

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
TEZ DANIŞMANI:
DAHİLİYE ANABİLİM DALI KLİNİK ŞEFİ DOÇ DR ABDÜLBAKİ KUMBASAR

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOZ TAYİNİNDE
BNP NİN YERİ VE ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
DR SAİDE EDA CEBECİ

İSTANBUL

2007

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında desteğini ve yardımıını esirgemeyen değerli hocam Aile Hekimliği Koordinatörü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Dr. Sami Hatipoğlu' na, dahiliye rotasyonum sırasında ve tezimin hazırlanması sırasında desteğini ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Abdölbaki Kumbasar'a, ayrıca diğer rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Genel Cerrahi Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Erőan Aygün'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Kadir Savan'a ve Doç. Dr. Can Tüfekçi'ye, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 4.Psikiatri Klinik Şefi Doç. Dr. Mehmet Emin Ceylan'a , tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji ve Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, ihtisasım süresince birçok Őeyi paylaőtığımız asistan arkadaşlarıma, hemőirelerimize ve yardımcı personelimize, hastanemizin diğer çalışanlarına teőekkür ve saygılarımı sunarım. Tez çalışmamda destek sağlayan Düzen Laboratuvarı'na teőekkür ederim. Herzaman yanımda olan, sevgilerinden daima güç aldığım, en değerli varlığım aileme teőekkür ederim.

Dr. Saide Eda Cebeci

KISALTMALAR

ACC/AHA	: Amerikan Kardioloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Myokard İnfarktüsü
ANP	: Atrial Natriüretik Peptide
ark	: Arkadaşları
AP	: Anjina Pectoris
BNP	: Beyin (B-tipi) Natriüretik Peptid
CCS	: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
CK	: Kreatin Kinaz
CRP	: C-reaktif protein
DNP	: Dendroaspis (D-tip) Natriüretik Peptid
EKG	: Elektrokardiyografi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NSTEMI	: ST Elevasyonsuz Akut Myokard İnfarktüsü
NT-pro BNP	: N-Terminal pro B-tipi Natriüretik Peptid
NYHA	: New York Kalp Birliği
SAP	: Stabil Anjina Pectoris
STEMI	: ST Elevasyonlu Akut Myokard İnfarktüsü
USAP	: Kararsız Anjina Pectoris

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
MATERYAL VE METOT.....	22
BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	24
TARTIŞMA VE SONUÇ	44
KAYNAKLAR.....	49

I.GİRİŞ

20.yüzyılın 2. yarısındaki bir seminal deney serisi göstermiştir ki kalp sadece elektriksel ve mekanik bir organ değil aynı zamanda endokrin bir organdır(1). 1984 yılında, atrial natriüretik peptit (ANP) yapısı yayımlandı (2) ve 1988 de benzer özellikleri olan bir ikinci natriüretik peptit domuz beyninden izole edildi ve beyin (brain) yada B-tipi natriüretik peptit (BNP) olarak terimlendirildi. 1990 ların başında fark edildi ki BNP nin salınımında ve sentezinde birincil yer kardiyak ventriküllerdir(3,4). Bu tesbitten sonra dolaşımdaki ANP konsantrasyonu birincil olarak sol atrium basıncı ile ilişkilendirilirken, BNP seviyeleri daha çok sol ventriküler basıncı ve volümü ile ilişkilendirildi.

Natriüretik hormonlar dengeli arteriyel ve venöz vazodilatörler olarak hareket eden ve isimlerinin de anımsattığı gibi natriürez ve diürezi teşvik eden vasoaktif peptitler ailesidir. Bu hormonların dolaşımdaki konsantrasyonlarının ölçülebilir olması, kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde natriüretik peptit seviyelerinin diagnostik ve prognostik açıdan anlamlı olup olmadığına yönelik bir ilgiye yol açmıştır. Natriüretik peptitler hemodinamik stresin markırları olarak hizmet ederler, dolayısıyla natriüretik peptit seviyelerinin kullanımının merkezinde kalp yetmezliği yönetimi ve klinik teşhisine yardımcı olabilmeleri yer alır. Ancak son zamanlarda akut koroner sendromlarda natriüretik peptitlerin ölçümünün, kardiyak troponinler ve kreatin kinaz gibi nekrozun geleneksel biyomarkırlarının yanında tamamlayıcı bilgi sağladığı gösterilmiştir(1).

Akut koroner sendrom, miyokard nekrozunun biyokimyasal kanıtının gösterilemediği kararsız angina pektoristen, ST yükselmeli miyokard infarktüsüne kadar değişebilen iskemik kardiyak olaylar dizisini tanımlamak için kullanılan bir terimdir.Sıklıkla gözlenen ortak patofizyolojik süreç, aterosklerotik plağın rüptürü yada erozyonu, koroner vazomotor tonüste değişiklik, trombosit kümeleşmesi ve trombus oluşumudur(5,6).

Akut koroner sendromları, başvuru döneminde çekilen elektrokardiyografide, ST segmentinin durumuna bakılarak ST yükselmeli ve ST yükselmez olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.Miyokard nekrozu her iki grupta farklı sıklıkta olmak üzere klinik tabloya eşlik edebilir. Miyokard nekrozunun gösterilebildiği akut koroner sendromlar geliş elektrokardiyografisine göre “ST yükselmeli miyokard infarktüsü” yada “ST yükselmez miyokard infarktüsü” olarak adlandırılmaktadır.Miyokard nekrozunun biyokimyasal kanıtının gösterilemediği akut koroner sendromlar ise “kararsız angina pektoris” olarak sınıflandırılmaktadır.

ST yükselmeli akut koroner sendromlarda sıklıkla infarktla ilgili arterde tıkaçıcı trombus gözlenmektedir. Bu hasta grubunda gecikme olmaksızın, farmakolojik yada mekanik yolla koroner kan akımının tekrar sağlanması gerekmektedir. ST yükselmez akut koroner sendrom ise, temelde ortak olan patofizyolojik süreçlerin şiddet ve klinik yansımalarının farklı olabildiği heterojen bir grup oluşturur. Bu grupta, erken girişimsel tedavi yaklaşımının faydalı olduğu gösterilen yüksek riskli hastalarla birlikte, medikal tedavi altında izlenebilecek düşük riskli hastalarda bulunmaktadır. (7,8)

Akut koroner sendromlu hastaların yönetiminde, ST yükselmesi olsun yada olmasın, erken dönemde uygun risk derecelendirmesinin yapılması gerekmektedir. Bu sayede etkin tedavi yöntemlerinin uygun risk kategorilerine göre dağılımına olanak sağlanmaktadır. (9,10) Risk derecelendirmesinde, geleneksel olarak hikaye, fizik muayene, elektrokardiyografi ve miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri kullanılmaktadır. İnflamasyon göstergeleri ile birlikte böbrek fonksiyonları da bu amaçla kullanılabilir (11,12). Ayrıca sol ventrikül enjeksiyon fonksiyonu ve duvar hareket endeksi gibi ventrikülün performans ölçümleri prognosik açıdan önemli bilgiler sağlayabilmektedir. (13). Bununla birlikte akut koroner sendromlu hastalarda hassas ve yeterli düzeyde prognosik bilgi sunacak ideal risk derecelendirme yöntemlerinden henüz uzak olduğumuz söylenebilir (14). Son yıllarda risk derecelendirme ve prognoz belirlemede BNP, NT-pro BNP, ANP ve NT-pro ANP gibi miyokard kaynaklı peptidlerin önemi üzerinde durulmaktadır.

II.GENEL BİLGİLER

NATRIÜRETİK PEPTİTLER

Natriüretik peptit ailesinde dört hormon bulunmaktadır.Bu hormonlar atrial natriüretik peptit(ANP) , C-tipi natriüretik peptit(CNP) , dendroaspis natriüretik peptit(DNP) ve brain natriüretik peptit(BNP) dir. BNP 1988 de ilk olarak domuz beyninden izole edilmiş bu nedenle 'brain' natriüretik peptit adını almıştır.Her dört hormonda prohormon olarak sentezlenir, birtakım biyokimyasal işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler.Bu hormanlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır.CNP lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur.DNP ise insan plazmasından ve atrial miyokardan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.(15,16)

Natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerine, hedef dokulardaki yüksek affiniteli reseptörler aracılık eder. Üç tip natriüretik peptit reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bilinmektedir. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcıları siklik guanozin monofosfattır. NPR-C ise farklı olarak , guanilat siklaz yolunu kullanmaz; lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptit yıkımında rol alır. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan ANP, sonra BNP ve en az CNP dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir. NPR-C , natriüretik peptidlerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmayan üçüncü reseptör tipidir. Bunun dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve böylece plazma natriüretik peptitlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Natriüretik peptidlerin NPR-C ye afinitesi benzer düzeydedir.

Natriüretik peptitlerin bağlanmasından sonra , ligant-reseptör kompleksi internalize olur ve natriüretik peptitle enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. Natriüretik peptitleri temizleyen bir başka mekanizma ise nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri , kardiyak myositler, böbrek epitelyum hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ile beyinde bulunur. Bu enzime en yüksek afiniteyi CNP

gösterir, onu ANP ve BNP izler.(15,17,18) Bununla birlikte , nötral endopeptidazın düzenlediği yıkımın BNP nin baskın metabolik yolu olduğu görülmektedir. En kısa biyolojik yarı ömür , ANP için (yaklaşık 3 dk) bildirilmiştir ve bunu 20 dk lık yarılanma ömrü ile BNP izler. ANP ve BNP nin N-terminali pro-ANP yaklaşık 1 saat , N-terminali pro-BNP halen net olarak bilinmemekle beraber, 1-2saat olarak tahmin edilmektedir(19)

BNP nin Yapısı

BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP(Nt-BNP) ye parçalanır.Bu dönüşümde rol oynayan proteolitik enzim fürindir.BNP ve Nt-BNP dolaşıma eşit miktarda salınır.İki kardiak hormondan ANP hem atrium hem de ventriküllerden sentezlenir.ANP den farklı olarak plazma BNP nin temel kaynağı ventriküllerdir.Bu nedenle BNP nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgülüğü daha fazladır.(20,21)

ANP temel olarak kardiak atriumda üretilir.Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide , ventrikül dokusundan da köken alır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Ayrıca bazı hormonlar (arjinin, vazopressin, katekolaminler) ANP sekresyonunu doğrudan stimüle eder. ANP atrial miyositler içindeki granüllerde depolanır. ANP salınımının düzenlenmesi , temel olarak hormon sekresyonunda olduğu gibidir. Sekresyonu takiben 126 aa dizisine sahip pro-ANP membrana bağlı proteaz tarafından (atriopeptidaz) 98aa ve 28aa ten oluşan iki fragmana parçalanır. 28aa ten meydana gelen C-terminal-ANP fizyolojik olarak aktif hormondur.Sonuç olarak; ANP depo granülleri içinde hazır bulunur ve egzersiz gibi minör bir uyararla bile granüller içindeki hazır ANP kan dolaşımına salınır.

BNP nin salınım kontrolü daha farklıdır , BNP nin çok azı depo granüllerinde hazır bulunur.Sol ventrikül gerilimi veya duvar gerginliği , BNP salınımı için primer düzenleyicilerdir. Miyosit içinde sentez edilen pre-pro-BNP 134 aa ten oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aa lik bir sinyal peptidi ayrılır. Pro-ANP nin aksine pro-BNP granüllerde depolanmaz. BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi genomik kontrol ile yani gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda , pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP ye parçalanır.Sonuç olarak; BNP sentezi için en önemli uyarar basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir(22).Kardiak iskemi neticesinde ortaya çıkan miyokardial beslenme bozukluğu sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu

durum, ventriküler hacimde ve dolayısıyla ventriküler basınçta artış yaparak iskemik olayın boyutuna ve şiddetine göre ventriküllerden BNP ve NT-proBNP salınımına neden olur. BNP ve NT-proBNP , akut koroner sendrom sonrası hem kompanseuar nöroendokrin sistemin bir parçası olarak, hem de doğrudan miyokard hasarı sonucunda salınırlar. Natriüretik peptitler kardiyak doluş volüm ve basınçları ile doğru, eejksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olarak artar. Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT(T:timin , A:adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP , basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir(23).ANP gibi depo granüllerde hazır beklemediğinden, uyarılarla birlikte sentezi başladığından , BNP nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir.

Ayrıca kalp hızı artışı , glukokortikoidler , tiroid hormonları , endotelin-1 ve anjiotensin-2 de BNP sentezini uyarabilmektedir.BNP parçalanmaya ANP den daha dayanıklı olup plazma yarılanma ömrü de daha uzundur(18-22dk).

BNP reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp stoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir(24).BNP etkilerini natriüretik peptit reseptör-A ya bağlanıp cGMP yi artırarak gösterir.

BNP nin Fizyolojik İşlevi

BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler.BNP nin diüretik , natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır.Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek yada direk tübüler etki ile olur(17).Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır.Proksimal tübüldeki anjiyotensin-2 aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunun , toplayıcı kanalda da vazopressin in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır.Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur.Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır(25).Miyositlerde relaksasyona neden olur.Ayrıca miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önler(25,26).Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır , doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını(PCW) azaltır.Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz , hipertansiyon , restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır.Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder(27) , vagal tonusu artırır , renin-aldesteron salınımını önler , endotelin-1 ve anjiotensin-2 nin etkilerini bloke eder(28)

Sağlıklı bebeklerde plazma BNP düzeyleri doğumdan hemen sonra zirve yapmaktadır ve üç ay içinde erişkin düzeye ulaşmaktadır. Doğum sırasında perinatal dolaşım değişiklikleri sol ventrikül volüm ve basıncındaki artma , BNP sentez ve salınımının artmasına neden olmaktadır(29)

Plazma BNP düzeyi , sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2 ± 1.8 pg/ml , 65-74 yaş arasında 31.0 ± 2.4 pg/ml , 75 yaş üzerinde ise 63.7 ± 6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir(30).

BNP düzeyleri, böbrek yetersizliğinde predializ aşamasına gelindiği geç dönemlerde ve dializ yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP nin klirens reseptörlerinin down regülasyonuna bağlı renal atılda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur.(31)

AMI ünde BNP düzeyleri artar. AMI ünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme süreciyle ilişkilidir ve LV disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür.(32). Kardiak kökenli dispne etyolojileri arasında BNP nin normal olduğu birkaç durum vardır. Bunların başında akut akciğer ödeminin erken dönemi gelir. Çünkü BNP nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekmektedir. Ayrıca mitral darlığı ve atrial miksoma gibi sol ventrikül miyokardının etkilenmediği durumlarda dispne nedeni kardiak kökenli olduğu halde BNP normaldir. Akut mitral yetersizliği gibi LV fonksiyonlarının henüz normal olduğu durumlarda da akut kalp yetmezliği tablosuna rağmen BNP normal bulunabilir.

BNP ve NT-proBNP ölçüm metotları arasında pre-analitik ve analitik farklar bulunmasına rağmen akut koroner sendromlu hastaların sistolik kalp yetmezliği ve risk stratifikasyonunun değerlendirilmesindeki diyagnostik ve prognostik uygulamalarında klinik açıdan önemli farklılıklar sergilememektedirler(88).

