

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA  
HASTANESİ  
BİYOKİMYA ve KLİNİK BİYOKİMYA BÖLÜMÜ  
Şef: Dr. Güvenç GÜVENEN

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE SERUM NT-proBNP  
DÜZEYİ VE SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU  
İLİŞKİSİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Bio. Celal CEYLAN**

**İstanbul-2005**

## ÖNSÖZ

Öncelikle çalışmamı hazırlarken sağladığı olanaklardan dolayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi Sn. Opr.Dr. Özgür YİĞİT' e, saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi yetişmem için yardımlarını esirgemeyen, engin hoşgörüsünü her zaman hissettiğim çok değerli hocam Klinik Biyokimya Laboratuar Şefi Sn. Dr. Güvenç GÜVENEN' e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım, yardım ve desteklerini gördüğüm Biyokimya Uzm. Dr. Ediz TEKİN' e, Sn. Dr. Hale ARAL'a ve eski Şef Muavini Sn. Yüksel HERAL'a;

Tezi hazırlamamda büyük yardımlarını aldığım Sn. Dr. Işıl HEYBELİ' ye ;

Çalışmamda her konuda teknik desteğini benden esirgemeyen Asistan arkadaşım Dr. Aysun COŞKUN' a;

Ayrıca burada isimlerini zikredemediğim; çok değerli asistan arkadaşlarıma, Biyokimya laborantlarına ve personele teşekkür ederim.

Son olarak destekleriyle beni bu günlere getiren değerli aileme minnettarlığımı ve hep yanımda olan eşim Şengül CEYLAN' a şükranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b>	<b>iii</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>23</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>27</b>
<b>ÖZET</b>	<b>31</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>32</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>33</b>

## KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BNP	: Brain Natriüretik Peptit
CNP	: C-tipi Natriüretik Peptit
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DNP	: Dentroaspis Natriüretik Peptit
ECLIA	: Elektrokemiluminisans İmmüanaliz
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NT-proBNP	: N-terminal proBrain Natriüretik Peptit
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SAB	: Sistolik Arter Basıncı

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği (KY), ileri yaşta önemli bir sağlık problemidir. Gelişmiş ülkelerde hastaneye yatışın ana nedenlerinden biridir (1). Etyolojisinde en sık koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon (HT) bulunmaktadır. >70 yaş kişilerde kalp yetmezliği prevalansı %10-15'tir ve bu kişilerin de %70'i KY nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. KY ve sol ventrikül işlev bozukluğu bulunan hastaların çoğu, tanı almamaktadır (2). Oysa KY'nin erken tanı ve tedavisi, bu hastalığa sahip hastaların mortalite ve morbidite yüzdelerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir (3). 1 yıllık mortalite, semptomsuz KY hastalarında %5, hafif KY (NYHA II)'nde %10, orta düzeyli KY (NYHA III)'nde %20-30 ve son dönem KY (NYHA)'nde %30-80'dir. Hafif KY'nde 5 yıllık mortalite ise %50'dir (2).

Miyokard infarktüsü (MI) uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. MI'nün şiddeti, miyokardın O<sub>2</sub> talebi ile koroner kan sunumu arasındaki dengesizliğin derecesi ve süresi ile yakın ilişkilidir. Miyokard infarktüsünün %85'i aterosklerozla daralmış bir koroner arteri tıkayan akut bir trombüle oluşur (4).

Birçok vakada iskemik kalp hastalığının ilk belirtisi akut miyokard infarktüsüdür. Geçen 30 yıl içerisinde, gerek insidans ve gerekse mortalitesinde belirgin düşüş sağlanmış olsa da günümüzde yine ana ölüm sebeplerinden biridir ve bütün ölümlerin %25'inden sorumludur.

İskemi sonrasında görülen mortalite ile sol ventrikül rezidüel fonksiyonel kapasitesi, direkt ilişki göstermektedir. Bu nedenle iskemi sonrası sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, mortalitenin tayininde tek değerli yöntemdir. Sol ventrikül fonksiyonu; yatak başı muayenesi bulgularının Killip sınıflamasına göre değerlendirilmesi ve ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun tayini ile elde edilir (2).

B-natriüretik peptitler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon (BNP) ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-proBNP olarak

ayrılmaktadırlar.

Son yıllarda B tipi natriüretik peptitler akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadırlar (5, 6, 7).

