gün ölçülen NT – proBNP değerleri ile LVEF arasındaki ilişki sırası ile şekil 6, şekil 7 ve şekil 8' de gösterilmektedir. Her üç şekilde de gösterildiği üzere NT – proBNP değerleri ile EF arasında bir korelasyon saptanamadı ($p>0,05$).



ŞEKİL 7: Olguların 36.saat NT- proBNP değerleri ile EF (%) arasındaki ilişki

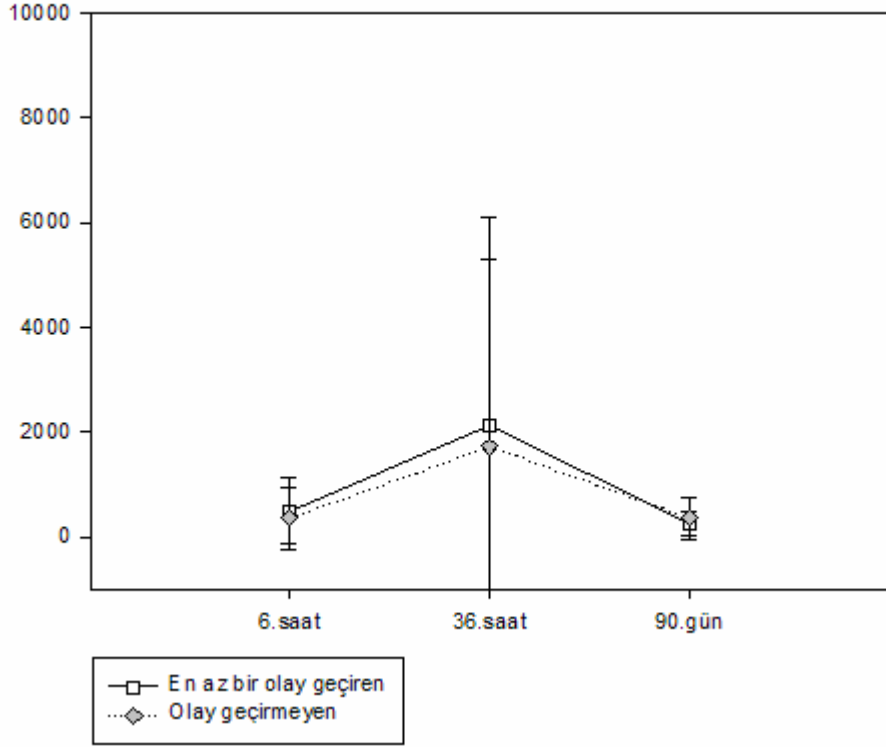


ŞEKİL 8: Olguların 90.gün NT-proBNP değerleri ile EF (%) arasındaki ilişki

Koroner anjiyografi 3 aylık dönem içinde 42 hastaya (% 73,7) uygulandı. Bu hastalardan 24' ü anterior MI, 18' i inferior MI geçirmiş hastalardı. MI lokalizasyonuna göre anlamlı hemodinamik darlığı mevcut damar sayıları her iki grup arasında benzerdi. Anterior MI geçiren grupta 16 hastada tek damar, 6 hastada iki damar ve 2 hastada üç damar hastalığı

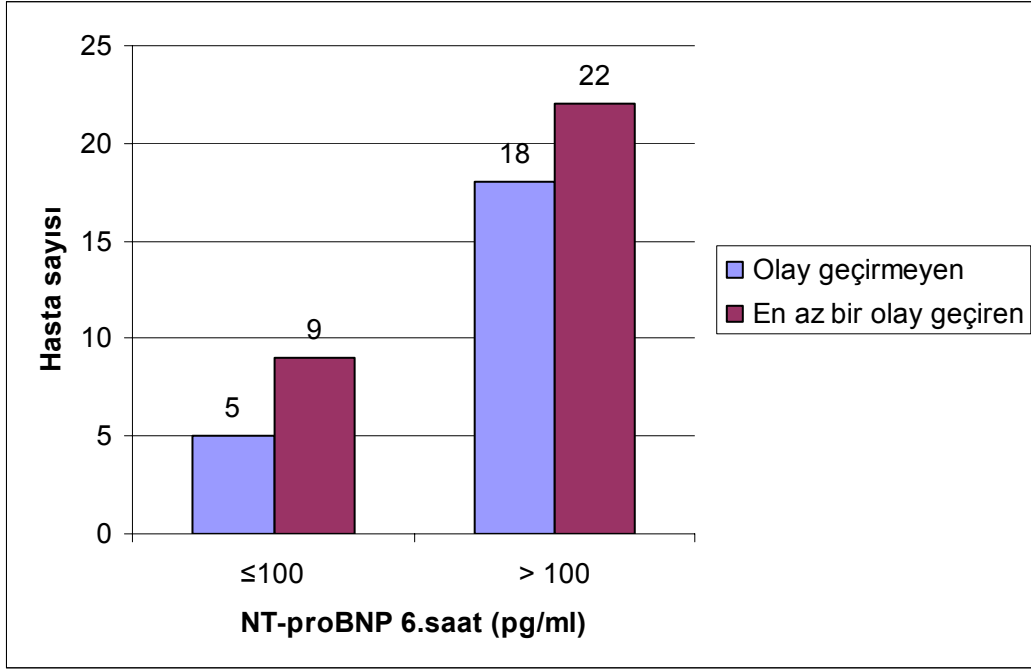
saptanırken, inferior MI geçiren grupta 7 hastada tek damar, 6 hastada iki damar ve 5 hastada üç damar hastalığı mevcuttu ($p>0,05$).