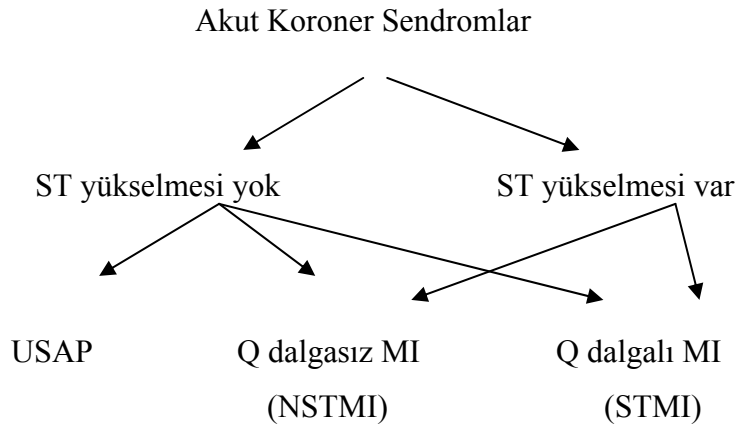
AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut miyokard iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümü akut koroner sendrom (AKS) olarak adlandırılır. AKS ler kararsız anjina(unstabl anjina) , Q dalgali miyokard infarktüsü (ST elevasyonlu) ve Q dalgasız miyokard infarktüsünü (Non-ST elevasyonlu) kapsamaktadır (33). USAP (Kararsız anjina) ve NSTMI (Non-ST miyokard

infarktüsü) , genellikle aterosklerotik kalp hastalığına bağlı gelişen ve kardiyak ölüm ve myokard infarktüsü (MI) gelişmesi açısından yüksek risk taşıyan klinik sendromlardır.

USAP , ilaçlarla kontrol etmenin zor olduğu istirahat veya minimal egzersizde oluşan , alışılmış angina semptomlarından daha uzamış , çok sık ve ciddi iskemik güğüs ağrısı tipi olarak tarif edilir. NSTMI , USAP a benzer. Farklı olarak , EKG de yeni Q dalgaları olmaksızın , kardiak enzim konsantrasyonunda yükselme gözlenir.

İskemik şikayetleri olan hastaların EKG lerinde ST segment elevasyonu olabilir veya olmayabilir. ST segment elevasyonu olan hastaların çoğunluğunda Q dalgalı MI (STMI) , daha azında ise Q dalgasız MI gelişir. ST segment elevasyonu olmayan hastalarda USAP veya NSTMI olabilir. Bu iki durumun ayrımı ancak kardiak enzimlerle yapılabilir. Kardiak enzimlerde yükselme oluyorsa NSTMI , yükselme olmuyorsa USAP dır. NSTMI olan hastaların büyük bir kısmında , Q dalgası gelişmez ve hastalar Q dalgasız myokard enfarktüsü olarak takip edilir , ancak NSTMI lı hastaların çok azında Q dalgalı myokard infarktüsü gelişebilir.(34)



Şekil : Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması (34)

Akut Koroner Sendromların Patogenezi

Anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalarda AKS oluşumunda ortak mekanizma olarak , aterosklerotik plağın yırtılmasının rol oynadığı görülmüştür. Aslında aterosklerotik damar hastalığı , risk faktörlerinin katkıları ile çocukluk yıllarından itibaren yavaş yavaş gelişir ve uzun yıllar semptom vermeden sinsi ilerler. Semptomların ortaya çıkması aterosklerotik damarın çok büyüyüp lümeninde kan akımının engellenmesi halinde olur. Bu durum klinikte stabil anjina pectoris olarak isimlendirilir. Plak yırtılması ve üzerinde farklı derecede trombus

oluşumu ile AKS ler oluşur. Bu hastalarda trombusün lümeni tıka derecesine göre klinik bulgular kararsız anjından MI a kadar ilerleyebilir. Yırtılan plağın içeriği , yırtığın miktarı , o esnadaki lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve yapılan tedaviler , hastada gelişen trombusun damarı tam tıkayıp tıkamaması gibi birçok parametre kliniğin ne derecede ciddi olacağını ve hastanın kararsız anjından infarktüse kadar uzanan yelpazenin neresinde olacağını belirler. Gerek kararsız anjina , gerek NSTMI da myokardın ihtiyaç duyduğu oksijen miktarı arasında bir dengesizlik vardır.

Aterosklerotik KAH , AKS nin en önde gelen nedenidir. Ateroskleroz , esas olarak intimanın hastalığıdır. Endotelde bulunan adhezyon molekülleri aracılığıyla monositler endotel hücrelerine yapışır , aralarından geçerek buradaki LDL kolesterol moleküllerini fagosite eder ve köpük hücreleri oluşur. Köpük hücrelerinin oluşumu ile damarda makroskopik olarak aterosklerozun ‘ yağlı çizgilenme’ adı verilen ilk lezyonu oluşur. Düz kas hücreleri intimaya çağrılır , burada farklı fenotipe bürünerek fibröz bir kapsül oluştururlar. Makrofajlar zamanla ölür, lipid ve kolesterol kristalleri açığa çıkar, yeni makrofajlar gelir. İlerlemiş plağın kenarında köpük hücreleri ile kaplanmış endotel yırtılabilir. Rüptürden sonra trombus oluşur ve AKS meydana gelir. Trombus Q dalgasız MI ve kararsız anginada trombositlerden , Q dalgalı MI da ise fibrinden zengindir.

Myokard iskemisinin en önemli mekanizması, aterosklerotik plak yırtılması sonucu oluşan plak üstünde gelişen trombus ve eşlik eden vazokonstriksiyon nedeni ile myolardiyal oksijen sunumunda azalma olmasıdır(35,36). Plak rüptürü sonucu gelişen trombus, koroner arterde total oklüzyon yaptığında, EKG de ST elevasyonları oluşur ve etkilenen ventrikül duvarının tamamı yada tamamına yakını nekroz sahası içinde kalır. Bu durum transmural veya sıklıkla ifade edildiği şekliyle STEMI olarak anılır.

Trombusün daha az tıkayıcı veya trombus içindeki fibrin yapısının daha az ve trombositlerin hakim olduğu durumlarda, klinik olarak USAP ve NSTEMI gelişir. EKG de tipik olarak ST depresyonları veya T dalga negatiflikleri saptanır. Aktive olmuş trombositlerden salınan Tromboxan A2 , serotonin gibi mediatörler, bir yandan geçici vazospazmlar yaparak koroner oklüzyona karkıda bulunurken , diğer yandan spontan trombolitik aktivite ile sorunlu arterde 20 dakikadan kısa bir sürede tıkanıklık çözülebilir. Erken sağlanan spontan trombolitik aktivite ile nekrozun histopatolojik bulguları , biyokimyasal belirteç düzey değişiklikleri ve EKG de sebat eden değişiklikler görülmeyebilir. Bu süreç klinikte kararsız anjina pektoris olarak tanımlanır. Q dalgasız infarktüste ise , tıkayıcı hadise daha uzun süreli ve daha şiddetlidir. Nekrozun klinik ve biyokimyasal bulguları tesbit edilebilir. Nekroz ST elevasyonlu MI a göre daha sınırlıdır ve myokardın subendokardiyal

bölgesine lokalizedir. EKG de Q dalgası gelişmez. Bu durumun oluşumunda koroner kan akımının erken restorasyonu (spontan veya reperfüzyon tedavileriyle) yanında , etkili kolleteral dolaşımında rolü vardır. Patolojik olarak nekrozun varlığı ve yaygınlığı ile AKS lerin mortalitesi arasında yakın ilişki mevcuttur. Nekrozun görülmeyen kararsız anjina pektoris ve sınırlı nekrozun görüldüğü Q dalgasız MI da erken mortalite %3-8 gibi daha düşük değerlerde iken , nekrozun genişlediği Q dalgalı MI da bu değer %6-15 arasında bildirilmektedir.

Oklüzyonun yaygınlığı ve süresi, kolleteral damarların mevcudiyeti , perfüze olan myokard alanına göre AKS nin klinik bulguları oluşur. Her plak rüptürü klinik sendrom oluşturmaz , sessiz olabilir. AMI e yol açan plakların %68 kadarı koroner anjiografide lümeni %50 den daha az daraltan plaklardır.

Eskiden plağın büyüyerek lümeni daraltıp damarı tıkadığı düşünülürken bugün bunun doğru olmadığı , damarda yeniden şekillenme ‘remodelling’ olduğu bilinmektedir. Plak büyürken damar genişler , bu nedenle koroner anjiografide normal görünen damarda intravasküler ultrason (IVUS) ile yaygın ateroskleroz saptanabilir(37).

Akut Koroner Sendrom Tipleri

AKS li hastalar 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre 2 ana gruba ayrılır(7)

1. ST segment yükselmesi olmayan AKS (NSTEMI ve USAP)
2. ST segment yükselmesi olan AKS (STMI)

USAP (Kararsız Anjina Pectoris):

Anjina pectoris , göğüste ezici, yanıcı, sıkıştırıcı ağrı veya boğulma hissi, göğüs üzerinde ağırlık hissini tanımlamak için kullanılır, çoğunlukla şiddetli ve künt bir ağrıdır.

Anjina pectoris derecelendirmesinde sıkça başvurulan kılavuz Kanada Kardiovasküler Cemiyeti (CCS) Anjina Pectoris Derecelendirmesidir:

Sınıf 1:Yürümek , merdiven çıkmak gibi sıradan fizik aktivite anginaya neden olmaz.

Anjina zorlu , hızlı ve uzun süreli aktivitelerde ortaya çıkar.

Sınıf 2: Sıradan fizik aktivitelerde hafif kısıtlama vardır. Hızlı yürüme yada merdiven çıkmada , yokuş çıkarken yada yemeklerden sonra , soğukta, rüzgarlı havalarda yapılan yürüyüş yada merdiven çıkarken ,emosyonel stres varlığında ya da uyandıktan sonraki birkaç saat içerisinde oluşur. Anjina iki bloktan fazla yürümekle ya da bir kattan daha fazla merdiven çıkmakla ortaya çıkar.

Sınıf 3 : Sıradan fizik aktivitede belirgin kısıtlama vardır. Anjina düz yolda bir iki blok mesafede yürümekle ya da bir kat merdiven çıkmakla ortaya çıkar.

Sınıf 4: Semptomlar olmadan hiçbir iş yapamaz, anginal semptomlar istirahat halinde de olabilir.

Son bir haftadır 15 dakikadan uzun süren istirahat anjinası , son iki ay içerisinde başlayan ve sıradan aktivitede belirgin kısıtlama yapan(CCSC Sınıf>3) anjina, önceki stabil paternde artış gösteren, daha sık, daha uzun süreli, son iki ayda en az bir CCSC sınıf artışı (en az 3)gösteren anjina, ciddi egzersiz anjinası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anjinası USAP olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden ‘ infarktüs öncesi (preinfarction) angina’ , ‘akut koroner yetersizliği’ , ‘gittikçe şiddetlenen anjina’ olarak tarif edilen tabloların tümü günümüzde , USAP içinde yer almaktadır. USAP ın tanımlanmasında en fazla kabul gören sınıflandırma, hastalığın şiddetine , klinik durumuna , tedavi yoğunluğuna ve EKG değişikliklerine göre inceleyen Braunwald sınıflamasıdır.(38)

- Braunwald sınıflaması:

- A.Şiddetine göre

Klas I: Yeni başlayan şiddetli anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok.

Klas II: Son bir ay içinde istirahat anjinası var, ancak son 48sa içinde ağrı yok

Klas III: Son 48sa içinde olan istirahat halinde anjina

- B. Klinik duruma göre

Sekonder anjina: Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut

Primer anjina: Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok.

Postinfarkt anjina:AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina

- C.Tedavi yoğunluğuna göre

Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina.

Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina.

İntravenöz nitrat dahil maksimal antiiskemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar.

- D.EKG değişikliklerine göre

Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar.

NSTEMI (Q Dalgasız MI) :

Bu terim , AMI nün klinik belirtilerinin olduğu ve buna myokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği , ancak EKG de patolojik Q dalgalarının bulunmadığı AMI tipini tanımlamak için kullanılır.(39)Nekrozun subendokardial bölgede yer alması yani transmural olmaması , EKG de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine sebep olur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılmakta olan non-transmural veya subendokardial AMI gibi tanımlar yerine bugün Q dalgasız MI (NSTEMI) deyimini tercih edilmektedir. NSTEMI tablosu , trombüsün koroner arteri tamamına yakın tıkadığı , ancak kısa sürede kendiliğinden veya tedavi ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardial nekroz bulunmasına rağmen , koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. NSTEMI li olguların %13 ünden azında tam tıkanmaya neden olan trombüs saptanmıştır. NSTEMI insidansının artış gösterdiği de bildirilmektedir.(40)Balon anjioplasti , stent , çeşitli aterektomi yöntemleri gibi invaziv kardiyolojik girişimlerin uygulanması sırasında bir komplikasyon olarak NSTEMI oluşabilmektedir.

STEMI (ST Segment Yükselmeli AKS) :

ST segment yüksekliği ile seyreden MI , ST yüksekliği olmayıp , takibinde miyokardiyal belirteçlerde artış görülen MI dan klinik , tedavi , prognoz , morbidite ve mortalite yönünden belirgin farklılıklar göstermektedir. ST yüksekliği ile seyreden MI da lezyon daha proksimal , myokard kaybı daha fazla ve prognoz daha kötüdür.

STEMI , sıklıkla koroner damarda kolleteral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve seyrinde tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Hastaların en az %30-35 i akut atak esnasında kaybedilmektedir. AMI den sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski , normal riskten 8 kat daha fazladır ve % 50 den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir.(41)

MİYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiak intertisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de , mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler(42) Bunlara ‘serum kardiak belirteçleri’ denir. Optimal bir özgünlük için , biyokimyasal belirteçlerin miyokarda yüksek oranda bulunması , buna karşılık başka dokuda ve serumda hiç bulunmaması gerekir Optimal duyarlılık için ise miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile

hasarın derecesi arasında uyum olması gerekir. Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede serumda yüksek düzeyde kalması gerekmektedir.(43)

Günümüzde kullanılmakta olan miyokardiyal hasar belirteçleri şunlardır:

- 1- Myoglobin:**Myoglobin , kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı myokard hücrelerinden dolaşıma salınır , AMI nün başlamasından ½-2 sa sonra kanda tesbit edilebilir. Myoglobinin serumda bulunma süresi 12-18sa kadardır. Süratle idrarla atılır. Kalbe spesifik değildir , iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan AMI tanısında sınırlı patı vardır. Göğüs ağrısının ilk 4-8saati içerisinde myoglobinin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe , MI lehine yorumlanmamalıdır. Ancak küçük moleküler büyüklüğü , AMI sırasında hızla yükselmesi dolayısıyla AMI nün erken tanısında hala önemini korumaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda , myokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin, birlikte düzeylerinin belirlenmesinin, AMI nün erken dışlanması için yararlı olduğu gösterilmiştir.(44,45,46)
- 2- Kreatin kinaz (CK):** CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK nın üç izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB. Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle birlikte %1-2 oranında MB formu da bulundurur (47,48). Kalp kasında ise hem MB, hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin %20 sini oluşturur(49,50). Prostat, dalak, iskelet kasında %5 den fazla oranlarda bulunabilir. CK-MB, AMI sonrası etkilenen kastan dolaşıma salınır. AMI sonrası yaklaşık 2-4 saatte salınmaya başlar, 24.saatte pik yapar ve 36-72sa sonra normal düzeyine iner. CK-MB ölçümü aynı zamanda trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun etkinliğini non-invazive olarak tesbit etmede yardımcı olur. CK-MB iskelet kası hasarında da artar ancak myokard hasarındaki kadar karakteristik değildir(51,52)
- 3-Kardiak troponinler:** Troponinler, iskelet kası ve kardiak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin-I, Troponin-T, Troponin-C (53). Troponin-I, aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin-T, tropomiyozine bağlanır. Troponin-C troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Troponin-T ve Troponin-I iskelet kası ve kalp

kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aa dizilimine sahiptirler. Bu nedenle kardiyak Troponin-T (cTnT) ve kardiyak Troponin-I (cTnI) kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir(54). Buna karşılık cTnI düz kastaki izoformu ile aynı olduğu için kardiyak spesifiteye sahip değildir. cTnT myokard hasarını izleyen 3-12saatte, cTnI myokard hasarını izleyen 6-12saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24saatte ulaşır. cTnI yaklaşık 10 gün, cTnT 14 gün kadar yüksek kalır(54,55). Troponin T nin 0,01-0,1ng/ml arasında olması prognostik açıdan orta derecede riski, 0,1-1,5ng/ml orta, 1,5ng/ml nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler. Kardiyak Troponin I için ise 0,1-1,5ng/ml orta, 1,5ng/ml nin üstü ise, yüksek risk olarak kabul edilmektedir(56).