NT-proBNP'nin miyokard infarktüsünde de risk belirleyici rolüne dikkat çeken çalışmalar mevcuttur (8, 9, 10, 11, 12, 13). Çalışmamızda bu bilgilerin yönlendirmesiyle AMI tanısı almış daha önceden MI öyküsü olmayan erkek hastalarda NT-proBNP düzeylerini saptamak ve klinik semptomlarına göre Killip I, Killip II alt gruplarına ayrılan hastalarda bu düzeylerin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### Miyokard İnfarktüsü

İskemik kalp hastalıkları, tüm dünyada ana sağlık problemlerinden biridir. Birçok vakada İskemik kalp hastalığının ilk belirtisi olan akut miyokard infarktüsünün klinik spektrumu geniştir. Ani bir kardiyak ölümlerle sonuçlanabileceği gibi sessiz bir seyir de izleyebilir. Miyokard infarktüsünün toplum içerisinde sayısız etkileri olmaktadır: hastane masrafları, ilaç ve sarf malzemeleri, anjiyoplasti, koroner cerrahi ve rehabilitasyon, ayrıca infarktüs sonrası çalışma kabiliyetini yitiren hastaların kompensasyonu ve iş gücü kaybı göz önüne alındığında bu durum açıkça ortaya çıkmaktadır.

Amerika'da her yıl 1.5 milyondan fazla insanın infarktüs geçirdiği belirlenmiştir. Geçen 30 yıl içerisinde, gerek insidans ve gerekse mortalitesinde belirgin düşüş sağlanmış olsa da günümüzde yine ana ölüm sebeplerinden biridir (bütün ölümlerin %25'inden sorumludur). MI'den ölümlerin çoğu medikal tedaviye başlamadan önce gelişse de hastane içi mortalite oranı %10-15'tir (4).

Miyokard infarktüsü (MI) uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. Koroner arterler üzerindeki fiziksel stresler (her atımda miyokard kompresyonu ve çekilmesi gibi) ve oksijen talebindeki değişiklikler, miyokarda kan sunumunu belirler.

Koroner arterler içindeki otoregülatuar mekanizmalar, aterosklerotik plaklar bulunsa bile miyokarda yeterli oksijen sunumunu genellikle devam ettirirler. Ancak bu koruyucu mekanizmalar bozulduğunda, uzamış İskemi veya miyokard infarktüsü gelişebilir.

İskemik kalp hastalığının diğer klinik şekilleri gibi MI'nün şiddeti de, miyokardın O<sub>2</sub> talebi ile koroner kan sunumu arasındaki dengesizliğin derecesi ve süresi ile yakın ilişkilidir. İnfarktüsün uzun süreli sonuçları, büyük oranda nekroze olmuş miyokard

yaygınlığına bağlıdır. Hastanın semptom ve bulguları uzamış iskemi sırasında gelişen fizyolojik, hücrenel ve biyokimyasal değişiklikleri yansıtır.

### ***Etyoloji***

Miyokard infarktüsünün %85'i aterosklerozla daralmış bir koroner arteri tıkayan akut bir trombüsle oluşur. Böyle bir trombüs; aterosklerotik plak, koroner damar endoteli, dolaşımdaki trombositler ve damar duvarının dinamik vazomotor tonusu arasındaki etkileşimlerle gelişir. Miyokard iskemisi ve infarktüsünü hazırlayan ateroskleroz dışı diğer mekanizmalar da bulunabilir (Tablo-I).

### **Tablo-I: Miyokard infarktüsünün sebepleri**

- Tıkayıcı trombüsle birlikte olan ateroskleroz
- Vaskülit sendromları
- Koroner emboli (IE, suni kapak vb. sebeplerle)
- Konjenital koroner arter anomalileri
- Koroner arter travma veya anevrizması
- Ciddi koroner arter spazmı (primer veya nikotin yahut kokainle uyarılmış)
- Kan viskozite artışı (P.vera veya trombositoz gibi)
- Miyokard O<sub>2</sub> talebinde aşırı artma (aort darlığı gibi)

### ***Fizyopatoloji***

Sağlam (intakt) endotelin 4 temel fonksiyonu vardır:

- t-PA ile fibrinolitik etki
- Prostasiklin ile anti-agregan etki
- Nitrik oksit ile vazodilatör etki
- Trombomodülin ile antitrombotik etki

Normal koroner damarlar spontan tromboz ve oklüzyona karşı korunmuşlardır:

❖ t-PA (doku plazminojen aktivatörü):

Endotel hücreleri tarafından salınan bir protein olan t-PA, pıhtı oluşumunu uyaran birçok faktöre cevap verir. t-PA, plazminojeni aktif plazmin formuna dönüştürür ve bu da enzimatik olarak fibrin pıhtısını parçalar.

❖ Prokoagülanların inaktivasyonu:

Bir plazma proteini olan antitrombin III (AT III), trombus ve diğer pıhtılaşma faktörlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak onları inaktive eder ve dolaşımdan temizlenmelerini kolaylaştırır. AT III etkisi, endotel hücrelerince salınan heparan sülfatların bağlanması ile 1000 kat artar. Trombomodülin, sağlam endotel tarafından yapılır ve prokoagülan trombinin dolaşımdan uzaklaştırır. Trombomodülin, trombin ile birlikte protein C'yi aktive eder. Aktif protein C, protein S ile birlikte V. ve VIII. koagülasyon faktörlerini parçalar, plazminojen inhibitörlerini inaktive eder ve sonuçta tromboz oluşumu inhibe edilir.