Hastaların üç aylık izleminde major istenmeyen kardiyak olay her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Anterior MI geçiren 2 hastadan 3. ayın sonunda iletişim eksikliği nedeniyle haber alınamadı. Üç aylık izlem sonunda anterior MI geçiren 2 hastanın öldüğü saptandı. Revaskülarizasyon açısından bakıldığında anterior MI geçiren 32 hastanın 20' sine (% 62,5) medikal tedavi, 4' üne (% 12,5) elektif PTCA, 8' ine (% 25) koroner baypas kararı verilirken, inferior MI geçiren 23 hastanın 11' ine(% 47,8) medikal tedavi, 6' sına (% 26,1) elektif PTCA, yine 6' sına koroner baypas kararı verildi. 3 aylık dönem içinde anterior MI grubunda 1 (% 3,2), inferior MI grubunda 2 (% 8,7) hasta tekrar MI geçirdi. Anginal yakınmalar açısından bakıldığında anterior MI geçiren grupta 9 hasta (% 29), inferior MI geçiren grupta 3 hastada (% 13) anginal yakınmalar mevcuttu.



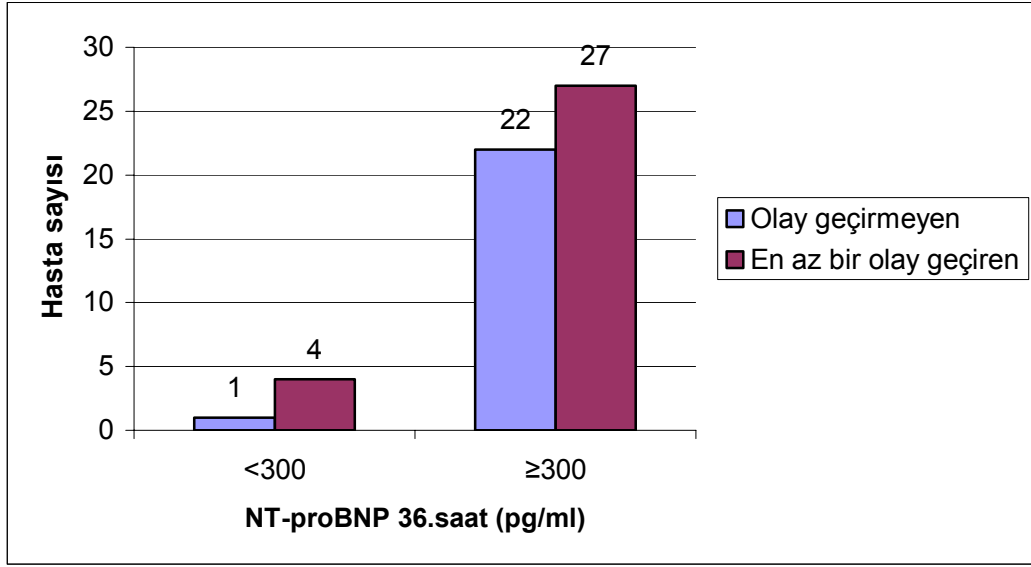
ŞEKİL 9: 3.ayın sonunda hiç olay geçirmeyen grup ile en az bir istenmeyen major kardiyovasküler olay geçiren grup arasındaki NT – proBNP (pg/ml) seviyeleri

Olguların 3. ay sonunda istenmeyen major kardiyovasküler olay geçirip geçirmemesinin NT – proBNP ile ilişkisinin gösterildiği şekil 9’ da, olay geçirmeyen grup ile en az bir olay geçiren grup arasında NT – proBNP değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi ($p>0,05$).