AKS'LU HASTALARDA RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut miyokard infarktüsü sonrası tekrarlayan koroner olay ve ölüm yönünden yüksek riskli hastaları belirlemek, bunları önlemeye yönelik girişimlerin planlanması için önemlidir. Risk en çok erken dönemde olduğu için risk belirlenmesinin erken yapılması gerekir. Hastaneye başvuruda kadın cinsiyet, ileri yaş (>70) , geçirilmiş MI öyküsü, DM öyküsü ve önceden anjina pectoris mevcut olma öyküsü kötü prognostik faktörlerdir(57). Hastane içi dönemde ise sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve rezidüel iskemiye işaret eden klinik özellikler yüksek risk gösterir. Hipotansiyon, semptomlu kalp yetersizliği, AMI den 48 saat sonra görülen malign ventriküler aritmiler, post MI anjina pektoris yüksek riskin göstergeleridir(134M-58 eda) ve bu hastalar hastane içi dönemde koroner anjiyografi yapılarak revaskülarizasyon yönünden değerlendirilmelidirler.

AKS da tanı çabuk koyulmalı ve AKS olduğu düşünülen bir hasta EKG monitorizasyonunun ve gerektiğinde hemen defibrilasyonun yapılabileceği bir ortamda tutulmalıdır. İlk değerlendirme sırasında öncelikli olarak üzerinde durulması gereken bir konu, reperfüzyon tedavisi gereken AMI hastalarının belirlenmesidir. Bu hastaların hiç zaman kaybetmeden trombolitik tedavi alması veya perkutan girişimle damarının açılması gerekir. Geriye kalan hastalarda ise risk belirlenmesi yapıp tedavi yaklaşımı ona göre planlanmalıdır(59). Göğüs ağrısı şikayeti olan ve ST elevasyonlu AMI geçirmediği görülen tüm hastalar KAH na bağlı akut iskemi olabilmesi açısından düşük, orta ve yüksek risk olasılıklı gruplara ayrılmalıdır.

Risk belirleme yöntemlerinden en yaygın kullanılanı, USAP ta Braunwald sınıflamasıdır ve prognoz belirlemedeki yararı kanıtlanmıştır. AKS larda risk belirlenmesinde

kullanılan iki temel kılavuz vardır. ACC/AHA (Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti) kılavuzunda hastalar düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmakta, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin klavuzuna göre ise düşük ve yüksek riskli gruplara ayrılmaktadır. Bu klavuzların risk sınıflaması Tablo 1 ve Tablo 2 de gösterilmiştir.

Yüksek Risk	Düşük Risk
-Tekrarlayan iskemi: Tekrarlayan göğüs ağrısı/dinamik ST değişikliği -Troponin yüksekliği -Hemodinamik bozukluk gelişmesi -Tekrarlayan ventriküler taşikardi/ Ventriküler fibrilasyon	-Gözlem süresinde iskeminin tekrarlamaması -Troponin/ enzim yüksekliğinin olmaması -ST değişikliği olmaması (normal EKG veya yalnız T değişikliği)

Tablo 1 :Avrupa Kardiyoloji Derneği Klavuzuna göre AKS de risk sınıflaması

	Yüksek Riskli	Orta Riskli	Düşük Riskli
	Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:	Yüksek risk bulgusu olmadan aşağıdan en az birinin varlığı	Yüksek-orta risk olmadan aşağıdan birinin varlığı
Öykü	Son 48sa te iskemik semptomların hızlanması	Geçirilmiş MI, serebrovasküler olay(SVO), periferik damar hastalığı, aspirin kullanılması	Son 2 haftada başlamış CCS3-4 anjina
Ağrının Özelliği	Uzayan, dinlenmeyle geçmeyen ağrı (>20dk)	Uzamış, geçmiş dinlenme ağrısı, nitrat veya dinlenmeye yanıt veriyor.	Son 2 haftada başlamış CCS3-4 anjina
Klinik	Akciğer ödemi Yeni/artan mitral yetmezlik S3, yaş raller Hipotansiyon, Bradikardi, taşikardi, 75 üstü yaş	70 üstü yaş	
EKG	Dinlenme anginası ile 0,5mm üstü geçici EKG değişikliği, Yeni dal bloğu, Sürekli ventriküler taşikardi	2mm üstü Tdalga negatifliği, Patolojik Q dalgası	Ağrı sırasında normal veya değişmeyen EKG
Kardiak Enzimler	TnT veya I 0,1ng/ml üstünde	TnT veya I hafif artmış(0,1-0,01ng/ml)	Normal

Tablo 2 :ACC/AHA Klavuzuna göre risk sınıflaması

AKUT KORONER SENDROM VE BNP

BNP ve NT-pro BNP'nin akut koroner sendromlu hastalarda önemli prognostik bilgi sağlayabileceğine ilişkin kanıtların ortaya çıkışı yenidir. Akut koroner sendromun tüm spekturumunu içeren hasta gruplarında –miyokard nekrozu olsun yada olmasın- iskemi nedeniyle bölgesel miyokard disfonksiyonu ve duvar geriliminde artış gözlenebilmektedir. Ek olarak miyokard infarktüsü olan hastalarda, yaygın nekroz nedeniyle kardiyak performansta bozulma ve ventrikül disfonksiyonunun erken semptom ve bulguları gözlenebilir. Ventrikül duvar geriliminde artış, hem erken iskemi döneminde, hemde takip edilebilen infarktüs döneminde görülebildiği için, natriüretik peptitler, akut koroner sendromun patofizyolojisi ve klinik sonlanımı konusunda önemli bilgiler sağlayabilmektedir.(60).

Miyokard infarktüsünün CK-MB ve kardiyak troponinler gibi geleneksel serum göstergeleri, ancak geri dönüşümsüz hücre hasarı ortaya çıktıktan sonra dolaşıma salınmaktadır.Bununla birlikte BNP, iskemik olmayan hücreler de dahil olmak üzere, tüm yaşayan hücrelerden salınabilmektedir.Bu durum BNP' yi sadece nekrotik miyokard miktarını yansıtan bir gösterge olmaktan çok, iskemi ve infarktüsün fizyolojik sonuçlarını ortaya koyabilen bir gösterge haline sokmaktadır. Dolayısı ile BNP ölçümü, miyokard nekroz göstergelerinin değerlendirilmesi ile gözden kaçabilen, iskemik fakat nekrotik olmayan geniş miyokard kesimlerinin yakalanmasına olanak sağlamaktadır.(61).

Ayrıca, komplikasyonsuz koroner anjiyoplastide kısa süreli iskeminin dahi BNP değerlerini yükseltebildiği gösterilmiştir.İskemi zemininde gözlenen BNP yükselmelerine, her zaman için sol ventrikül disfonksiyonunun eşlik etmediğini belirtmek gerekmektedir. İskemiye karşın normal sol ventrikül fonksiyonları olanlarda ve kalp-içi dolum basınçları normal seyredenlerde dahi BNP yükselmesi gözlenebilmektedir(62).

Miyokard iskemisi zemininde gelişen BNP salınımının, miyokardın iskemi ile baş edebilme süreçlerinde önemli otokrin ve parakrin etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Natriüretik peptitlerin, iskemik miyokard doku hasarını azaltıcı etkileri olduğu bildirilmiştir. İnfarktüs sonrası ventrikül yeniden şekillenme sürecinde natriüretik peptitlerin, anjiyotensin II ve katekolaminler gibi araçların etkilerinin karşısında ,hipertrofi ve fibrozu baskılayıcı olası etkilerinin olduğu düşünülmektedir.(63)

Kardiak iskemi neticesindeki miyokardial beslenme bozukluğu, sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu durum da ventriküler hacim ve dolayısıyla basınç artışı yaparak, iskemik olayın boyutuna ve şiddetine göre ventriküllerden BNP salınımına

neden olur. BNP, AKS sonrası hem kompensatuar nöroendokrin sistemin bir parçası olarak, hem de doğrudan myokard hasarı sonucunda salınır. Natriüretik peptitler kardiyak doluş volüm ve basınçları ile doğru, ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olarak artar.

Akut kroner sendromlarda BNP ve NT-pro BNP' nin prognostik önemine ilişkin ilk çalışmalar ST yükselmeli Mİ'lü hastalar üzerine odaklanmıştır. Bu hastalarda BNP'nin Mİ sonrası 24. saatte tepe değerine ulaştığı ve tepe değerinin nekroz miktarı ile orantılı olduğu gösterilmiştir(64,65). Mİ sonrası ileri kalp yetersizliği gelişen hastalarda yaklaşık 5.günde ikinci bir BNP yükselişi gözlemlenmektedir. Bu ikinci artışın ,kötü yönde işleyen ventrikül yeniden şekillenme süreçlerini yansıttığı düşünülmüştür.(66) ST yükselmeli akut kroner sendromlu hastalarda yüksek BNP ve NT-pro BNP düzeylerinin erken ve uzun dönemde artmış kardiyak ölüm riski ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaların çok değişkenli analizlerinde dikkati çeken önemli bir bulgu; NT-pro BNP ve BNP'nin prognostik rolünün klinik muayene ve ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olduğudur (67,68).

Akut miyokard infarktüsü sonrası BNP bifazik artış gösterir. İlk artış 24.saatte olur. Bu nekrotik miyokarddan salınan BNP ye bağlıdır. Üç-yedinci günlerde ise infarkt alanı çevresindeki miyositlerden sentezlenen BNP ye bağlı olarak ikinci artış olur. AMI de artan BNP düzeyleri infarkt alanı ve CK-MB düzeyi ile orantılıdır. AMI sonrası bir ve dördüncü günlerde ölçülen BNP düzeyi, LV yeniden şekillenmesi(66), LV disfonksiyonu(66,68), kalp yetersizliği gelişimi(68) ve ölüm riski açısından yaş, EF, KY öyküsünden ayrı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Miyokard infarktüsünden 2-8gün sonra BNP 52pg/ml nin üzerinde bulunduğunda %84 duyarlılık ve %62 özgüllük ile LVEF değerinin %40 ın altında olduğu söylenebilir. Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction 16 Study (OPUS-TIMI 16) çalışmasında BNP düzeyi ile orantılı olarak mortalitenin de arttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada karasız anjina pektoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü dahil tüm AKS larda otuz günlük ve on aylık ölüm riski, KY gelişimi ve reinfarkt oranı bazal BNP değeri 80pg/ml nin üzerinde olanlarda daha fazla bulunmuştur(69). Bu artış, risk altındaki miyokard dokusunda gelişen diyastolik disfonksiyon ve risk altındaki iskemik alanın genişliği ile ilişkili olabilir.

Miyokard infarktüsünden sonra artan BNP düzeyi aynı zamanda ACE-I tedavisinden fayda görecekten hastaları belirlemede oldukça yararlıdır. Çünkü kişi asemptomatik bile olsa yüksek BNP düzeylerinde KY e progresyon daha hızlıdır. BNP miyonekroz olmasa bile iskemik olaylar sonucu gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyon nedeniyle artabilmektedir.(70)

MI sonrası bölgesel myokard performansındaki değişiklikler klinik ve ekokardiografik olarak değerlendirilemeyebilir. Bölgesel duvar gerilimi ile BNP salınımının artması nedeniyle , progresif sol ventrikül dilatasyonunu öngörmeye (68,71) ve MI erken dönem risk sınıflamasında BNP düzeyi ölçümünün pratik ve güvenilir bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Nitekim , BNP nin prognozu öngörmeye sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (Left ventricular ejection fraction , LVEF) ve Killip sınıflamasından daha güçlü bir parametre olduğunu saptayan çalışmalar sonuçlanmıştır (62,64,72,73)

III.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Mart 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Dahiliye birimine, iskemik semptomlar başladıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde başvuran, daha öncesinde bilinen hiçbir kardiovasküler sistem hastalığı bulunmayan ve başvuru sonrası ilk kez ‘Akut Koroner Sendrom’ tanısı alarak Koroner Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan, 25 i STEMI lı, 15 i NSTEMI lı, 10 u USAP lı toplam 50 hasta katılmıştır. Olguların yaş aralığı 38 ve 77 arasında değişmektedir, 11 i kadın 39 u erkek olan olguların yaş ortalaması $56,14 \pm 9.72$ dir.

Çalışmaya dahil edilen AKS tanılı olgulardan ağrının başlangıç saati göz önünde bulundurularak ilki ağrının başlangıcından sonraki 24.sa±12sa, ikincisi ise ağrının başlangıcından itibaren 4.gün±1gün (3.-5. gün) olmak üzere iki defa kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri antekübital venden, üç ayrı sarı kapaklı kuru biyokimya tüpüne, eş zamanlı olarak alınmış ve alındıktan sonra 15 dakika içinde biyokimya laboratuvarına ulaştırılmıştır. Alınan üç tüp kan örneklerinden birinde Troponin-I, ikincisinde diğer serum kardiak belirteçleri (CK, CK-MB, AST ve LDH) ve bunların yanında ALT çalışılmıştır. Üçüncü tüpteki venöz kan örneği ise 5 dakika süre ile 5000 devir/dakikada santrifüj edilmiş ve serumu ayrılan kan örneği, ileride BNP çalışılmak üzere -20 °C de dondurulmuştur.

Koroner yoğun bakım ünitesinin rutin uygulaması olan 12saat açlık sonrası alınan lipit profili ve açlık kan şekereine yönelik kan tahlili sonuçlarından faydalanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen her hastanın anamnezi alındı, fizik muayenesi yapıldı ve 12 derivasyonlu EKG si çekildi. 20dk dan uzun süren göğüs ağrısı ve eşlik eden EKG değişikliği (T dalgası tersleşmesi, ST depresyonu) bulunan hastalar veya EKG değişikliği saptanmaksızın uzun süren tipik göğüs ağrısı bulunan hastalar USAP ön tanısı ile takibe alındı. Takiplerinde enzim yüksekliği saptanan hastaların NSTEMI tanısı ile takiplerine devam edildi. 30dk dan fazla süren göğüs ağrısı, en az iki ardışık derivasyonda ST segmentinde standart derivasyonlarda 1mm den, prekordial derivasyonlarda 2mm den fazla yükselmesi olanlar ve yeni ortaya çıkan patolojik Q dalgası olan hastalar STEMI tanısı ile takibe alındılar.