❖ Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) :

Endotel hücreleri tarafından salınır ve trombosit agregasyonunu kuvvetle inhibe eder.

❖ Vasküler düz kas :

Özellikle laktat, adenosin ve CO<sub>2</sub> gibi metabolitlerin toplanması durumunda vasküler düz kaslar, koroner arter açıklığını düzenleyerek iskemiye karşı koruyucu olur. Bu mekanizmalar spontan trombus oluşumunun önlenmesinde birbirlerine yardımcı olurlar. Ancak aterosklerotik plak varsa, bu koruyucu mekanizma bozulabilir ve sonuçta trombotik oklüzyon gelişir.

Aterosklerotik plak, gerek plak ile (trombojenik maddeler koroner ile temasa geçerler) ve gerekse lümen içinde türbülans kan akımı oluşturmakla trombus gelişmesine katkıda bulunur. Plaklar, nekrotik bir çekirdeği saran fibröz ve rijit eksternal bir yapıdan ibaret olarak kabul edilirse kompresyon gibi fiziksel güçlerin etkisiyle rüptüre duyarlı bir haldedirler. Bir kere dıştaki kabuk yırtılınca içindeki maddeleri tutmak mümkün olmaz. Miyokard hareketi ile vasküler torsiyonun

gelişmesi ve aterosklerotik plağa karşı olan güçler, fissür yahut rüptür gelişinceye kadar lezyona stres yaparlar. Dolaşan trombositler, subendotelyal kollajenle temasa geçince aktive olurlar ve agregasyonu başlatarak trombüs oluşumuna yol açarlar. Ayrıca intraluminal plaklar, kıvrılmış ve daralmış lümene doğru kan akımının hızlanmasına sebep olurlar. Trombositler üzerinde stres gelişmesi, trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna sebep olur.

Lokal trombojenite artışı da trombüs oluşumuna iştirak eder. Aterosklerotik plak üstündeki endotel hasarı veya disfonksiyonu, tromboz gelişimi için inhibitör fonksiyonları bozar. Çünkü trombomodülin ve prostasiklin gibi maddelerin sekresyonu azalır.

Vazospazm da arteriyel lümeni daraltır ve olası hasar yahut plak rüptürü yapan torsiyonel stresler oluşturabilir veya stenotik damarı geçici tı kayabilir. Trombositlerin agregasyonu sonucu salınan vazoaktif maddeler (TxA<sub>2</sub> gibi) ile yahut aterosklerotik bölgede hasarlı endotelin EDRF ve prostasiklin gibi doğal vazodilatör maddeleri yapamaması sebebiyle spazm gelişebilir.

Lokal trombojeniteyi arttıran vazospazm ve plak rüptürü birlikte trombüs oluşumu için bir çekirdek görevi görürler. Fissürleşen plak subendotelyal kollajenle temas sağlar ve trombosit adhezyonu ile agregasyonu başlatır. Aktive olmuş trombositler tarafından salınan TxA<sub>2</sub> ve endotel hasarı nedenli koruyucu vazodilatatör ve antitrombotik maddelerin sekresyonlarının inhibisyonu, trombüs oluşumunu uyarır.

Ani koroner arter oklüzyonu, AMI'nün çoğunda ana sebeptir. Aterosklerotik plak hasarı, intrakoroner trombüs oluşumu ve arteriyel spazm etkileşimleri ile oklüzyon meydana gelir. Tıkalı damar ile beslenemeyen miyokard hücrelerinde ölüm hızlı olur. Komşu dokularda ise nekroz hemen gelişmez. Çünkü bu bölgeler, yakınlarındaki damarlar tarafından da perfüze olurlar. Komşu hücreler zamanla daha şiddetli iskemik hale gelebilirler, çünkü oksijen talebi sunum azalmasına rağmen devam etmektedir. Bu nedenle infarktüs bölgesi, dışa doğru yayılım gösterir: infarktüs-lezyon-iskemi.

İnfarktüs dokusunun yaygınlığı şu faktörlerle ilişkilidir:

- Tıkanmış damarla perfüze olan miyokard kitlesi,
- Etkilenmiş bölgenin oksijen gereksinimi,
- Kollateral damarların yeterliliği,
- İskemiye geri döndürebilen doku yanıtının derecesi.
- 

MI esnasında gelişen fizyopatolojik olayları 2 evreye ayırmak mümkündür:

- Akut infarktüs zamanında gelişen erken değişiklikler
- Miyokardın rekonstrüksiyonu esnasında gelişen geç değişiklikler (remodeling)

Erken değişiklikler, infarktüsün histolojik evölüsyonu ve miyokard kontraktilesi üzerine O<sub>2</sub> eksikliğinin fonksiyonel etkisi ile oluşur. Bu değişiklikler, damar tılandıktan sonra hemen 2 dk içinde başlar (pH düşmesi ile miyokard kompliyansı ve kontraktilesi azalır) ve 2-4 gün içinde miyokard koagülasyon nekrozunun gelişmesi ile son bulur.