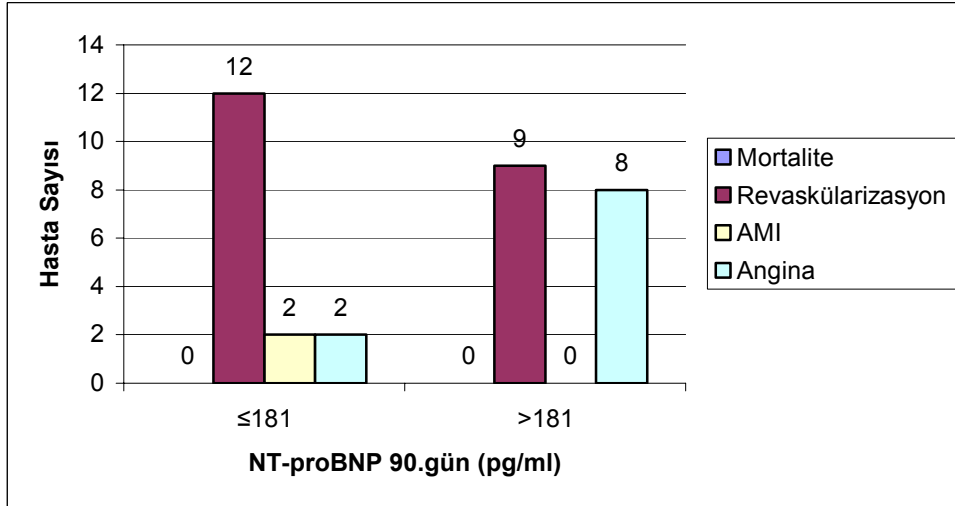


ŞEKİL 10: 6. saat NT – proBNP (pg/ml) seviyelerine göre kesim değer 100 pg/ml alındığında hiç olay geçirmeyen grup ile en az bir istenmeyen major kardiyovasküler olay geçiren hasta sayısı

Olguların 6'ncı saat NT – proBNP düzeylerine göre 'cut – off' (kesim) değeri 100 mg/dl alındığında (şekil 9) bu değer altında 14 olgunun 9' unda en az bir istenmeyen major kardiyovasküler olay saptanırken 5 olguda hiç olay yaşanmamıştır. 6'ncı saat NT – proBNP düzeyleri 100 mg/dl' nin üzerinde olan 40 olgunun 22' sinde en az 1 istenmeyen major kardiyovasküler olay saptanırken 18' sinde hiç olay yaşanmamıştır ($p>0,05$). 36' ncı saat NT – proBNP için kesim değeri 300 mg/dl kabul edildiğinde bu değer altında 5 olgunun 4' ünde en az bir olay yaşanmıştır (şekil 10). 300 mg/dl' nin üzerinde NT – proBNP değeri olan 49 olgunun 27' sinde en az 1 istenmeyen major kardiyovasküler olay yaşanırken 22 olguda hiç olay yaşanmamıştır ($p>0,05$).



ŞEKİL 11: 36. saat NT – proBNP (pg/ml) seviyelerine göre kesim değeri 300 pg/ml alındığında hiç olay geçirmeyen grup ile en az bir istenmeyen major kardiyovasküler olay geçiren hasta sayısı



ŞEKİL 12: 90. gün NT – proBNP (pg/ml) seviyelerine göre median (ortanca) değeri 181 pg/ml alındığında istenmeyen major kardiyovasküler olay geçiren hasta sayısı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 3. ay poliklinik kontrollerinde ölçülen NT – proBNP median değeri olarak 181 mg/dl alındığında (şekil 12) ortanca değerin altında 16 olguda, ortanca değerin üstünde 17 olguda istenmeyen major kardiyovasküler olay saptanmıştır ($p > 0,05$).

57 STEMI olgusunu dahil ettiğimiz kendi çalışmamızda 3 aylık takipte 2 olgu kaybedildi. Bu olgulardan ilki daha öncesine ait şüpheli KAH, DM anamnezi olan, 65 yaşında erkek, 50 paket/yıl sigara içimi öyküsü bulunan, yaygın anterior MI ile yatırılmış hastamızdı. Hastanın 6. ve 36. saat NT – proBNP değerleri sırası ile 477 ve 4911 pg/ml idi. Diğer hastamız daha öncesine ait sistemik hastalık anamnezi bulunmayan, aile anamnezi ve sigara içimi öyküsü olmayan, 75 yaşında erkek, benzer şekilde yaygın anterior MI ile yatırılmış hastamızdı. Hastanın 6. ve 36. saat NT – proBNP değerleri sırası ile 136 ve 2278 pg/ml idi. Her iki hastaya standart MI tedavinin yanında iskemi semptomlarının 4. saatinde trombolitik tedavi verilmişti.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Natriüretik peptidler olarak ANP, BNP ve N – terminal fragman, NT – proANP'nin yükselmiş düzeyinin miyokard enfarktüsü sonrası uzun dönem sağkalım ile ilişkili olduğu ve dahası bu ilişkinin geleneksel kardiyovasküler risk belirteçlerinden bağımsız olduğu daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (61). Yine küçük çapta yapılmış çalışmalarda ANP' den farklı olarak BNP ve NT – proBNP düzeyinin stabil olmayan anginalı olgularda, stabil koroner arter hastalığı bulunan olgulardan anlamlı olarak daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (62).