Çalışmaya dahil edilen hastalar önce koroner yoğun bakım ünitesi ardından nakil oldukları dahiliye servisinde takip edildi. Tüm olgular taburculuklarını takiben 6 ay boyunca, ‘Akut Koroner Sendrom’ tanısı ile ikinci kez müsaede altına alınma veya hospitalize edilme oranları (çalışmamızda ‘2. başvuru oranı’ olarak ifadelendirilmiştir) ve mortalite açısından izlendi.

Böbrek yetmezliği tanısı bulunan hastalar, kalp yetmezliği tanısı bulunan hastalar, malignensi tanısı bulunan hastalar, geçirilmiş MI tanısı olan hastalar, PTCA/Stent ve CABG öyküsü olan hastalar, daha önce anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olduğu tesbit edilmiş hastalar, gebeler, serebrovasküler hastalık tanısı bulunan hastalar, kor pulmonale tanılı hastalar, pulmoner emboli tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Labaratuvar İncelemeleri

Serum BNP ölçümleri özel bir labaratuvarında, tüpler 5000 devirle 10dk santrifüj edilip serumu ayrıştırıldıktan sonra Abbott Axsym System in BNP kiti kullanılarak MEIA(mikropartikül enzim immünessey) yöntemi ile Axsym cihazında çalışıldı. Test öncesi örnekler oda ısısına getirilerek homojen olması sağlandı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Serum cTnI ölçümleri Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, tüpler 4100 devirle 15dk santrifüj edilip serumu ayrıştırıldıktan sonra BioDpc firmasına ait Immulite One cihazında orijinal kit ile kemiluminesence yöntemle çalışıldı.

Serum AST, ALT, LDH, CK ve CK-MB düzeyleri Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında , tüpler 4100 devirle 15dk santrifüj edilip serumu ayrıştırıldıktan sonra , Abbott firmasına ait Aeroset Otoanalizör orjinal kiti ile fotometrik olarak ölçümleri yapıldı.

IV. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE BULGULAR

Bu çalışmaya Mart 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Dahiliye birimine, iskemik semptomlar başladıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde başvuran, daha öncesinde bilinen hiçbir kardiovasküler sistem patolojisi bulunmayan ve başvuru sonrası ilk kez Akut Koroner Sendrom tanısı olarak Bakırköy Dr Sadi Konuk EAH Koroner Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan, 25 i STEMI lı, 15 i NSTEMI lı, 10 u USAP lı toplam 50 hasta katılmıştır. Olguların yaş aralığı 38 ve 77 arasında değişmektedir, 11 i (%22) kadın 39 u (%78) erkek olan olguların yaş ortalaması $56,14 \pm 9.72$ dir.

Tablo 1: Tanılara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		TANI			Test Değeri, <i>p</i>
		STMI (Ort±SD)	NSTEMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)	
Yaş		54,72±8,40	55,33±8,34	60,90±13,66	<i>F:1,550;</i> <i>p:0,223</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	4 (% 16,0)	5 (% 33,3)	2 (% 20,0)	<i>χ²:1,671;</i> <i>p:0,434</i>
	Erkek	21 (% 84,0)	10 (% 66,7)	8 (% 80,0)	

F: Oneway ANOVA Testi

χ²: Ki-kare testi

Tanılara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tanılara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 2: Tanı Gruplarına Göre Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

	TANI			Test Değeri, p
	STEMI n (%)	NSTEMI n (%)	USAP n (%)	
Aile öyküsü	11 (% 44,0)	5 (% 33,3)	2 (% 20,0)	$\chi^2:1,852;$ $p:0,396$
Sigara	19 (% 76,0)	10 (% 66,7)	7 (% 70,0)	$\chi^2:0,430;$ $p:0,807$
Alkol	5 (% 20,0)	1 (% 6,7)	2 (% 20,0)	$\chi^2:1,389;$ $p:0,499$
Hiperlipidemi	5 (% 20,0)	5 (% 33,3)	2 (% 20,0)	$\chi^2:1,023;$ $p:0,599$
Hipertansiyon	9 (% 36,0)	6 (% 40,0)	5 (% 50,0)	$\chi^2:0,583;$ $p:0,747$
Diyabet	4 (% 16,0)	2 (% 13,3)	-	$\chi^2:1,768;$ $p:0,413$
Obezite	13 (% 52,0)	10 (% 66,7)	4 (% 40,0)	$\chi^2:1,798;$ $p:0,407$

χ^2 : Ki-kare testi

Tanı gruplarının(STEMI, NSTEMI, USAP) aile öyküsü varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0,05).

Tanı gruplarının sigara alışkanlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0,05)

Tanı gruplarının alkol alışkanlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0,05).

Tanı gruplarının hiperlipidemi varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0,05).

Tanı gruplarının hipertansiyon varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0,05).

Tanı gruplarının diyabet varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0,05).

Tanı gruplarının obezite varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0,05).

Tablo3 : Tanı gruplarına göre 24.saat laboratuvar bulguları

	TANI			Test Değeri, p
	STMI (Ort±SD)	NSTEMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)	
CK-24. saat	1769,04±1418,23 (1256)	1033,33±1286,58 (449)	240,10±412,16 (95,5)	KW:20,230; p:0,001**
CK-MB 24. saat	207,24±209,15 (129)	131,47±190,64 (42)	30,80±47,51 (14,5)	KW:19,518; p:0,001**
Troponin 24. saat	33,72±30,71 (20,3)	9,38±16,30 (2,73)	1,14±3,39 (0,06)	KW:28,682; p:0,001**
BNP 24. saat	139,18±76,57	102,19±130,53	56,06±44,21	F:3,032; p:0,058
AST 24. saat	242,24±155,20 (217)	132,67±164,17 (71)	40,40±33,17 (29)	KW:23,102; p:0,001**
ALT 24. saat	61,00±26,47	32,20±17,50	40,70±31,72	F:6,620; p:0,003**
LDH 24. saat	759,84±326,91	407,27±284,77	199,30±129,50	F:16,067; p:0,001**

KW: Kruskal Wallis Testi F: Oneway Anova Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tanı gruplarına(STEMI, NSTEMI, USAP) göre 24. saat CK düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). USAP tanısı konan olguların 24. saat CK düzeyleri, STMI ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve NSTEMI ($p:0.007$; $p < 0.01$) tanısı konan olguların 24. saat CK düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür. NSTEMI tanısı konan olguların 24. saat CK düzeyleri STMI tanısı konan olguların CK düzeylerinden anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.011$; $p < 0.05$).

Tanı gruplarına göre 24. saat CK-MB düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). USAP tanısı konan olguların 24. saat CK-MB düzeyleri, STMI tanısı konan olguların 24. saat. CK-MB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p:0.001$; $p < 0.01$); NSTEMI tanısı konan olguların CK-MB düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktür ($p:0.013$; $p < 0.05$). NSTEMI tanısı konan olguların 24. saat CK-MB düzeyleri STMI tanısı konan olguların CK-MB düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p:0.009$; $p < 0.01$).

Tanı gruplarına göre 24. saat troponin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). USAP tanısı konan olguların 24. saat troponin düzeyleri, STMI ($p:0.001$; $p<0.01$) ve NSTMI ($p:0.001$; $p<0.01$) tanısı konan olguların 24. saat troponin düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür. NSTMI tanısı konan olguların 24. saat troponin düzeyleri STMI tanısı konan olguların troponin düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p:0.001$; $p<0.01$).

Tanı gruplarına göre 24. saat BNP düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte ($p:0,058$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tanı gruplarına göre 24. saat AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). USAP tanısı konan olguların 24. saat AST düzeyleri, STMI tanısı konan olguların 24. saat. AST düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p:0.001$; $p<0.01$); NSTMI tanısı konan olguların AST düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktür ($p:0.026$; $p<0.05$). NSTMI tanısı konan olguların 24. saat AST düzeyleri STMI tanısı konan olguların AST düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p:0.002$; $p<0.01$).

Tanı gruplarına göre 24. saat ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). STMI tanısı konan olguların 24. saat ALT düzeyleri, NSTMI tanısı konan olguların 24. saat ALT düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.003$; $p<0.01$). USAP tanısı konan olguların ALT düzeyleri ile STMI ($p:0.092$; $p>0.05$) ve NSTMI ($p:0.691$; $p>0.05$) tanısı konan olguların 24. saat ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tanı gruplarına göre 24. saat LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). STMI tanısı konan olguların 24. saat LDH düzeyleri, NSTMI ($p:0.001$; $p<0.01$) ve USAP ($p:0.001$; $p<0.01$) tanısı konan olguların 24. saat LDH düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. NSTMI tanısı konan olguların 24. saat LDH düzeyleri ile USAP tanısı konan olguların 24. saat LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.187$; $p>0.05$).

Tablo 4 : Tanı gruplarına göre 4.gün laboratuvar bulgular

	TANI			Test Değeri, p
	STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)	
CK-4.gün	356,32±328,70 (180)	230,47±189,70 (140)	100,70±67,72 (82)	KW:10,236; p:0,006**
CK-MB 4.gün	30,42±15,66 (30,5)	23,67±16,22 (20)	19,10±17,70 (13,5)	KW:5,558; p:0,062
Troponin 4.gün	6,51±6,25 (4,82)	2,91±3,53 (1,27)	0,25±0,67 (0,02)	KW:22,293; p:0,001**
BNP 4.gün	140,14±112,54	68,34±38,39	64,98±52,78	F:4,499; p:0,016*
AST 4.gün	68,96±33,44 (55)	80,40±98,29 (45)	36,00±15,45 (29,5)	KW:8,641; p:0,013*
ALT 4.gün	51,20±33,18	32,67±14,29	43,70±38,11	F:1,788; p:0,179
LDH 4.gün	517,84±232,84	368,20±202,41	197,10±103,06	F:9,186; p:0,001**

KW: Kruskal Wallis Testi F: Oneway Anova Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tanı gruplarına göre 4. gün CK düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). USAP tanısı konan olguların 4. gün CK düzeyleri, STMI tanısı konan olguların 4. gün CK düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p:0.002$; $p < 0.01$); NSTMI tanısı konan olguların CK düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktür ($p:0.017$; $p < 0.05$). NSTMI tanısı konan olguların 4. gün CK düzeyleri ile STMI tanısı konan olguların CK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.288$; $p > 0.05$).

Tanı gruplarına göre 4. gün CK-MB düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte ($p:0,062$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tanı gruplarına göre 4. gün troponin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). USAP tanısı konan olguların 4. gün troponin düzeyleri, STMI ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve NSTMI ($p:0.001$; $p < 0.01$) tanısı konan olguların 4. gün troponin düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür. NSTMI tanısı konan

olguların 4. gün troponin düzeyleri STMI tanısı konan olguların 4. gün troponin düzeylerinden anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.046; p<0.05).

Tanı gruplarına göre 4. gün BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). STMI tanısı konan olguların 4. gün BNP düzeyleri, NSTMI (p:0.037; p<0.05) ve USAP (p:0.041; p<0.05) tanısı konan olguların 4. gün BNP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. NSTMI tanısı konan olguların BNP düzeyleri ile USAP tanısı konan olguların 4. gün BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.995; p>0.05).

Tanı gruplarına göre 4. gün AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). USAP tanısı konan olguların 4. gün AST düzeyleri, STMI tanısı konan olguların 4. gün AST düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür (p:0.002; p<0.01). NSTMI tanısı konan olguların AST düzeyleri ile STMI (p:0.295; p>0.05) ve USAP (p:0.120; p>0.05) tanısı konan olguların 4. gün AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır

Tanı gruplarına göre 4. gün ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tanı gruplarına göre 4. gün LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). STMI tanısı konan olguların 4. gün LDH düzeyleri, USAP tanısı konan olguların 4. gün LDH düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p:0.001; p<0.01). NSTMI tanısı konan olguların LDH düzeyleri ile STMI (p:0.075; p>0.05) ve USAP (p:0.112 p>0.05) tanısı konan olguların 4. gün LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 5: Tanı Gruplarına Göre CK Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		TANI		
		STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)
CK	24. saat	1769,04±1418,23 (1256)	1033,33±1286,58 (449)	240,10±412,16 (95,5)
	4. gün	356,32±328,70 (180)	230,47±189,70 (140)	100,70±67,72 (82)
	Grup içi p•	0,001**	0,005**	0,037*

KW: Kruskal Wallis Testi

• Wilcoxon Sign Test

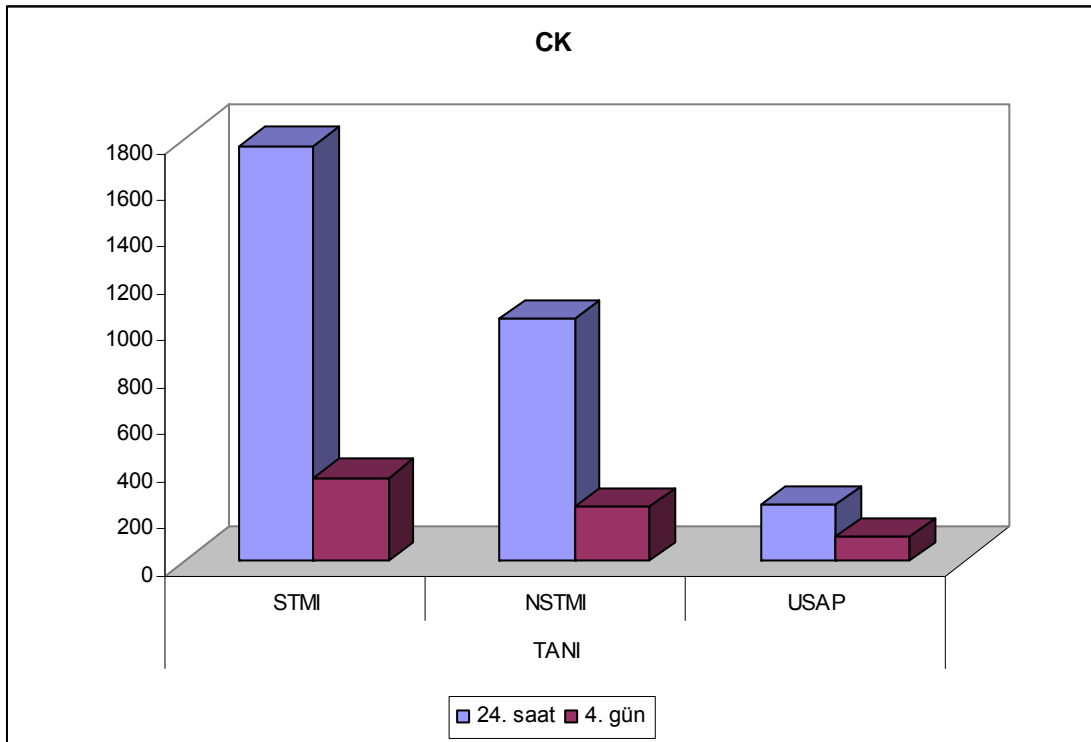
* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

STMI Grubunda; 24. saat CK düzeyine göre 4. gün CK düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.01$).

NSTMI Grubunda; 24. saat CK düzeyine göre 4. gün CK düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.01$).