Akut iskemi durumunda, aerobik metabolizma yetersizleşince hücre içi ATP sunumu azalır. Sonuçta hücre içi asidoz gelişir ve ATP'ye bağımlı işlevler bozulur, hücre içi Ca<sup>++</sup> toplanır, ödem ve hücre ölümü oluşur.

İskemik infarktüs, sıklıkla subendokardiyumdan başlar. Dışa epikardiyuma doğru yayılır. İnfarktüsün erken döneminde miyokard kontraktilesi azalınca kalp debisi düşer. Sonra miyositlerin senkron kontraksiyonu kaybolur. Kontraktilesinin azaldığı bölgeye hipokinetik, kaybolduğu bölgeye akinetik, sistol esnasında paradoks hareket (balonlaşma) gösteren bölgeye diskinetik ve diastolde bile dışa doğru balonlaşan bölgeye anevrizma denir. Akut ve uzamış iskemiye maruz kalmış fakat nekroz gelişmemiş dokuda geçici olarak kontraktile yeteneği kaybolur, fakat biyokimyasal değişiklikler geri dönüşümlüdür ve sebep ortadan kalkarsa normal işlev geri kazanılır.

AMI'nin geç döneminde (>5 gün); nekrotik miyokard makrofajlar tarafından temizlenir ve kollajen birikimi ile skar dokusu gelişir. İnfarktüstün 7 hafta sonra fibrozis ve skarlaşma tamamlanır.

İnfarktüste ventriküllerin kontraktilesi hızla bozulur ve genellikle kalp debisi düşer. Ventrikülün sağlam segmentleri, başlangıçta dilate olarak Frank Starling mekanizmasına göre atım volümünü arttırmaya çalışır. Transmural infarktüslerin % 30'unda zamanla nekrotik bölgenin progresif incelmeye ve dilatasyonu ile karakterize yeni ekspansiyon gelişir. Bu dilatasyon, diskinetik segment (anevrizma) gelişmesine yol açabilir veya kan stazı nedeniyle ventrikülün bu bölgesi içinde trombus oluşabilir. Yeni çalışmalar LV anevrizmalarının %60-75'nin ilk 24-36 saat içinde geliştiğini göstermiştir. Trombolitik ajanlar, tıkaçıcı trombusu eriterek iskemi süresini kısaltırlar ve böylece geri dönüşümsüz harabiyet görmemiş distal miyokard liflerini kurtarırlar.

İskemi sonrasında görülen mortalite ile sol ventrikül rezidüel fonksiyonel kapasitesi direkt ilişki göstermektedir. Bu nedenle iskemi sonrası sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, mortalitenin tayininde tek değerli yöntemdir. Sol ventrikül fonksiyonu, yatak başı muayenesi bulgularının Killip sınıflamasına (Tablo-II) göre değerlendirilmesi ve ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun tayini ile elde edilir (14).

**Tablo-II: Akut myokard enfarktüsünde Killip Sınıflaması**

Sınıf	Klinik Bulgular	Mortalite	
		Killip	GUSTO
I	Sol ventrikül yetmezliği bulgusu yok	%6	%5
II	S <sub>3</sub> gallop ya da bazal raller	%13	%14
III	Pulmoner ödem	%38	%32
IV	Kardiyojenik şok	%81	%58

### **EKOKARDİYOĞRAFI**

Çoğu kalp hastalıklarının tanı ve izlenmesinde çok önemli bir rol oynar (4). Çünkü emin, noninvaziv, tekrarlanabilir, nispeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğinde olan bir tekniktir. Yüksek frekanslı ultrasonik dalgalar, piezoelektrik transduser tarafından üretilir. Vücut dokularını geçer ve bitişik dokuların akustik impedansında bulunan farkları yansıtır. Yansıyan dalgalar transdusera geri dönerler ve piezoelektrik seramiğin (barium titanate) mekanik deformasyonuna sebep olurlar. Transduser ve yüzeye yansıyan her bir

anatomik yapının arasındaki mesafe, ses dalgalarının başlayışı ve yansıdıktan sonra alınışı (reception) arasında geçen zaman üzerinden otomatik olarak makineyle hesaplanabilir. Yüksek frekanslı dalgalar daha büyük görüntü rezolüsvonu sağlarlar ancak doku penetrasyonu yetenekleri daha azdır.