Bizler bu çalışmada akut STEMI ile merkezimize başvuran olgularda natriüretik bir peptid olan NT – proBNP' nin prognostik değerini araştırdık. Geçmiş yıllarda miyozit nekrozunun hayli yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip belirteci troponinler ile yapılmış çalışmalar, bu belirteçlerin stabil olmayan angina pectorisli olgularda güçlü prognostik değer taşıdıklarını ortaya çıkarmıştır (63). Troponin düzeyi ile kardiyak kökenli ölüm arasındaki anlamlı ilişki hem kısa dönem (64) hem de uzun dönem mortalite çalışmalarında (65) tespit edilmiştir. Natriüretik peptidlerin akut koroner sendromlu olgularda, troponinlerden farklı olarak daha çok artmış duvar gerimine cevap olarak salınıyor olmaları (43) nekroz olsun veya olmasın ek prognostik bilgiler taşıyabilecekleri fikrini doğurmuştur.

Vasan ve ark.' nın (66) Framingham popülasyonundan 3177 olguyu dahil ettikleri ve BNP' nin sistolik sol ventrikül disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi tanısındaki değerini araştırdıkları büyük çaplı çalışmalarında, elde edilen veriler ışığında BNP' nin ciddi sol ventrikül disfonksiyonunu tanımakta yüksek negatif öngördürücü değerler (NPV) taşıdığı ancak pozitif öngördürücü değerinin (PPV) hayli düşük kaldığını gözlemlemişlerdir. McDonath ve ark.' nın (67,68) toplum bazlı retrospektif analizlerinde genel popülasyonda LV disfonksiyonunun araştırılmasında ekokardiyografi öncesi

BNP ölçmenin hem ekokardiyogram sayısını azalttığı hem de maliyet etkin olduğu tespiti yapılmıştır.

Richards ve ark.'nın (69) yapmış olduğu çalışmalarında transmural MI geçirmiş hastalarda NT – proBNP' nin LV disfonksiyonunu öngörme ve MI sonrası prognostik değeri araştırılmıştır. MI sonrası ilk 4 günde toplanan plazma örneklerinde NT – proBNP ve BNP ölçülmüş, LV disfonksiyonu, kalp yetersizliği ve mortalite temel alındığında negatif öngördürücü değer % 91 – 97 gibi büyük bir değer tespit edilmiştir. Natriüretik peptidlerin prognostik değerinin yaş, cinsiyet, EF, önceden geçirilmiş MI ve kalp yetersizliğinden bağımsız olduğu vurgusu yapılmıştır. Kendi çalışmamızda bizler taburculuk öncesi 57 olgudan 53' üne (% 93) yaptığımız ekokardiyogramda LVEF değeri ile hastaların 6 – 36' ncı saat ve 90' ıncı gün NT – pro BNP değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptayamadık (Şekil 6 – 8). Her ne kadar iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmasa da ($p>0,05$) LVEF değerleri Grup A olgularında daha düşük saptandı (Şekil 5).

Akut miyokard enfarktüsü sonrası NT – proBNP profilinin incelendiği bir çalışmada (70) NT – proBNP düzeyinin ilk 12 – 48' inci saatte pik yaptığı ve geniş anterior MI geçiren olgularda 5 – 8'inci günlerde ikinci pikin izlendiği saptanmıştır. Kendi çalışmamızda akut dönemde olgularımıza 6 ve 36' ncı saatlerde NT – proBNP düzeyi bakıldı. 36' ncı saatte bakılan NT – proBNP düzeyi ortalamaları 6' ncı saatte bakılan değerlerin ortalamaları ile kıyaslandığında özellikle anterior grupta 10,7 kat daha fazla artış gösterdiği tespit edildi (Tablo 3) ve inferior gruptaki artış ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,016$). 3. ay yapılan ölçümlerde gruplar arasındaki istatistiksel farkın kaybolduğu saptandı ($p> 0,05$).

OPUS-TIMI 16 çalışmasının (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes) alt kolundan elde edilen verilerle BNP' nin akut koroner sendrom (AKS) olgularındaki prognostik değerini araştıran bir çalışmada (71) iskemik semptomların başlangıcından 40 ± 20 saat zaman

aralığında, tek bir defa BNP değerleri ölçülmüştür. Saptanan BNP değerleri 4 çeyrekliğe bölündüğünde, 10.ay yapılan gözlemlerde mortalitenin anlamlı olarak, BNP' nin en yüksek olduğu çeyreklikte en fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç hastaların yaş, Killip sınıfı, kalp hızı, kan basıncı, diyabet ve MI lokalizasyonundan bağımsız olarak tespit edilmiştir. Bu gözlem akut koroner sendromun her üç alt kolunda da (STEMI, NSTEMI, USAP) geçerli olmuştur. Kendi çalışmamızda bizler, 6 – 36' ncı saat ve 90' ıncı gün NT – proBNP değerleri göz önüne alındığında en az bir olay geçiren olgularla hiç olay geçirmeyenler arasında NT – proBNP değerleri açısından anlamlı istatistiksel bir sonuç elde edemedik (Şekil 8). Yine OPUS – TIMI 16 çalışmasının alt kolu bu çalışmada sınır değer BNP için 80 pg/ml alındığında 30. gün ve 10. ay ölüm, konjestif kalp yetersizliği ve MI 80 pg/ml' nin üzerindeki grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,005$). Kendi çalışmamızda 6' ncı saat NT – proBNP için sınır değer 100 pg/ml alındığında sınır değerın üzerinde 22 olgunun, sınır değerın altında ise sadece 9 olgunun en az bir olay geçirdiğini saptadık (Şekil 10). 36' ncı saat NT – proBNP için sınır değer 300 pg/ml alındığında sınır değerın üzerinde 27 olgunun, sınır değerın altında ise sadece 4 olgunun en az bir olay geçirdiğini saptadık (Şekil 11).