USAP Grubunda; 24. saat CK düzeyine göre 4. gün CK düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.005$)



Şekil 1: Tanı Gruplarına Göre CK Düzey Dağılımı

Tablo 6: Tanı Gruplarına Göre CK-MB Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		TANI		
		STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)
CK-MB	24. saat	207,24±209,15 (129)	131,47±190,64 (42)	30,80±47,51 (14,5)
	4. gün	30,42±15,66 (30,5)	23,67±16,22 (20)	19,10±17,70 (13,5)
	Grup içi p•	0,001**	0,009**	0,261

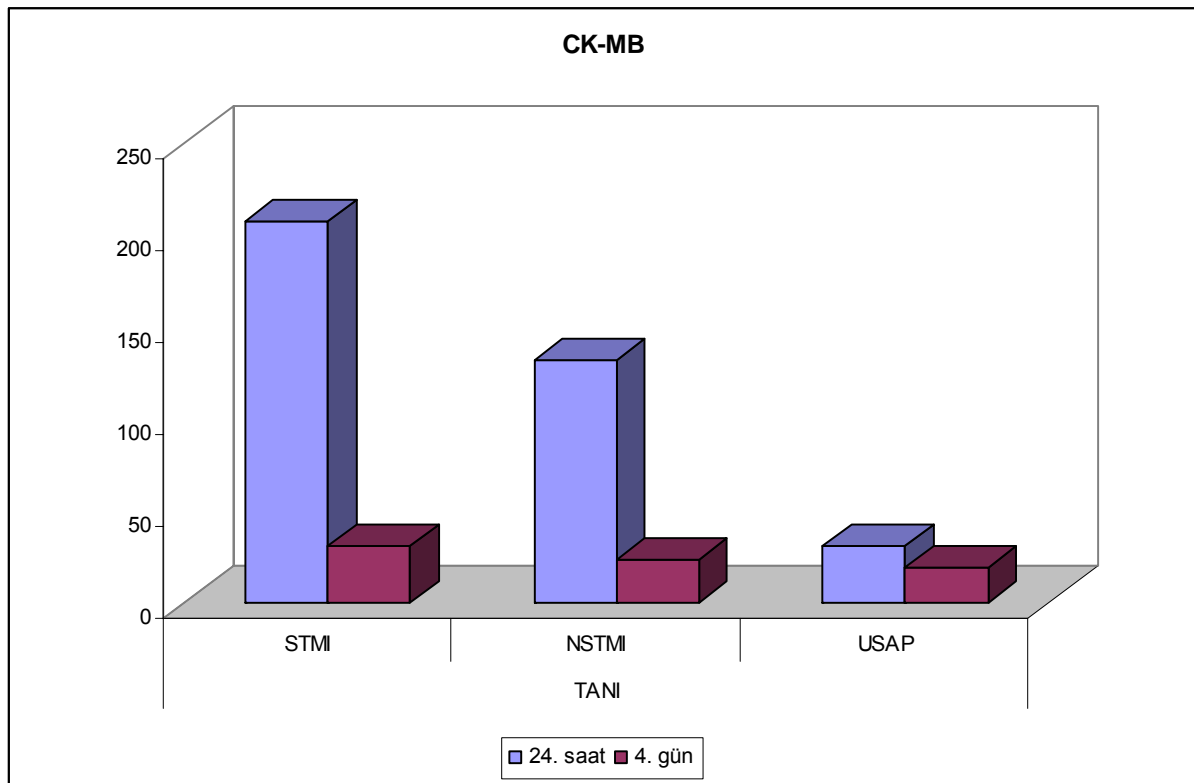
KW: Kruskal Wallis Testi

• Wilcoxon Sign Test

** $p < 0.01$

STMI Grubunda ve NSTMI Grubunda 24. saat CK-MB düzeyine göre 4. gün CK-MB düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.01$).

USAP Grubunda ise ; 24. saat CK-MB düzeyine göre 4. gün CK-MB düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).



Şekil 2 : Tanı Gruplarına göre CKMB düzey dağılımı

Tablo 7: Tanı Gruplarına Göre Troponin-I Düzeylerinin Değerlendirilmesi

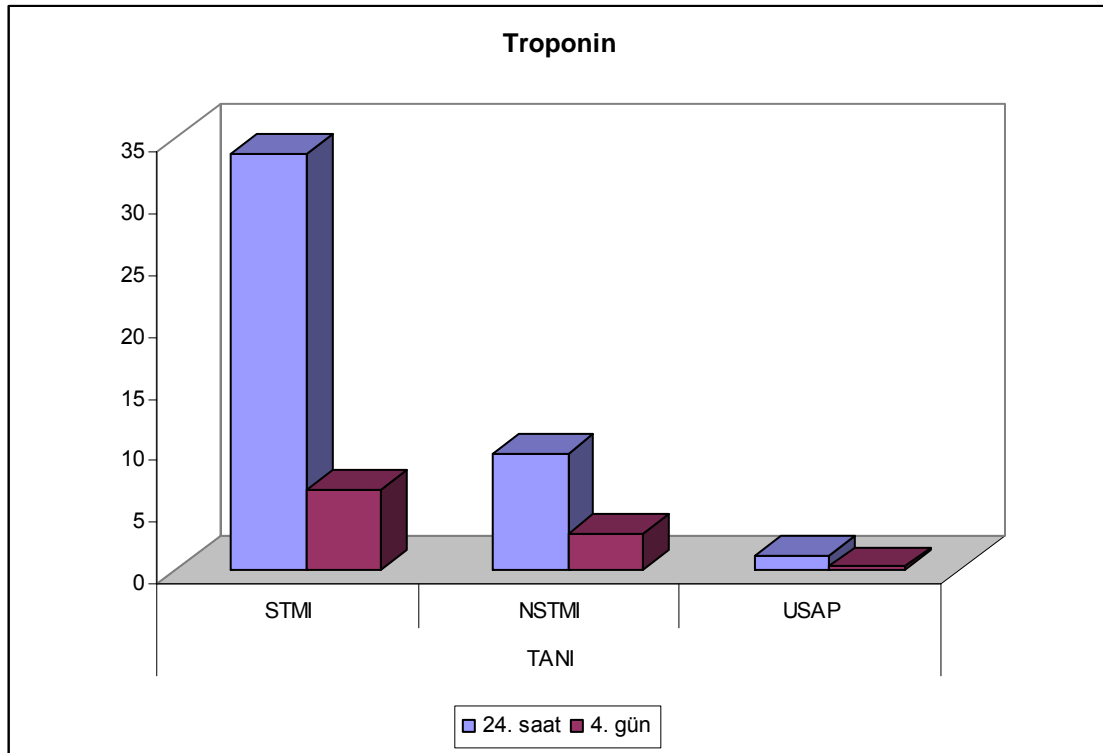
		TANI		
		STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)
Troponin	24. saat	33,72±30,71 (20,3)	9,38±16,30 (2,73)	1,14±3,39 (0,06)
	4. gün	6,51±6,25 (4,82)	2,91±3,53 (1,27)	0,25±0,67 (0,02)
	Grup içi p•	0,001**	0,006**	0,008**

KW: Kruskal Wallis Testi

• Wilcoxon Sign Test

** $p < 0.01$

STMI Grubunda, NSTMI Grubunda ve USAP Grubunda 24. saat troponin düzeyine göre 4. gün troponin düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.01$).



Şekil 3: Tanı Gruplarına Göre Troponin Düzeyi Dağılımı

Tablo 8: Tanı Gruplarına Göre BNP Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		TANI		
		STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)
BNP	24. saat	139,18±76,57	102,19±130,53	56,06±44,21
	4. gün	140,14±112,54	68,34±38,39	64,98±52,78
	Grup içi p•	0,964	0,241	0,472

F: Oneway ANOVA Testi

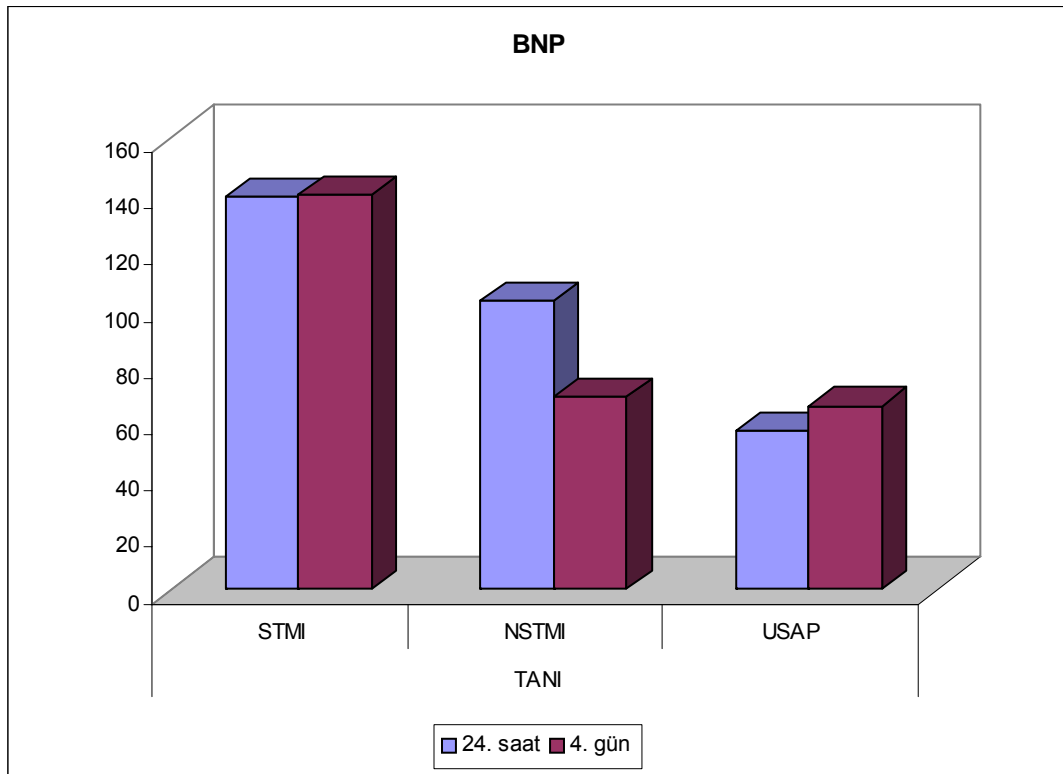
• Paired Sample t Test

* $p < 0.05$

STMI Grubunda; 24. saat BNP düzeyine göre 4. gün BNP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

NSTMI Grubunda; 24. saat BNP düzeyine göre 4. gün BNP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

USAP Grubunda; 24. saat BNP düzeyine göre 4. gün BNP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).



Şekil 4: Tanı Gruplarına Göre BNP Düzeyi Dağılımı

Tablo 9: Tanı Gruplarına Göre AST Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		TANI		
		STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)
AST	24. saat	242,24±155,20	132,67±164,17	40,40±33,17
	4. gün	68,96±33,44	80,40±98,29	36,00±15,45
	Grup içi p	0,001**	0,074	0,759

KW: Kruskal Wallis Testi

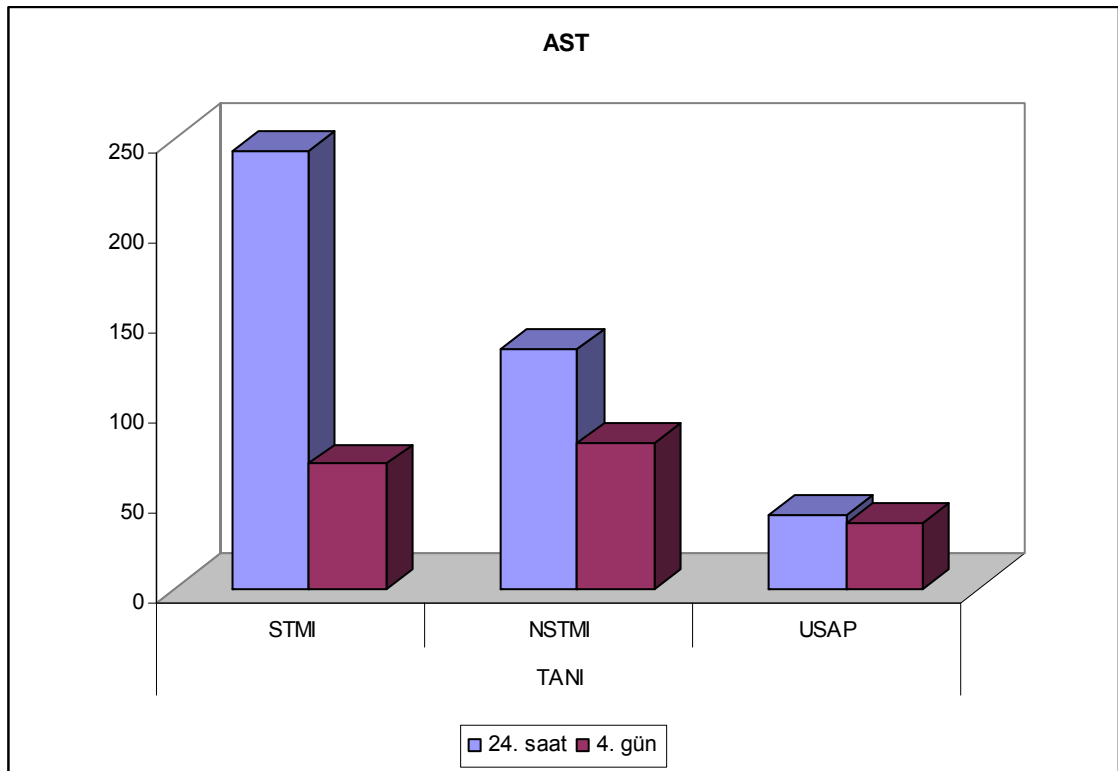
• Wilcoxon Sign Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

STMI Grubunda; 24. saat AST düzeyine göre 4. gün AST düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.01$). **NSTMI Grubunda** AST düzeyinde bir düşüş görülmekle birlikte; görülen bu düşüş anlamlılığa yakın ($p:0,074$) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

USAP Grubunda AST düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$). (Şekil 5).