Her bir tipi multipl transduser pozisyonlarında uygulanabilir: transtorasik, transözofagiyal ve hatta intravasküler.

Ekokardiyografik çalışmaların üç temel tipi vardır;

1. M-mode
2. İki boyutlu (2-D)
3. Doppler

M-mode ekokardiyografi, ultrasonografinin kalp hastalıklarında ilk kullanım şeklidir. Günümüzde tek başına nadiren kullanılır. Çünkü tek bir ultrasonik dalga ile yalnız bir aks boyunca kalbin zamana göre mesafesinin kaydını yapmaktadır. Bununla birlikte M-mode teknikleri mükemmel temporal rezolüsyon sağlar ve duvar kalınlığı, boşlukların genişliği ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesi çok faydalıdır. Eş zamanlı EKG kaydı ile fonokardiyogramlar ve intrakardiyak basınç ölçümleri de alınabilir.

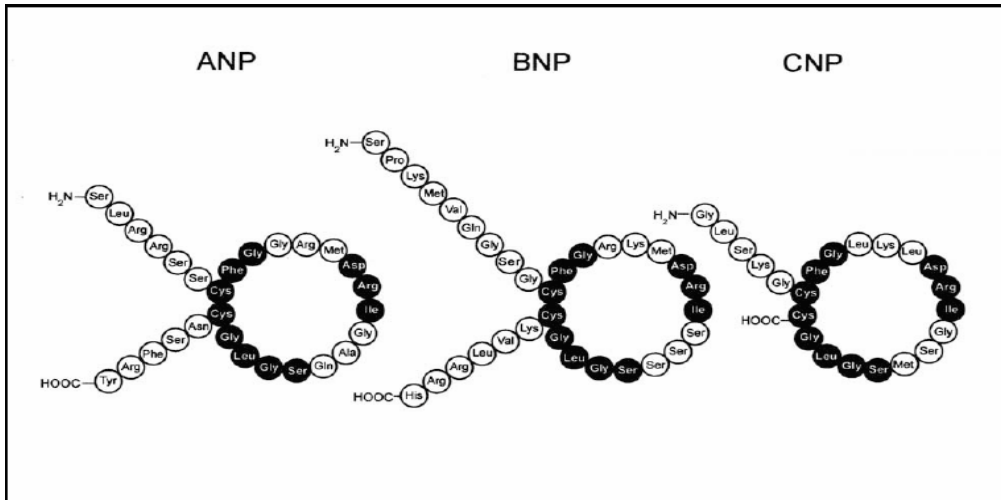
İki-boyutlu ekokardiyografi geniş bir yelpazede multipl ultrasonik dalgaları geçirir. Geriye dönen sinyaller bir video monitör üstünde kalbin planar görüntülerini oluşturmak üzere yorumlanır. Böylece iki-boyutlu ekokardiogramlar, kalp yapılarının birbirlerine göre hareketini belirler ve anatomik ilişkilerini gösterir. Daha geniş bir alanda sağlanan görüntülü duvar hareketlerini, anormal iştirakleri ve vejetasyon, trombüs ve tümörler gibi intrakardiyak kitleleri belirlemede iki boyutlu ekokardiyogramların yeteneğini artırır. İki boyutlu görüntülerin her biriyle kalbin belirli bir bölgesi aydınlatılabilir. Bu görüntülerin kombinasyonuyla kalbin bütününün optimal değerlendirilmesi mümkün olur.

Doppler ultrasonografisi, kan akımının yönünü, türbülansını ve velositesini belirler. Ayrıca kalp yahut büyük damarlar içindeki basınç gradyentlerinin değerlendirilmesini sağlar. Doppler çalışmaları, nisbeten hareket eden obje velositesine göre sık değişen ve hareketli objelerden yansımış dalgaların kaydedilmesi fiziksel prensibine dayanır. Doppler sinyalleri, seçilmiş renk skalasında renkli akım görüntülemesine dönüştürülebilir. Bu renkler, semikantitatif bir şekilde kan akımının yönünü, velositesini ve türbülansını gösterir. İki boyutlu görüntülerle birlikte alınabilirse dar veya regurjitan kapak lezyonlarının lokalizasyonu ile kalp ve büyük damarlar içindeki anormal yapılar gösterilebilir.

### NATRIÜRETİK PEPTİDLER (NP)

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial/A tipi Natriüretik Peptid (ANP), Brain/B tipi Natriüretik Peptid (BNP), C tipi Natriüretik peptiddir. Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP'nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunur.

ANP, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil-1) (15).