Omland ve ark.' nın (72) NT – proBNP'nin AKS olgularındaki uzun dönem mortalite ile ilişkisini araştıran çalışmasında NT – proBNP için plazma örnekleri ortalama 3 günlük süre içinde alınmış ve 609 hastadan toplanan örnekler çalışılmıştır. Tüm hastalar için ortalama NT – proBNP değerleri 545 pmol/L olarak tespit edilmiş, bu değerler beklendiği üzere STEMI grubunda ortalama 1034 pmol/L, NSTEMI' de 644 pmol/L, stabil olmayan angina olgularında 179 pmol/L olarak gerçekleşmiştir. Ortalamanın üzerinde NT – proBNP değerine sahip hastaların daha yaşlı oldukları, daha yüksek serum kreatinin, pik troponin ve CKMB düzeyine sahip oldukları, daha yüksek Killip sınıfında oldukları, daha fazla ST segment deviasyonuna sahip oldukları ve anterior duvar EKG değişikliğinin daha fazla gözlemlendiği tespit edilmiştir. Kendi çalışmamızda plazma örnekleri STEMI olgularından yatışlarının 6 ve 36.

saatlerinde alınmış ve 3.ay poliklinik kontrollerinde ölçüm tekrar edilmiştir. 6.saat NT – proBNP değerlerinin ortalaması anterior MI geçiren grup (Grup A) için 409 pg/ml (ng/L), inferior MI geçiren grup (Grup B) için 424 pg/ml (ng/L) olarak gerçekleşmiştir ($p>0,05$).

Geçmiş yıllarda ticari olarak farklı natriüretik peptid immunoassay yöntemleri (EIA, IRMA, ELİSA) geliştirilmiştir (73). Çalışmamızda kullandığımız elektrokemilüminesans teknolojisine dayalı tek – adımlı enzim immunoassay yöntemi (Elecsys 2010, Roche Diagnostics) iki poliklonal antikorun NT – proBNP’ de lokalize epitoplari tanıması esası ile ölçüm yapmaktadır. NT – proBNP düzeyi sağlıklı 55 yaş altı kadınlarda ortalama 152 pg/ml, 65 yaş üstünde 265 pg/ml, benzer yaş grubunda erkeklerde 75,8 ve 157 pg/ml olarak ölçülmüştür (39). Daha önceki çalışmalarda farklı kardiyovasküler hastalıklar farklı immunoassay yöntemleri ile test edildiği için elde edilen sonuçları birebir kıyaslamak mümkün olamamaktadır (44).

Farklı mekanizmalarla kana karışan 3 kardiyak belirtecin Non ST elevasyonlu AKS olgularında başvuru anında bir arada bakılmasının sağladığı prognostik faydayı araştıran bir çalışmada miyokard nekrozu belirteci olarak troponin I (74), enflamatuvar belirteç olarak CRP (75) ve sol ventrikül yüklenme belirteci olarak BNP alınmış (43), belirteçler iskemi semptomlarının başlangıcından itibaren 72 saat içinde çalışılmıştır. OPUS – TIMI 16 (76) ve TACTICS – TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) (77) çalışmalarının alt kollarından elde edilen verilerle yapılan bu çalışmada yüksek saptanan belirteç sayısı arttıkça 30 günlük mortalitede rölatif riskte anlamlı olarak artma gözlenmiştir (OPUS – TIMI 16 hastalarında $p= 0,014$ ve TACTICS - TIMI 18 hastalarında $p< 0,0001$). Bu çalışmadan elde edilen sonuç her bir belirtecin bağımsız prognostik fayda sağladığı ve kombine kullanımları ile bu faydanın artan şekilde devam ettiği gözlenmiştir (78).