Şekil 5: Tanı Gruplarına Göre AST Düzeyi Dağılımı

Tablo 10: Tanı Gruplarına Göre ALT Düzlerinin Değerlendirilmesi

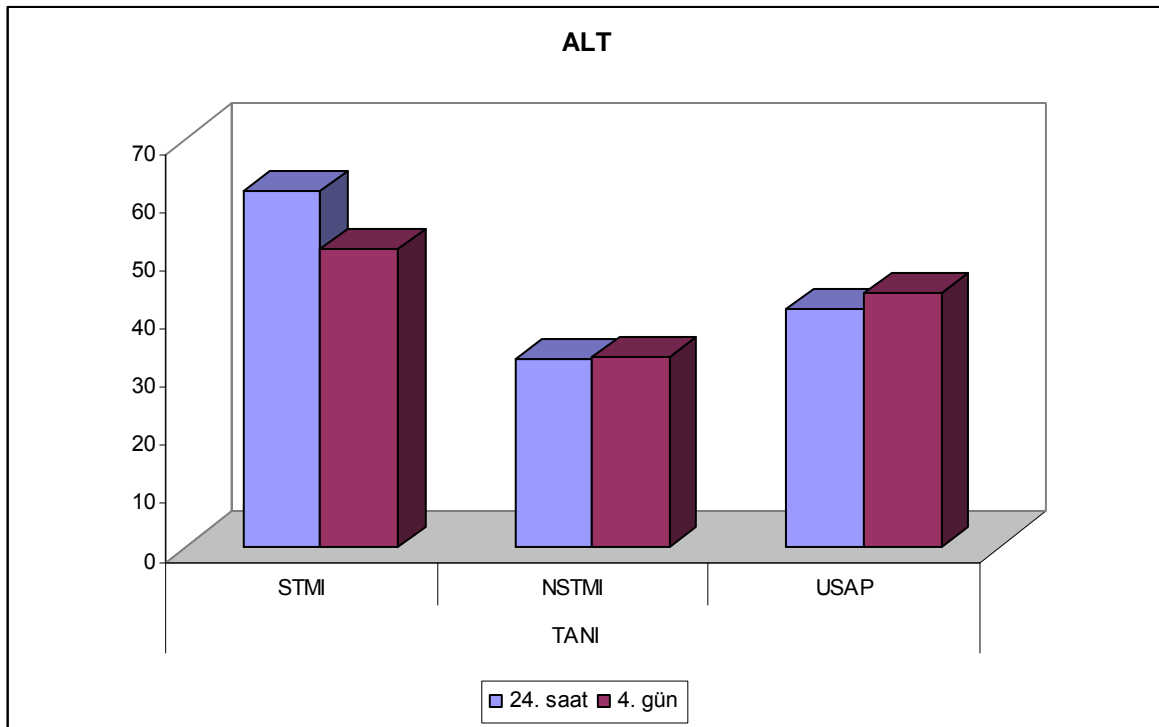
		TANI		
		STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)
ALT	24. saat	61,00±26,47	32,20±17,50	40,70±31,72
	4. gün	51,20±33,18	32,67±14,29	43,70±38,11
	Grup içi p•	0,121	0,909	0,486

F: Oneway ANOVA Testi

• Paired Sample t Test

** p<0.01

STMI Grubunda, NSTMI Grubunda ve USAP Grubunda 24. saat ALT düzeyine göre 4. gün ALT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05)(Şekil 6)



Şekil 6: Tanı Gruplarına Göre ALT Düzeyi Dağılımı

Tablo 11: Tanı Gruplarına Göre LDH Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		TANI		
		STMI (Ort±SD)	NSTMI (Ort±SD)	USAP (Ort±SD)
LDH	24. saat	759,84±326,91	407,27±284,77	199,30±129,50
	4. gün	517,84±232,84	368,20±202,41	197,10±103,06
	Grup içi p•	0,001**	0,228	0,884

F: Oneway ANOVA Testi

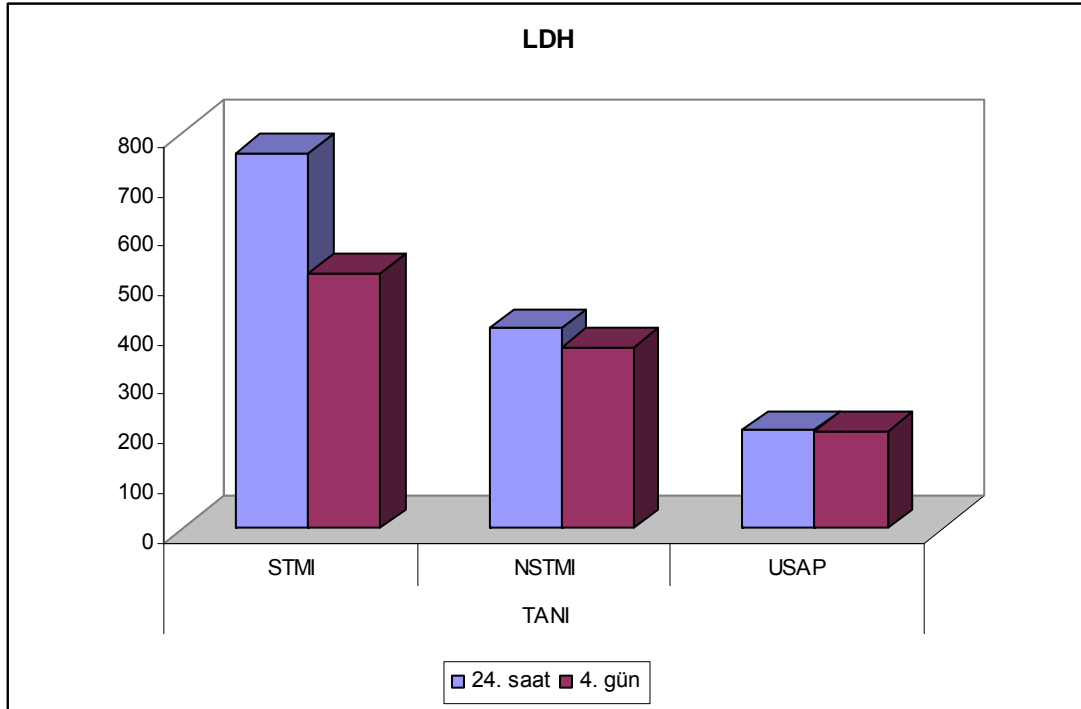
• Paired Sample t Test

** $p < 0.01$

STMI Grubunda; 24. saat LDH düzeyine göre 4. gün LDH düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.01$).

NSTMI Grubunda; 24. saat LDH düzeyine göre 4. gün LDH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

USAP Grubunda; 24. saat LDH düzeyine göre 4. gün LDH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).



Şekil 7: Tanı Gruplarına Göre LDH Düzeyi Dağılımı

Tablo 12: STMI Tanısı Alan Olgularda Lokalizasyon Dağılımı

	STMI		BNP	
	n	%	24.saat	4.gün
ANT	7	28,0	125.5±46.8	128.1±35.4
INF	3	12,0	104.6±87.0	236.3±290.5
SPT	1	4,0	349.3	122
ANT ve SPT	5	20,0	122.9±106.5	151.2±124.5
INF ve POST	2	8,0	139.1±32.9	114.2±112.2
INF ve SAĞ	3	12,0	142.6±59.9	135.9±52.5
INF ve LTRL	3	12,0	153.8±60.6	85.6±61.5
INF-LTRL-POST-SAĞ	1	4,0	157.6	125.8

STMI tanısı alan 25 olgunun lokalizasyon dağılımlarına baktığımızda; % 28'inin ANT, % 20'sinin ANT ve SPT, % 12'sinin INF, % 12'sinin INF ve SAĞ, % 12'sinin INF ve LTRL, % 8'inin INF ve POST, % 4'ünün SPT ve % 4'ünün INF-LTRL-POST-SAĞ olduğu görülmektedir.

BNP düzeylerinin lokalizasyonlara göre 24.saat ve 4.gün dağılımları da **tablo 12** 'de görülmektedir. EKG ye göre belirlenmiş lokalizasyonlar ve BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır

BNP 24.saat ölçümleri medyan değeri 89 olarak saptanmış olup; bu değer baz alınarak yapılan sınıflamada 25 olgu düşük ve 25 olgu yüksek olarak sınıflandı.

BNP 4.gün ölçümleri medyan değeri 91.5 olarak saptanmış olup; bu değer baz alınarak yapılan sınıflamada da aynı 25 olgu düşük ve 25 olgu yüksek olarak sınıflandı.

Tablo 13 : BNP Düzeyleri Ortanca Değerin Altında ve Üstünde Olan AKS'lu Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		BNP 24.saat		Test Değeri, p
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
Cinsiyet	Kadın	6 (% 24.0)	5 (% 20,0)	$\chi^2:0.117; p:0,733$
	Erkek	19 (% 76.0)	20 (% 80.0)	
Aile öyküsü	Var	7 (% 28.0)	11 (% 44.0)	$\chi^2:1,389; p:0,239$
	Yok	18 (% 72.0)	14 (% 56.0)	
Sigara	Var	18 (% 72,0)	18 (% 72.0)	$\chi^2:0,001; p:1.000$
	Yok	7 (% 28.0)	7 (% 28.0)	
Alkol	Var	2 (% 8.0)	6 (% 24.0)	$\chi^2:2.381; p:0,123$
	Yok	23 (% 92.0)	19 (% 76.0)	
Hiperlipidemi	Var	8 (% 32.0)	4 (% 16.0)	$\chi^2:1,754; p:0,185$
	Yok	17 (% 68.0)	21 (% 84.0)	
Hipertansiyon	Var	10 (% 40,0)	10 (% 40,0)	$\chi^2:0,001; p:1.000$
	Yok	15 (% 60.0)	15 (% 60.0)	
Diyabet	Var	1 (% 4.0)	5 (% 20.0)	$\chi^2:3.033; p:0,189$
	Yok	24 (% 96.0)	20 (% 80.0)	
Obezite	Var	16 (% 64,0)	11 (% 44.0)	$\chi^2:2.13; p:0,156$
	Yok	9 (% 36.0)	14 (% 56.0)	

χ^2 : Ki-kare testi

BNP düzeylerinin ortanca değerinin üzerinde(yüksek) olan ve altında(düşük) kalanların cinsiyetlere göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir($p>0,05$). BNP düzeyleri yüksek ve düşük olan olguların aile öyküsü varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir($p>0,05$). BNP düzeyi yüksek ve düşük olan olguların sigara kullanımına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir($p>0,05$). BNP düzeyleri yüksek ve düşük olan olguların alkol kullanımına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir($p>0,05$) BNP düzeyleri yüksek ve düşük olan olguların hiperlipidemi varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir($p>0,05$). BNP düzeyi yüksek ve düşük olan olguların hipertansiyon, diyabet ve obezite varlığına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 14: 24.saat ve 4.gün BNP Düzeyleri Ortanca Değerin Altında ve Üstünde Olan Hastaların 2.kez Başvurma Oranlarının Karşılaştırılması

		BNP 24.saat (89)		Test Değeri, p
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
2.Başvuru	Var	6 (% 24.0)	15 (% 60,0)	$\chi^2:6.650; p:0,010^*$
	Yok	19 (% 76.0)	10 (% 40.0)	
		BNP 4.gün (91.5)		
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
2.Başvuru	Var	5 (% 20.0)	16 (% 64.0)	$\chi^2:9.934; p:0,002^{**}$
	Yok	20 (% 82.0)	9 (% 36.0)	

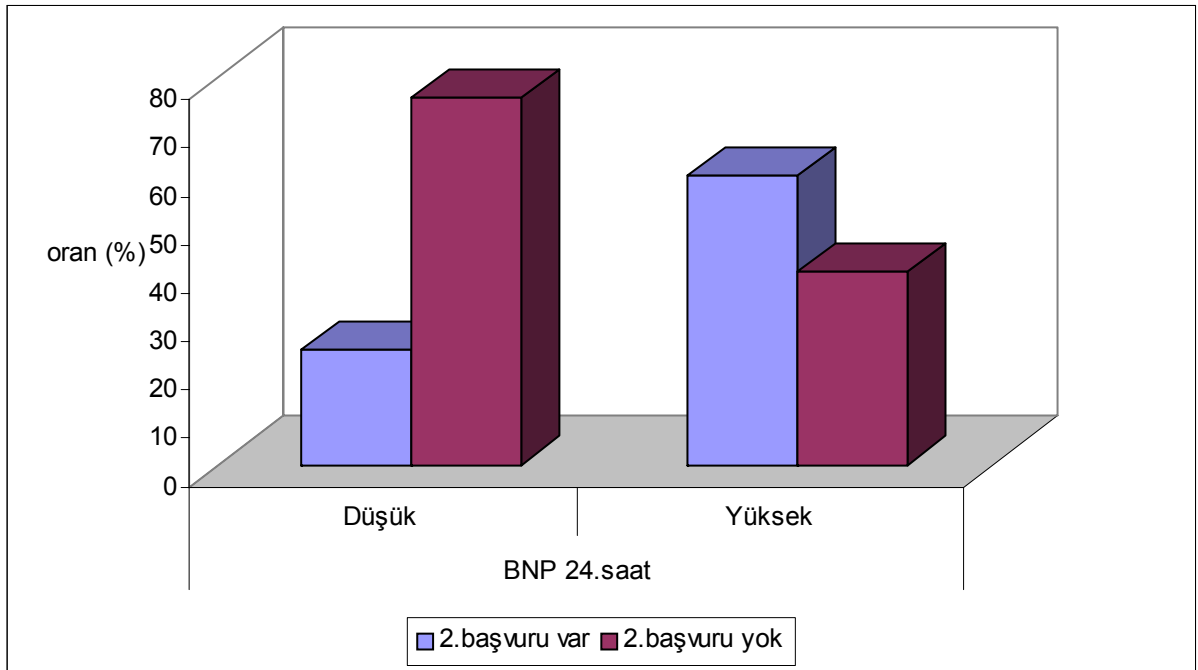
χ^2 : Ki-kare testi

* $p < 0.05$

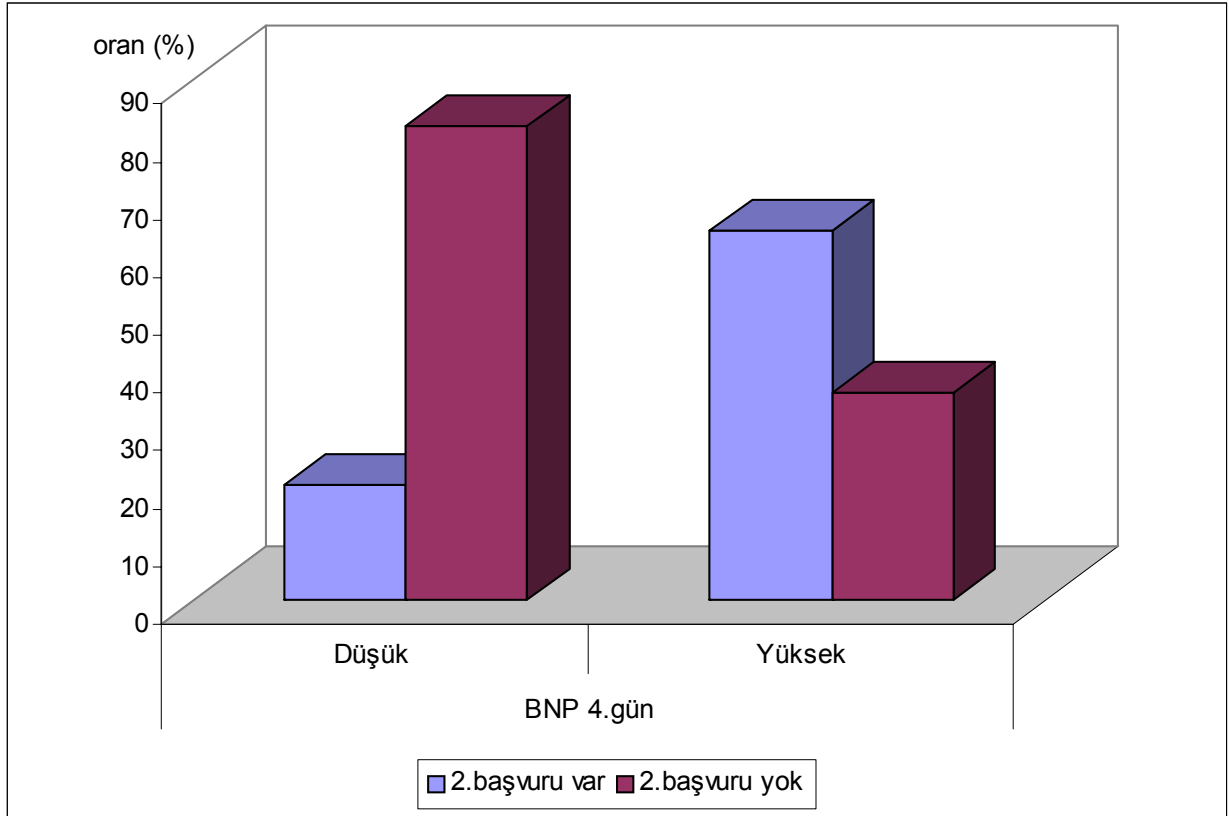
** $p < 0.01$

BNP 24.saate göre ortanca değerin altında ve üzerinde olan olguların 2.başvuruda bulunmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0.05$). BNP düzeyleri yüksek olanların 2.başvuru yapma oranları anlamlı düzeyde yüksektir.(Şekil 8)