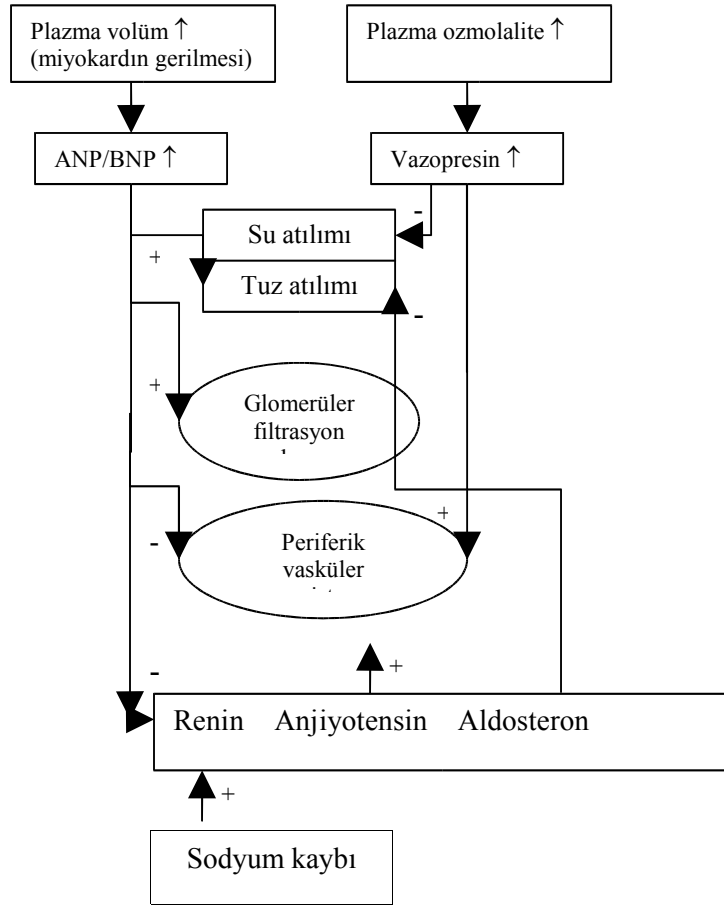
Şekil-1:

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar(3).

### **KALP NP SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ**

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP' ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da natriüretik peptit reseptör-A'nın (NPR-A) devre dışı edilmesi hipertansiyon ve ventrikül hipertrofisine yol açar (16, 17).

RAAS'inde vazopresin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriüzezi arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar (Şekil-2).



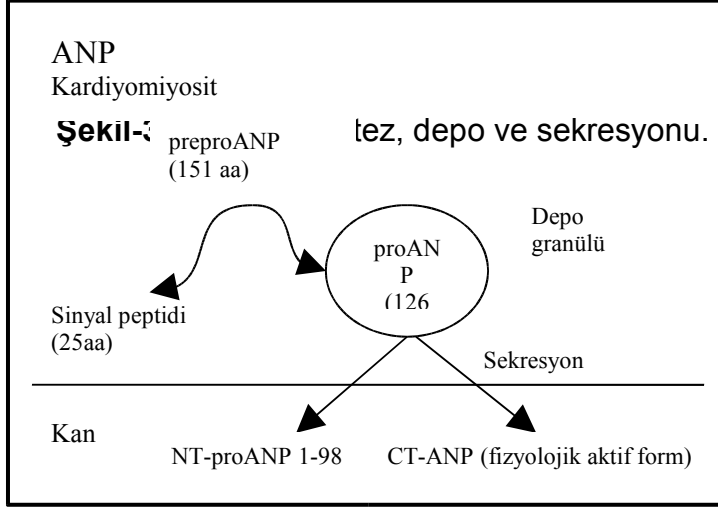
**Şekil-2:** Kardiyak NP' lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri

### NP' LERİN RENAL ETKİLERİ

NP' ler, böbrek üzerinde natriüretik ve diüretik etkilidirler. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi (glomerüler filtrasyon hızı) arttırmaya çalışırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını artırır. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar.

**ANP Salgılanımı :** ANP primer olarak atriyumda sentezlenir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden de sentezlenir (18). Damar içi volüm artışı nedeni atrium duvar geriminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arginin, vazopresin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan

atriopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal-proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığa sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetmezliğinde ANP'nin antiparalel dimeri olan beta-ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir (19).