NT – proBNP' nin AKS olgularındaki prognostik değerinin yanı sıra ciddi kalp yetersizliği olgularındaki prognostik değeri araştırılmıştır. Hartmann ve ark.' nin Copernicus (79) alışmasının alt kolu olarak tasarladıkları çalışmalarında (80) yüksek riskli, istirahatte veya minimal eforla kalp yetersizliği semptomları olan, ejeksiyon fraksiyonları % 25' nin altında 814 erkek ve 197 kadın olguda NT – proBNP seviyelerini ölçmüşlerdir. Hastalar karvedilol (n = 505) ve plasebo (n = 506) verilen gruplara ayrılmıştır. Ortalama \pm standart sapma 3235 ± 4392 pg/ml olarak tespit edilmiş ve ortanca değer 1767 pg/ml olarak gerçekleşmiştir. Tüm mortalite açısından bakıldığında ortanca değerin üzerinde NT – proBNP seviyesine sahip olgularda rölatif risk 2,7 kat daha yüksek saptanmıştır (% 95 güven aralığı; 1,7 – 4,3; p= 0,0001). Bu netice hastaların tedavi seçimi, kalp yetersizliğinin etyolojisi, sistolik kan basıncı, LVEF değeri, yaş ve yakın zamandaki hastaneye yatışlarından bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Kendi alışmamızda üç aylık takip sonunda yapılan NT – proBNP ölümünde ortanca değer 181 pg/ml saptandı ve ortanca değerin altında 16 olguda, ortanca değerin üstünde ise 17 olguda (şekil 12) major istenmeyen kardiyovasküler olay yaşandığı gözlendi (p>0,05).

Literatürde akut MI ile başvuran olgularda % 85 oranında ortaya çıkan Killip sınıf I tablosunun (24) hastalarımızda farklı oranda olduğunu gözlemledik. Grup A olgularının ağırlıklı olarak Killip sınıf II' de (20 hasta), Grup B olgularının ise Killip sınıf I' de (18 hasta) yoğunlaştığını saptadık (Tablo 2) ve Grup A' daki bu durumun hastaneye başvuruda doğan gecikmeler ile ilişkili olabileceği fikrine vardık.

Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi (ARVD) mevcut olan, sağ ventrikül çıkış yolu taşikardisi (RVOT) saptanan ve kontrol olgularının dahil edildiği bir çalışmada (81) llen BNP düzeyinin, yalnızca ARVD olgularında anlamlı olarak yüksek saptandığı gözlenmiştir. Yine bu çalışmada yüksek BNP değerlerinin sağ ventrikül EF değerleri dışında sağ ventriküle ait hemodinamik parametrelerle korele olmadığı gösterilmiştir. Nagaya ve ark.

nın yaptığı bir çalışmada (82) primer veya tromboembolizme bağlı pulmoner hipertansiyonu veya atriyal septal defekti bulunan olgularda BNP değerlerinin sağ ventrikül EF değerleri ile korele olduğu, aksine sağ ventrikül diyastol sonu hacim indeksi ile korelasyonu olmadığı saptanmıştır.

Natriüretik peptidlerin kalp yetersizliği olgularındaki tanısal değerlerinin yanı sıra hem kalp yetersizliği olguları hem de AKS olgularındaki prognostik değerleri birçok araştırmada irdelenmiştir. Bundan farklı olarak literatürde, natriüretik peptidlerin akut pulmoner emboli ile başvuran hastalarda ölçülen değerinin, advers olayları öngördürücü özellik taşıdığı belirtilmiştir (83). Aort stenozu (AS) olgularının değerlendirildiği çalışmalarda natriüretik peptid düzeyinin transvalvüler gradiyent, LV sistol sonu duvar stresi, LV diyastol sonu basıncı ve LV hipertrofisinin şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (84-87). Gerber ve ark. nın (88) yaptığı bir çalışmada, artmış natriüretik peptid seviyesinin AS olgularının semptomatik hale geçmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hafif zincir Amiloidoz (AL) olgularının alındığı bir çalışmada (89) ölçülen NT – proBNP değerinin kardiyak tutulumu olan olgularda, tutulumun olmadığı olgulardan anlamlı olarak yüksek (507,8 pmol/L' e karşın 22,1 pmol/L. p = 0,0000001) saptanmıştır. Bu verilerden hareketle NT- proBNP' nin amiloidozun sebep olduğu kardiyak toksisiteyi göstermede çok duyarlı bir belirteç olduğu, bu özelliği ile AL olgularının tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde ve tedaviye cevabın izleminde değerli bilgiler sağlayabileceği vurgulanmıştır. Erişkin konjenital siyanotik kalp hastalarının irdelendiği bir çalışmada (90), ölçülen natriüretik peptid seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmış, dahası bu yüksek değerler normal atriyal basınçlar altında kaydedilmiştir. Böyle bir sonuç siyanotik kalp hastalıklarına eşlik eden hipoksinin natriüretik peptid salınımını direkt olarak uyarmasına bağlanmıştır.

Takip süresinin kısa olması, çalışmada kontrol grubunun olmaması ve çalışmaya dahil edilen olgu sayısının göreceli olarak az sayıda olması çalışmamızda temel kısıtlayıcı faktör olmuştur.