BNP 4.güne göre ortanca değerin altında ve üzerinde olan olguların 2.başvuruda bulunmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0.01$). BNP düzeyleri yüksek olanların 2.başvuru yapma oranları anlamlı düzeyde yüksektir.(Şekil 9)



Şekil 8: 24.sabNP düzeyine göre başvuru oranları



Şekil 9: 4.gün BNP düzeyine göre başvuru oranları

Tablo 15: 2.başvuru yapanlarda 24.saat ve 4.gün BNP düzeylerinin dağılımı

24.saat	4.gün	n	%
Düşük	Düşük	5	23.8
Düşük	Yüksek	1	4.8
Yüksek	Yüksek	15	71.4
Toplam		21	100

Tüm başvuru yapan hastalar içinde hem 24.sa hem 4.gün BNP düzeyi yüksek olan hastalarda başvuru oranı %71.4 ile daha yüksektir.(Tablo 15)

Tablo 16: 24.saat ve 4.gün BNP Düzeyleri Ortanca Değerin Altında ve Üstünde Olan Hastaların Tanı Gruplarına Göre Karşılaştırılması

		BNP 24.saat(89)		Test Değeri, p
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
24.saat	STMI	7 (% 28.0)	18 (% 72,0)	$\chi^2:9.707; p:0,008^{**}$
	NSTMI	11 (% 44.0)	4 (% 16,0)	
	USAP	7 (% 28.0)	3 (% 12.0)	
		BNP 4.gün (91.5)		
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
4.gün	STMI	6 (% 24.0)	19 (% 76.0)	$\chi^2:13.760; p:0,001^{**}$
	NSTMI	12 (% 48.0)	3 (% 12,0)	
	USAP	7 (% 28.0)	3 (% 12.0)	

χ^2 : Ki-kare testi

$**p<0.01$

24.saat BNP düzeyleri cut off durumuna göre tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.01$); STMI grubunda BNP si yüksek olgular NSTMI ve USAP grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek oranda görülmektedir.(Tablo 16)

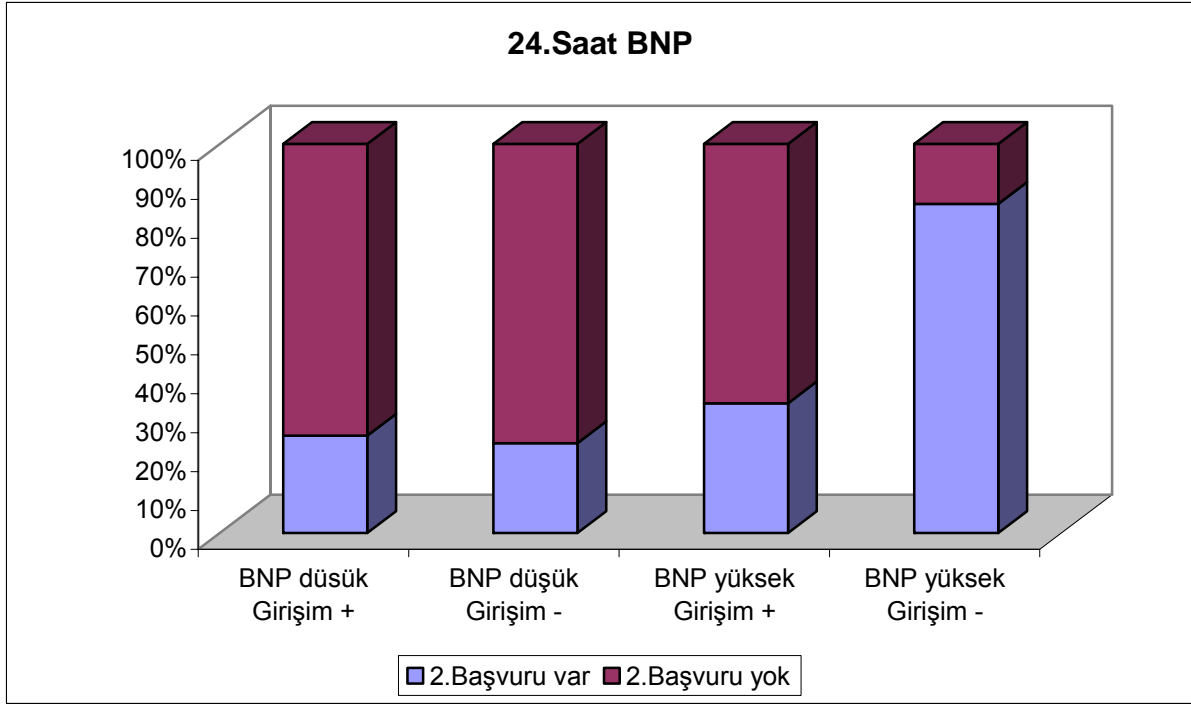
4.gün BNP düzeyleri cut off durumuna göre tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.01$); STMI grubunda BNP si yüksek olgular NSTMI ve USAP grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek oranda görülmektedir.(Tablo 16)

Hastalar 24.sa BNP düzeylerine ve invazive girişim alıp almamalarına göre dört gruba ayrıldı; GRUP-A: BNP si düşük ve girişim almış(+)

GRUP-B: BNP si düşük ve girişim almamış(-)

GRUP-C: BNP si yüksek ve girişim almış(+)

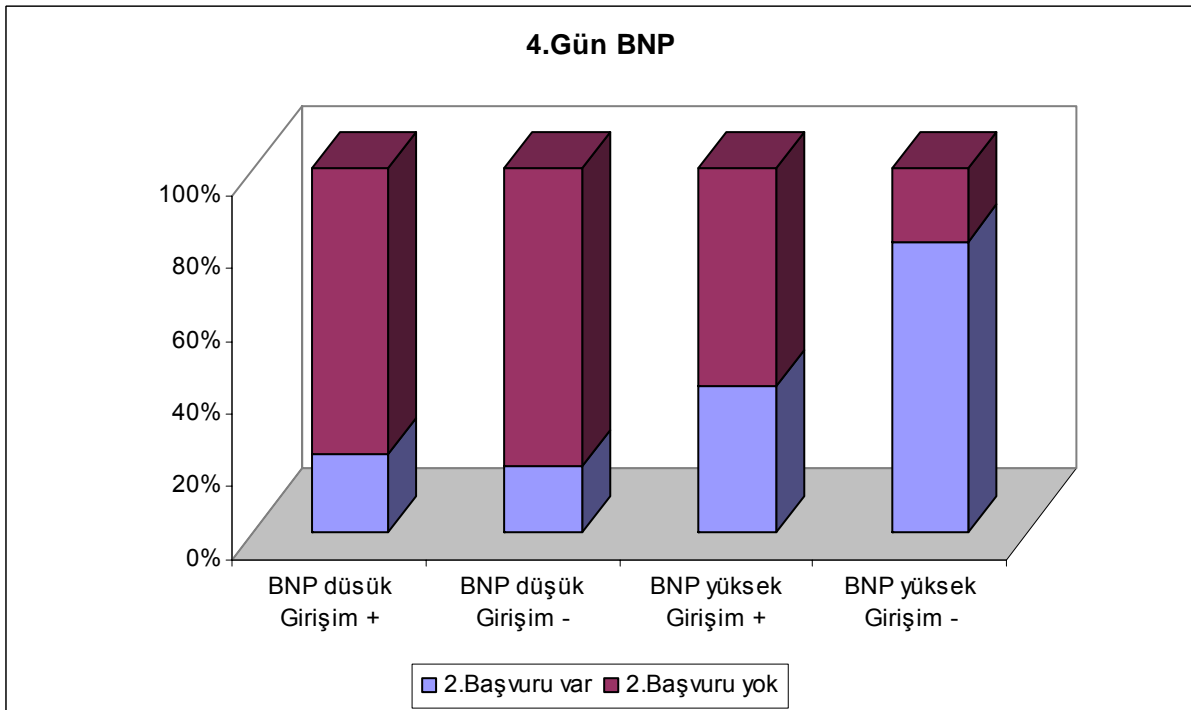
GRUP-D: BNP si yüksek ve girişim almamış(-), daha sonra bu dört grup 6 ay içinde 2. kez AKS tanısı ile hastaneye yatırılma oranlarına göre karşılaştırıldı (**Şekil 10**). BNP si yüksek ve invazive girişim almamış grupta başvuru oranı diğer grup olgulara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p:0,004**)



Şekil 10: 24.saa BNP düzeyi ve girişim durumuna göre 2. başvuru oranları

Hastalar 4.gün BNP düzeyleri ve invazive girişim alıp almamalarına göre yine aynı dört gruba ayrıldılar ve 2. kez başvuru oranları karşılaştırıldı (Şekil 11). BNP si yüksek ve invazive girişim almamış grubun 2.kez başvuru oranı diğer gruplara oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0,003$) .

Şekil 11: 4.gün BNP düzeyi ve girişim durumuna göre 2. başvuru oranları



İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

V.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma AKS tanısı ile yatırılıp tedavi protokolü düzenlenen hastaların, risk sınıflamasında ve prognozunun değerlendirilmesinde BNP nin yerini ve önemini irdelemek amacı ile yapılmıştır. Çalışmada, BNP nin bifazik salınımı göz önünde bulundurularak, ağrı başladıktan sonraki 24.sa±12sa ve 4.gün±1gün olmak üzere hastalardan iki defa kan örneği alınmıştır. BNP nin salınım paterni ile günümüz kardiak markerları kabul edilen Troponin-I, CK, CK-MB ve LDH ın salınım paternini karşılaştırabilmek amacı ile tüm enzimler için kan örnekleri eş zamanlı alınmıştır. Çalışmada kullanılan ve herhangi bir kardiak marker olma özelliği taşımayan ALT, laboratuvar sonuçlarının ve istatistiksel bulguların güvenilirliğini sorgulamak amacı ile kullanılmıştır. Tüm olgular taburculuklarını takiben 6 ay boyunca, 'Akut Koroner Sendrom' tanısı ile ikinci kez müşaeade altına alınma veya hospitalize edilme oranları (çalışmamızda '2. başvuru oranı' olarak ifadelendirilmiştir) ve mortalite açısından izlenmiştir.

Koroner arter hastalığında iskemik hasarı saptamak için biyokimyasal markırlara (Örn:CK, CK-MB, LDH, Troponin-I, AST) sıkça başvurulur. Tüm bu markerların iki ortak özelliği vardır. İlk olarak bu markerların tümü ölmüş hücrelerden salınmaktadır, bu sebeple nekrozun en çok olduğu STMI da en yüksek, nekrozun daha az olduğu NSTEMI da daha düşük, nekrozun en az veya hiç olmadığı USAP ta ise en düşük değerde tesbit edilmişlerdir. (Tablo 3,4,5,6,7,9,11). BNP ise hem ölmüş myositlerden hem de canlı miyositlerden salınmaktadır. BNP canlı myositlerden ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu salınmaktadır ve kalpte düzenleyici bir mekanizmanın unsuru olduğu düşünülmektedir. Buradan hareketle BNP nin koroner arter hastalığında iskeminin ciddiyetini daha doğru olarak yansıtacağı varsayılmıştır. Bu varsayıma göre BNP, salınmak için miyositin nekroza girmesini beklemez, iskemi aşamasında da salınır, fakat BNP nin çok az bir kısmının hücre içi depolarda hazır beklediğini, esas olarak uyararla birlikte sentezinin başladığını ve sonrasında kana salındığını unutmamak gerekir. İskeminin BNP salınımı için önemli bir uyarana olduğuna ilişkin düşünce birçok gözleme dayanmaktadır. Miyokard infarktüsünün deneysel modellerinde, BNP gen transkripsiyonunun, hem netrotik dokuda, hem de netrotik dokuyu saran iskemik alanlarda arttığı gösterilmiştir (74). Benzer şekilde iskemik insan miyokardında, sol ventrikül disfonksiyonu olmaksızın BNP gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (75). İskemi ile BNP yükselmesi arasında bağlantının hücresel hipoksi üzerinden gerçekleşiyor olması olasıdır. Yakın bir zaman önce, siyanotik konjenital kalp hastalığı olan erişkinlerde, hipoksinin BNP salınımı için direk bir uyarana olduğu gösterilmiştir (76). Bunların dışında

koroner arter hastalığı olanlarda, egzersizle tetiklenen iskeminin, tehdit altındaki miyokard alanının büyüklüğü ile orantılı bir şekilde BNP seviyelerinde artışa neden olduğu kaydedilmiştir (77). Karalı anjina pektorisli hastalarda egzersiz testi sırasında BNP değerlerinde yükselme saptanmış olup, bu artışın pozitron emisyon tomografisi ile beklenen iskemik alan genişliği ile orantılı olduğu bulunmuştur. ST elevasyonsuz AKS larda BNP, troponin-I, C-reaktif protein den oluşan multimarker risk stratifikasyonu çalışmasında bu üç parametrenin 6 aylık miyokart infarktüsü, KY gelişimi ve mortalite açısından bağımsız risk faktörleri oldukları kabul edilmiştir(70).Yapılan birçok çalışmada, BNP düzeyinin AMI ve diğer akut koroner sendromlarda arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da BNP, nekrozun en fazla olduğu STMI tanı grubunda en yüksek, nekrozun en az veya hiç olmadığı USAP tanı grubunda en düşük tesbit edilmiştir(Tablo 8).

Kardiak markerların ikinci ortak özelliği, tümünün ağrının başlangıcından itibaren hızlı ve monofazik salınım paterni göstermeleri ve buna bağlı olarak tek pik yapmalarıdır. BNP ise AMI sonrası bifazik artış gösterir. İlk artış 24.saat te olur. Bu nekrotik miyokarttan salınan BNP ye bağlıdır. 3-5. günlerde ise infarkt alanı çevresindeki canlı miyositlerde sentezlenen ve dolaşıma verilen BNP ye bağlı olarak ikinci pik meydana gelir. Bizim çalışmamızdaki bulgular da kardiyak enzimlerin monofazik, BNP nin ise bifazik salınımı ile uyumlu çıkmıştır. Çalışmaya katılan hastalarda, STEMI ve NSTEMI tanı gruplarında, CK, CK-MB, Troponin-I ve AST nin 24. saat kan düzeyleri ile 4.gün kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüş tesbit edilmiştir(Tablo 5,6,7,9,11). Buna karşın hastaların 24. saat ve 4.gün BNP kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir, 24.saat BNP kan düzeyi yüksek (BNP>89) olan hastaların 4.gün BNP kan düzeyide yüksek (BNP>91,5) tesbit edilmiş, sadece bir hastada 24.saat BNP düzeyi düşük iken 4.gün BNP düzeyi yüksek tesbit edilmiştir(Tablo 8 ve 15).