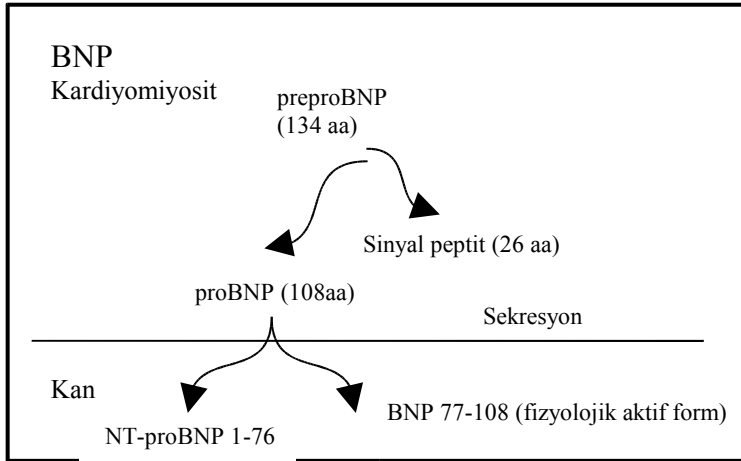


**Şekil-3:**

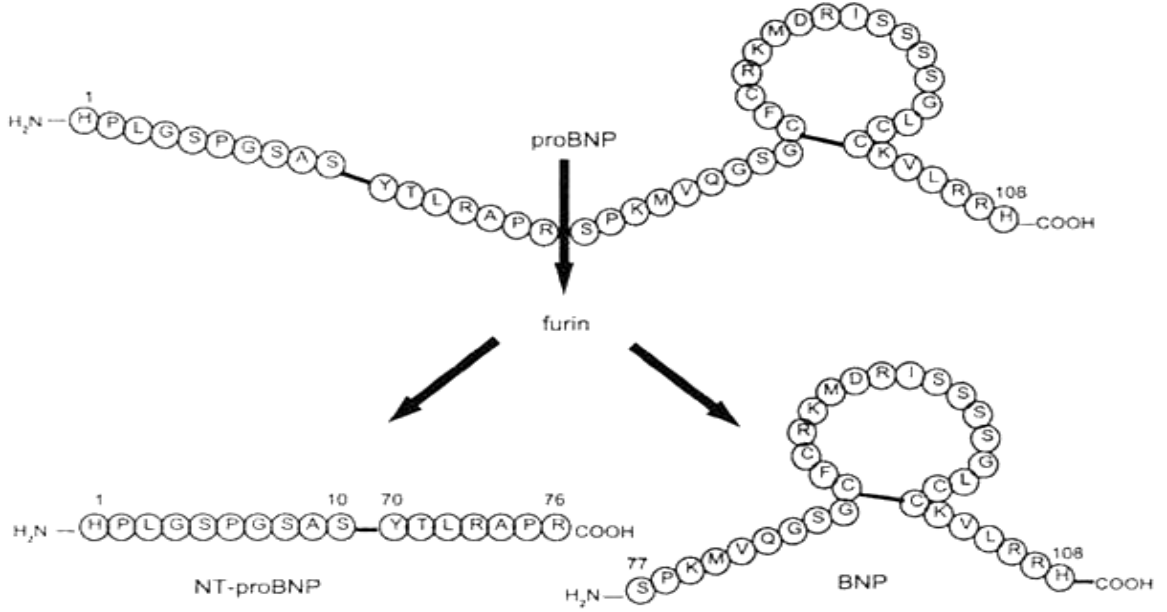
**BNP salgılanımı :** BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. Pro BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (20). Kısacası, Pro BNP, Pro ANP'nin aksine, sekretuar granüller içinde paketlenmez. Pro BNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda Pro BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (15). ProBNP (108 aminoasit), proANP gibi granüllerde depo edilmez (Şekil-3). Bununla beraber akut BNP sentez ve salgılanımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda

yerleşmiştir, ve bir prohormon olan 108 amino asitlik proBNP'yi kodlar (21). ProBNP'nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP'nin kardiyomiyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır (3,21). NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (3). In vitro deneylerde proBNP'nin NT-proBNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır (Şekil-4,5).

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (15, 20).



**Şekil-4:** BNP'nin sentez ve sekresyonu.



**Şekil-5:** proBNP'nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP'ye enzimatik dönüşümü

**CNP :** ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP, damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür. 22 aminoasitten oluşan CNP; plazma, böbrek epiteli ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildedir ve 53 aminoasitlik CNP'den daha etkilidir. CNP'nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında yükselmediği saptanmıştır (3). Fiziksel egzersiz sonrasında KKY ve kontrol hastalarında yükselme saptanmamıştır (3).

**DNP :** Dendroaspis natriüretik peptit (DNP) 38 aminoasitten oluşan en son bulunan natriüretik peptittir. Yeşil Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptitleri ile yapısal benzerlikler gösterir. 17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptit ile ortak, ancak N- ve C-terminal bölgeleri farklı yapıdadır. DNP geni, gerek yılan gerekse memelilerden henüz klonlanmamıştır. Yakın geçmişte, "DNP benzeri peptit" insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir. Ancak insandaki varlığı hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, DNP'nin, ANP ve BNP'ye dönüşen primitif bir kardiyak natriüretik peptit prekürsörü olduğunu ileri sürmektedirler.