Çalışma sonucunda her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da NT – proBNP seviyelerinin istenmeyen major kardiyak olayları öngörmede önemli bilgiler sağlayacağı kanısındayız. Özellikle 36' ncı saat NT – proBNP değerlerinin 300 pg/ml' nin üzerinde olması istenmeyen major kardiyak olayların tespitinde ve önlem alınmasında önemli katkılar yapabilir. Hiç kuşkusuz daha uzun süreli takipler, kontrol grubu ile karşılaştırmalı ve çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gaziano JM. Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). Braunwald's Heart Disease. 7th Edition. Elsevier Saunders. 2005; 1-19
2. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu SL. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Onat A, TEKHARF, Mas Matbaacılık, İstanbul, TR, 2003: 15-23.
3. Weissberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease. In: Topol EJ (ed). Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 1-14
4. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Ann Intern Med. 1991; 115: 687-93.
5. Cooper R, Cutler J, Nickens PD, Fortmann SP. Trends and Disparities in Coronary Heart Diseases, Stroke and Other Cardiovascular Diseases in the United States: Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. Circulation 2002; 102: 3137-3147.
6. Waller BF. Non Atherosclerotic Coronary Heart Disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). Hurst's The Heart. 10. Edition. McGraw - Hill. 2001;1161-1205
7. Werf FV, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV. The Task Force on the management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2003 ; 24: 28–66.
8. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A, for the WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in 4 continents. Circulation 1994; 90: 583–612.
9. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A

- consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal* 2000; 21: 1502–1513.
10. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, Immonen-Raiha P. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make?. *European Heart Journal* 2005; 26: 1719–1725.
 11. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, Fuchtbauer EM, Dohrmann U, Beyersdorf F, Radicke D, Holubarsch CJ. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102: 3074 –3079.
 12. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87: 464–469.
 13. Verma S, Anderson T J. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002;105: 546-549.
 14. Ross R, Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 115-126.
 15. Weintraub WS, Harrison DG. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really understand it yet? . *European Heart Journal* 2000; 21: 958–960.
 16. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 2002-2012.
 17. Corti R, Farkouh M E. , Badimon JJ. The Vulnerable Plaque and Acute Coronary Syndromes. *Am J Med.* 2002; 113: 668–680.
 18. Davies MJ, Woolf N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J.* 1993; 69: S3-11.
 19. Monacob C, Mathurc A, Martina JF. What causes acute coronary syndromes? Applying Koch's postulates. *Atherosclerosis* 2005; 179: 1–15.

20. Shah PK. Plaque Disruption and Coronary Thrombosis: New Insight into Pathogenesis and Prevention. *Clinical Cardiology* 1997; 20: 38-44.
21. Mason PJ, Jacobs AK, Jane E. Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 986-993.
22. Koller CF. The role of glycoprotein IIb/IIIa Inhibition In the Management of Acute Coronary Syndromes. *Heart & Lung* 2001; 30: 321-31.
23. Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *American Academy of Family Physicians* 2005; 72: 119-26.
24. Topol EJ, Van de Werf FJ. Acute Myocardial Infarction: Early Diagnosis and Management. In: Topol EJ (ed). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 385-419.
25. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668.
26. Atar S, Birnbaum Y. Ischemia-induced ST-segment elevation: classification, prognosis, and therapy. *Journal of Electrocardiology* 2005; 38: 1 – 7.
27. Klein W, Hödl R, Kraxner W. Diagnosis and Risk Stratification in Patients With Acute Coronary Syndromes According to ESC Guidelines. *Thrombosis Research* 2001; 103: 57–61.
28. Wagner GS. Ischemia and Injury Due to Insufficient Blood Supply. *Marriott's Practical Electrocardiography* 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 163-178.
29. Hollander JE, The Future of Cardiac Biomarkers. *Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group* 2005; 4: 1-6
30. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to

- diagnose or rule out acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 561-566.
31. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 173: 1191-1202.
 32. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC. Management of Acute Coronary Syndromes: Acute Coronary Syndromes without Persistent ST Segment Elevation. *European Heart Journal* 2000; 21: 1406–1432
 33. Lee TH, Goldman L. Evaluation of The Patient With Acute Chest Pain. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1187-1195.
 34. Hamm CW, Risk Stratifying Acute Coronary Syndromes: Gradient of Risk and Benefit. *American Heart Journal* 1999; 138: 6-11.
 35. Aylward P. GUSTO II trial. *Aust N Z J Med.* 1993; 23: 766-768.
 36. Anderson HV, Connon CP, Stone PH, Williams DO. One-year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) III clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1643-1650.
 37. FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) Study group. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
 38. Sabatine MS, Morrow DA, Lemos JA, Omland T. Acute Changes in Circulating Natriuretic Peptide Levels in Relation to Myocardial Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44: 1988-1995.
 39. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Beckerat NV. Plasma Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Coronary Artery Disease and Relation to Clinical Presentation, Angiographic Severity, and Left Ventricular Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology* 2005; 95: 553–557.