AKS sonrası prognoz değerlendirilmesi önemli bir konudur. AKS sonrası prognozun en güçlü göstergeleri sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, KAH nın yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır. Sol ventrikül remodellingi, kalp boşluklarının genişlemesi, geometrisinin değişmesi ve ventrikül fonksiyonunun giderek kötüleşmesi ile karakterize MI ın istenmeyen bir komplikasyonudur. Sol ventrikül remodellingin, mortalite ve kalp yetersizliği ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle remodelling açısından yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi önem arz etmektedir(78). BNP duvar gerilimindeki artışa bağlı olarak ventrikül miyokardından salınan biyokimyasal bir belirteçtir. Duvar geriliminde artma, remodellingin erken döneminde başlayan, önemli bir komponentidir. Sol ventrikül kavitesi genişlemeden önce remodellingin öngörülmesinde BNP düzeyleri yol gösterici olabilir. Son

yıllarda BNP ve NT-proBNP nin sol ventrikül disfonksiyonunu, MI sonrası remodellingi öngörmeye önemli bir parametre olduğu, yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlanan çalışmalar giderek artmıştır(79-87)

Lemos ve ark, 2001 de AKS tanısı ile hastaneye yatırılan 2525 vakanın değerlendirildiği çalışmalarında (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes- OPUS-TIMI-16) iskemik semptomların başlamasından yaklaşık 40saat sonra ölçülen plazma BNP seviyelerine dayanarak hastaları gruplandırmıştır. Doğrusal bir şekilde artmış plazma BNP seviyelerinin, on aylık dönem içindeki mortalite ile uyumlu olduğu bildirilmektedir. Bu ilişki, tüm AKS spektrumunda (STMI, NSTEMI, USAP) vardır. Kalp yetmezliği tanısında kullanılan seviyeye benzer şekilde, plazma BNP düzeyi için 80pg/ml eşik değeri, kalp yetmezliğine gidişi yada ölümü daha olası olan AKS lu hastaları saptamada faydalı bir eşik olarak bildirilmektedir. OPUS-TIMI16 çalışması ile, plazma BNP düzeylerinin, miyokard nekrozu ve sol ventrikül disfonksiyonu olmayan iskemik durumlarda bile yükseldiği ve uzun dönem prognozu (mortalite, yeni rekürren MI, yeni ve kötüleşen kalp yetersizliği) öngörmeye bağımsız bir parametre olduğu rapor edilmektedir(69)

Sabatine ve ark. nın yaptığı, ST elevasyonsuz AKS larda BNP, troponin-I ve CRP den oluşan multimarker risk stratifikasyonu çalışmasında, bu üç parametrenin 6 aylık miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite açısından bağımsız risk faktörleri oldukları kabul edilmiştir. (70)

Heeschen ve ark. NSTEMI li hastalarda dinamik risk stratifikasyonunda Nt-proBNP seviyesini araştırmışlardır. 1791 hasta içeren çalışmada bazal, 48.sa ve 72.sa Nt-pro-BNP , Troponin-T ve CRP düzeyleri bakılmış. Hastalar 30gün ölüm ve MI açısından takip edilmişler. Çalışma sonucunda Nt-pro-BNP nin miyokardial nekroz ve inflamasyonu gösteren diğer biyokimyasal markırlardan bağımsız olarak AKS lerde kısa dönem kardiyak risk belirlemesinde güçlü bir marker olduğu belirtilmiştir(90).

Bizim çalışmamızda da AKS tanılı hastalar 6 ay süre ile tekrar AKS tanısı ile hospitalize edilme(reinfarkt, USAP) ve ölüm açısından takip edilmiştir. 50 hasta içeren çalışmamızda 24.sa ve 4.gün BNP düzeylerine bakılmıştır, ikinci başvuru oranları hem 24.sa BNP düzeyleri hem de 4.gün BNP düzeyleri açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmamıza göre 24.sa BNP düzeyi yüksek olan hastaların ikinci başvuru oranlarında, düşük BNP li hastalara kıyasla, anlamlı düzeyde yüksek (p:0,01) olduğu görülmüştür(Tablo 14, Şekil 8). Yine çalışmamız sonucunda 4.gün BNP düzeyleri yüksek olan hastaların ikinci başvuru oranlarının, düşük BNP li hastalara kıyasla, anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p:0,002) görülmüştür(Tablo 14, Şekil 9). Çalışmamızdaki 6 aylık takip süresinde 2 hastamız reinfarkt

nedeniyle ex olmuştur(%4), her iki hastanın hem 24.sa hem de 4.gün BNP değerlerinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Olgu sayısının kısıtlılığından dolayı mortalite ile ilgili istatistiksel çalışma yapılamamıştır.

Galvani ve ark, 1746 hastada, göğüs ağrısının başlamasından ortalama 3sa sonra plazma Nt-proBNP seviyelerini tayin etmişlerdir. 113 hastanın 30 gün içinde öldüğü (%6,4) bu çalışmada ortalama NT-proBNP seviyesi 353 ng/ml (107-1357ng/ml) idi. Hastalar Nt-proBNP seviyelerine göre dört çeyreğe ayrıldılar. En düşük çeyrekle karşılaştırıldığında, ikinci, üçüncü ve dördüncü çeyrekteki hastaların sonraki relatif ölüm riskleri sırasıyla %2.94 , 5.32 ve 11.5 bulundu. Bu çalışmanın sonucunda, AKS li hastaların erken risk değerlendirilmesinde başvuruda Nt-proBNP ölçümünün tedavi stratejileri belirlemek için gerekli olduğu ileri sürülmektedir (80)

Puri ve ark. AKS tanılı 120 hastada mortalite dahil kısa süreli olayların risk derecelendirmesinde ve öngörülmesinde NT-proBNP nin yerini incelemiştir. Hastalar 30 gün takip edilmiştir. NT-proBNP değeri ortanca değer üzerinde olan hastalarda klinik sonuçlar kötüdür. Ölen tüm hastalarda NT-proBNP düzeyi ortanca değer üzerindedir. NT-proBNP 30 günde mortalite dahil olumsuz sonuçların önemli bir göstergesi ve güçlü bir prognostik araç olarak ortaya çıkmıştır(92).

Almeida ve ark. AKS tanılı 142 hastada hastaneye başvurudan sonraki ilk 48 saatte ölçülen NT-proBNP düzeyinin prognostik değerini araştıran bir çalışma yapmıştır. Hastaların ortalama 200 gün takip edildiği çalışmada NT-proBNP önemli prognostik değeri olan tek değişken olarak kalmıştır. Çalışmanın sonucunda NT-proBNP nin AKS da güçlü bir klinik prognoz göstergesi olduğu düşünülmüş ve erken ölçümünün risk derecelendirme stratejisine dahil edilmesi önerilmiştir(89).

Artmış BNP düzeyi ile ilişkili riskleri değerlendirme konusunda spesifik tedavilerin etkilerini değerlendiren çok az çalışma olmuştur(83). FRISK-II çalışmasında rapor edilen bir analiz şöyledir: Hastalar Nt-proBNP düzeylerine göre üç gruba bölündüler, düşük üçte ikilik gruba kıyasla, Nt-proBNP seviyesi yüksek üçte birlik grupta bulunan hastalarda invazive stratejinin daha büyük bir fayda sağladığı mortalitenin geriletildiği tesbit edilmiştir. Hem Nt-proBNP hemde IL-6 düzeyi yüksek olan hasta alt grubunun invazive stratejiden istatistiksel olarak belirgin fayda ettiği tesbit edilmiştir. TACRICS-TIMI 18 çalışmasında ise FRISK-II çalışmanın aksine, BNP yükselmesi, invazive yaklaşımdan artan fayda elde edecek olan hastaları belirlememiştir.

Biz çalışmamızda hastaları, BNP düzeyinin düşük veya yüksek olması ve hastanın invazive girişim (stent, by-pass) alıp almamasına göre dört gruba ayırdık. Bu dört grup

hastanın ikinci başvuru oranlarını karşılaştırdık, karşılaştırma 24.sa BNP düzeyleri ve 4.gün BNP düzeyleri için ayrı ayrı yapıldı. Çalışma sonucunda ‘BNP si yüksek ve invazive girişim almamış’ olgularda ikinci başvuru oranlarının, hem ‘BNP si yüksek ve invazive girişim almış’ gruba kıyasla hem de diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. 24.sa BNP düzeyine dayalı istatistikte de (Şekil 10) 4.gün BNP düzeyine dayalı istatistikte de (Şekil 11) sonuç aynıydı.

Akut koroner sendromu bulunan hastalarda riskin bir, iki ve veya üç yükselmiş biyogöstergesi olan hastalarda sıralı olarak arttığı yakın geçmişte açıklanmıştır. Kardiyak biyogösterge panellerini içeren çoklu gösterge stratejileri muhtemelen gelecekte akut koroner sendromu olan hastaların risk derecelendirmesinde ve bu hastaların patofizyolojik-yönlendirmeli tedavisinin belirlenmesinde kullanılabilir (91).

Akut koroner sendromlarda, BNP düzeyleri yüksek bulunduğunda yoğun antiplatelet-antitrombotik tedaviye, erken revaskülarizasyon prosedürlerine (invazive tedavi prosedürlerine) öncelik tanınması, betabloker ve ACE-I tedavisi ile yoğun nörohumoral antagonizma yapılması sayesinde uzun dönem prognoz üzerinde olumlu etkilerde bulunabilir. AKS olan hastalarda NT-proBNP ve BNP seri ölçümlerinin, gerek erken taburcu için uygun olan hastaları gerekse daha yoğun tedavi alması gereken hastaları daha hızlı bir şekilde tesbit etmek için kullanılabilirliği, bu ölçümün rutin uygulamalara dahil edilmesi, gelecekte yapılacak daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmaları gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stephan D. Wiviott, James A. de Lemos and David A. Morrow. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta* Volume 346, Issue 2, 16 August 2004, pages 119-128
2. K. Kangawa, A. Fukuda, I. Kubota et al., Human atrial natriuretic polypeptides: purification, structure synthesis and biological activity. *J. Hypertens Suppl.* 2 3 (1984 Dec.), pp. S321-S323.
3. H. Yasue, M. Yoshimura, H. Sumida et al., Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90 1 (1994), pp. 195-203.
4. K. Hosoda, K. Nakao, M. Mukoyama et al., Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 17 6 Pt 2 (1991 Jun), pp. 1152-1155.
5. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000;83:361-6
6. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26
7. Braunwald E, Antmann EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients With Unstable Angina). *Circulation.* 2002;106:1893-900.
8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-40.
10. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66
11. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study

- Group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-47
12. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K et al. Prognostic implications of renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-80
 13. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89:68-75
 14. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ et al. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation*. 2002;106:2309-14
 15. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135:914-23
 16. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983-4
 17. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New England Journal of medicine*. 1998;339:321-28
 18. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81
 19. Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999;59:132-142
 20. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular over load. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7
 21. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure . *Lancet* 1997;351:3-4.
 22. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-6.
 23. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9

24. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828-31
25. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1134-9
26. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995;25:227-34
27. Dloras JS, Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990;81:1860-73
28. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247:863-6
29. Yoshiyoshi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Tema S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* "1995;133:207-9
30. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:13-8
31. Hamza Duygu, Ö.Uğur Türk, Mehdi Zoghi, Sanem Nalbantgil. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi-Derleme. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:305-11
32. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT, et al. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:230-5
33. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American Collage of Cardiology Commitee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Cardiol* 2000;36:959-69
34. Müderrisoğlu H, Yıldırım A. Akut koroner sendromlar ve sınıflaması. *Türk Kardioloji Derg*, Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001;4(3):12-5
35. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-20
36. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture; Mechanism Leading to Myocardial Infarction: Insights from Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994;90:2126-46
37. Sansoy V, Öngen Z. Akut koroner sendromların teşhis ve tedavisindeki son gelişmeler. Akut Koroner Sendromlar Sempozyum Bülteni 2 Haziran 2001 Ankara;1-5

38. Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In Braunwald Heart Disease 6th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71
39. Zeraba W, Moss AJ, Raubertas RF: Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non-Q wave and Q wave myocardial infarction: The limited role of non-invasive testing. *Coronary Artery Disease* 1994;5:1009-18
40. Haim M, Gottlieb S, Boyko V et al: Prognosis of patients with a first non-Q wave myocardial infarction before and in the reperfusion era. SPRINT and the Israeli Trombolytic Survey Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipin Trial. *Am Heart J* 1998;136:245-51
41. Gök H: Klinik Kardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:273-321
42. Ellis AK. Serumprotein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-9
43. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease. Ed: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:1131-5
44. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction : additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J.* 1990;63:335-8
45. Brogan GX Jr. , Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994;24:665-71
46. Hamm CW. Oral D: New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:607-8
47. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatin kinase the choice for the 1990s ? *Circulation* 1993;88:750-63
48. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acut Coronary Syndromes.* Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
49. Tsung SH. Creatin kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22:173-4
50. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem* 1983;29:310-3
51. Apple F, Preese L. Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *Journal of Clinical Immunaassay* 1994;17(1):24-9

52. Adam JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. *Circulation* 1993;88(2):750-63
53. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
54. Newby LK, Gibler B, Christenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 1999:147-71
55. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in *Cardiology*, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London; 2001: 137-38
56. Unstable Angina and Non-ST-elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Management of Patient with JACC 2002;40:366-74
57. Deedwania PC, Amsterdam EA, Vagelos RH. Evidence –based, cost-effective risk stratification and management after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1997;157:237-80
58. Armstrong PW, Fu Y, Chang et al. Acute coronary syndrom miramen in GUSTO-I trial: prognostig in sights and unpect of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb investigators. *Circulation* 1998;98:1860-1868.
59. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;97:1195-1206
60. Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta*. 2004;346:119-28
61. de Lemos JA, Morrow DA. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 4:S37-46
62. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol*. 2000;23:776-80
63. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol*. 2004;99:90-3
64. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91
65. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, et al. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology*. 1994;85:334-40

66. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;135:21-28
67. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. 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;93:1963-9
68. Richards AM, Nicholls MG, Yandle, et al. Plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9
69. Lemos JA, Morrow D, Bentley JA, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21
70. Sabatine MC, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1760-3
71. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)* 1995;88:551-56
72. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, et al. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23:285-8
73. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994;266:H1572-H1580
74. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64.
75. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003;17:1105-7
76. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, 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: 2872-7
77. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Acute changes in circulating natriuretic

- peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1988-95
78. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51
 79. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assessment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Cardiol* 2003; 42: 1917-20
 80. Galvani M, Filippo O, Luigi O, Diego A, Gian Franco G, Aldo PM, Pier M, Nicola M. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 128-34
 81. Galvani M, Ferini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification for patient with acute coronary syndromes. *Eur Heart Fail* 2004;6:327-333
 82. Maewal P, de Lemos JA, Donald W. Natriuretic peptide hormone measurement in acute coronary syndromes. *Heart Fail Rev*. 2003;8(4) :365-8
 83. Nillson JC, Groenning BA, Nielsen G, Hansen TF, et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *AM Heart J* 2002;143: 696-702
 84. Darbar D, Davidson BNC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, Mc Neill GP, Pringle TH, Struthers AD. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78: 284-87
 85. Richards AM, Nicholls G, Yandle TG, Frampton C, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999;81: 114-20
 86. Marrow DA, Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA 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;41:1264-72
 87. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45
 88. Yeo KT, Dumont KE, Brough T. Elecsys NT-ProBNP and BNP assays: are there analytically and clinically relevant differences? *J Card Fail*. 2005 Jun; 11(5 Suppl): S84-8.
 89. Almeida R, Mariano L, Gavina C, Pinho T et al. The value of Nt-pro BNP in early

risk stratification of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2006 Jan;25(1): 71-5

90. Heeschen C, Hamm CW, Mitrović V, Lantelme NH, et al. N-terminal pro-BNP levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206-3212
91. Matunovic R, Stojanovic A, Mijailovic Z, Cosic Z. Natriuretic peptides and multi-marker approach to risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Med Pregl.* 2006 May-Jun; 59(5-6): 248-52
92. Puri A, Narain VS, Mehrotra S, Dwivedi SK, Saran RK, Puri VK. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of short-term outcomes in acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2005 Jul-Aug;57(4):304-10