40. Hall C, Rouleau JL, Moye L, Champlain J. N-Terminal Proatrial Natriuretic Factor An Independent Predictor of Long-term Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934-1942.
41. Wiviotta SD, Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, Prognostic Significance and Clinical Utility of B-type Natriuretic Peptide in Acute Coronary Syndromes. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 346: 119–128.
42. Mitrović V, Luss H, Nitsche K, Forssmann K, et al. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J*. 2005; 150:1239.
43. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *The new England Journal of Medicine* 1998; 339: 321-328.
44. Pfister R, Schneider CA. Natriuretic Peptides BNP and NT-pro-BNP: Established Laboratory Markers in Clinical Practice Practice or Just Perspectives or Just Perspectives ?. *Clinical Chimica Acta* 2004; 349: 25-38.
45. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *European Heart Journal* 2005; 26: 1115–1140.
46. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 379-385.
47. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
48. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
49. Maisel AS, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 161-167.
50. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency

- diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 301-308.
51. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 728-735.
 52. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1735-1743.
 53. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-2667.
 54. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1934-1941.
 55. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 386-391.
 56. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
 57. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J.* 1999; 138: 1126-1132.
 58. Winter RJ, Stroobants A, Koch KT, Bax M. Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Prediction of Death or Nonfatal Myocardial

- Infarction Following Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2004; 94:1481–1485.
59. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358-367.
60. Hoffman R, Lethen H, Marwick T et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce inter-institutional variance in interpretation. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1520.
61. Omland T, Aakvaag A, Bonarje VVS, Caidahl K. Plasma Brain Natriuretic Peptide as an Indicator of Left Ventricular Systolic Function and Long-term Survival After Acute Myocardial Infarction Comparison with Plasma Atrial natriuretic peptide and N-Terminal Proatrial Natriuretic Peptide. *Circulation* 1996; 93 : 1963-1969.
62. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM. Prognostic Value of N-terminal Pro-Atrial and Pro-Brain Natriuretic Peptide in patients With Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology* 2002; 89: 463-465.
63. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *New England Journal of Medicine.* 1992; 327: 146-150.
64. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation.* 1996; 93: 1651-1657.
65. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1139-1147.
66. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP. Plasma Natriuretic Peptides for Community Screening for Left Ventricular Hypertrophy

- and Systolic Dysfunction the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 288:1252-9.
67. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ. Biochemical Detection of Left-ventricular Systolic Dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
68. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113-120.
69. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-1929.
70. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCulloch AM. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction-correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1514-1521.
71. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1014-1021.
72. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-2918.
73. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*. 2004; 50: 33-50.
74. Adams JEI, Bodor GS, Davila-roman VG, et al. Cardiac Troponin I a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88:101-106.
75. Ross R. Atherosclerosis: An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine* 1999; 100:96-102.

76. Cannon PC, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2000; 102: 149-156.
77. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1264-1272.
78. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM. Multimarker Approach to Risk Stratification in non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes Simultaneous Assessment of Troponin I, C-Reactive Protein, and B-Type Natriuretic Peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-1763.
79. Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 35-39.
80. Hartmann F, Packer M, Coats A.J.S, Fowler MB, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110: 1780-1786.
81. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, Kurita T, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-2440.
82. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Vematsu M, Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 202-208.
83. ten Wolde M, Tulevski I.I, Mulder J.W.M, Söhne M, et al. Brain Natriuretic Peptide as a Predictor of Adverse Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082 – 2084.

84. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1997; 133: 307-314.
85. Prasad N, Bridges AB, Lang CC, Clarkson PB, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1997; 133: 477-479.
86. Talwar S, Downie PF, Squire IB, Davies JE, et al. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3: 15-19.
87. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001; 142: 725-732.
88. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptides reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884 – 1890.
89. Giovanni Palladini, Campana C, Klersy C, Balduini A, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440-2445.
90. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, Hall C, et al. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation* 2004; 109: 2872-2877.

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen ailem ve uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. O. Akın Serdar olmak üzere, bölüm eski başkanımız Prof. Dr. Jale Cordan, bölüm başkanımız Prof. Dr. Ali. Aydınlar, Prof. Dr. Ethem Kumbay, Prof. Dr. A. Rıza Kazazoğlu, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Doç. Dr. Dilek Yeşilbursa, Doç. Dr. Kani Gemici, Doç. Dr. İbrahim Baran ve Yrd. Doç. Dr. B. Özdemir' e, uzmanlarımız Dr. Aysel Aydın Kaderli ve Dr. Tunay Şentürk'e, eğitimime katkıda bulunan değerli İç Hastalıkları A.D. öğretim üyelerine, Biyokimya A.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Melahat Dirican' a, tezin verilerinin toplanmasında katkı yapan sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji A.D. hemşire ve personeline ve bu süreçte desteğini hep yanımda hissettiğim biricik eşim Dr. Aylin Eryılmaz' a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

10 Şubat 1976' da Hatay' ın Samandağı ilçesinde doğdum. İlk öğrenimimi ve liseyi burada tamamladıktan sonra 1995 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi' ne başladım. Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Topluluğu (EBAT) desteği ile Mısır Ayn Şams Üniversitesi ve Almanya Heinrich Heine Üniversitesi' nde misafir öğrenci olarak birer ay bilimsel çalışmalara katıldım. Eylül 2001 TUS sınavı sonucu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.' nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Hala bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.