**Tablo-III : Natriüretik peptitlerin özellikleri**

	ANP	BNP	NT-proBNP	CNP	DNP
Kromozomdaki yerleşim	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Bilinmiyor
Bileşenleri	Ct-ANP(28 AA) Nt-ANPt(98 AA)	BNP(32 AA)	Nt parçası (1-76) NT-proBNP (1-108)	CNP-22 CNP-53	İnsandaki DNP benzeri peptit
Aktif hormon	Endokrin/parakrin	Endokrin/parakrin	-	Parakrin	Bilinmiyor
Oluşum	ANP'nin bölünmesi ile	BNP'nin bölünmesi ile	Ventriküler miyositlerden salınarak	CNP'nin bölünmesi ile	Bilinmiyor
Yarı ömür	-	20 dak.	120 dak.	-	Bilinmiyor
Klirens Mekanizması	Nötral endopeptidaz Klirens reseptörü NPR-C	Nötral endopeptidaz Klirens reseptörü NPR-C	Renal klirens	Nötral endopeptidaz Klirens reseptörü NPR-C	Bilinmiyor
KKY tanısı için üst sınır	Bilinmiyor	100 pg/ml	<75yaş:125pg/ml >75yaş:450pg/ml	-	-
Doku dağılımı	Kardiyak atriyum ve ventriküller	Kardiyak ventriküller	Kardiyak ventriküller	Beyin, over, uterus, testis, epididimis	Yılan venomu
Nakavt edilen farelerin temel fenotipi	Tuza duyarlı HT	Miyokardiyal fibrosis	Miyokardiyal fibrosis	Cücelik Erken ölüm	Bilinmiyor

### NP Reseptörler ve NP' lerin Kandan Temizlenmesi

Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, NP işlevlerinde aracılık görevi görürler. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) ise NP' lerin ikincil habercisidir. Üç farklı natriüretik peptit reseptörü (NPR-A, B ve C) tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B, guanilat siklaz aktivitesine sahiptir. NPR-A'ya NP' lerin afiniteleri ANP>BNP, NPR-B'ye NP' lerin afiniteleri CNP>ANP şeklindedir. NPR-A, büyük damarların endotelinde, NPR-B ise damar düz kasında en sık bulunur. BNP'ye özgü bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. NPR-C, NP' lerin bilinen fizyolojik etkilerinde görev almaz, NP' lerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi, dolaşımdan temizlenmesinde esansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. ANP'nin NPR-C'ye afinitesi BNP'den daha yüksektir. Bu durum, BNP'nin biyolojik yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar. Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin %95'inden fazlası klirens reseptörleridir. Bağlanan NP' ler, ligand-reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra

enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler.

NP'ler, nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. NP'lerin bu enzime afiniteleri  $CNP > ANP > BNP$  şeklindedir. Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-terminal-proANP 1 saat, N-terminal-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir (3).

NP sistemi, ventrikül işlev yetersizliğinde en yüksek düzeyde aktive olur. Bununla beraber, böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda da kandaki düzeyleri yükselir. NP ve prohormon fragmanlar içerisinde BNP, rutin tanıda en sık kullanılanıdır. BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve MI sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değeri mükemmeldir (3).

## **SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNDA KARDİYAK NATRİÜRETİK SİSTEM**

Kalp yetmezliği, pompalama yetersizliği sonucu azalmış kalp atım hacmi ve sonrasında oluşan venöz konjesyonla seyreden hemodinamik bir bozukluktur. Nörohormonal aktivasyon mevcuttur. Prognoz genellikle kötüdür. Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) nörohormonal hipotez, hastalığın ilerleyişinde sistemik ve lokal salgılanan hormonların önemli rol oynadığını düşündürür. Nöropeptitler, kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik değişimlere karşı oluşan kardiyak, vasküler ve renal uyum mekanizmalarında görev alırlar.

**Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonu (LVD):** NP'ler, kalp yetmezliğinin kompensasyonunu sağlayarak KKY'ni geciktirirler. Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonunda, NP ve NT prohormonlar sıklıkla kanda yüksek düzeylerde bulunurlar. Bu nedenle NP'ler, kalp yetmezliğinde yararlı erken belirteçler olarak kullanılırlar. Erken kalp yetmezliğinde, kalp atım hacminin düşmesi ile sempatik sistem ve RAAS, baroreseptörler aracılığıyla aktive olurlar. Atriyumların gerilmesi ve sol ventrikül basıncının artması sonucu ANP ve BNP salınır. Sempatik aktivasyona rağmen plazma norepinefrin düzeyleri bu evrede referans aralık içinde seyreder. Katekolaminler ise sadece ileri kalp yetmezliğinde artarlar ve tanıda kullanımları,

özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca tedavi edilmemiş, semptomsuz sol ventrikül yetmezliği hastalarında RAAS hormonları, NP'lerin baskılaması sonucu yükselmezler. Bununla beraber, diüretik alan semptomsuz LVD hastalarında tedaviye sekonder yükselme görülür.

**Semptomlu LVD:** Hastalığın ilerlemesiyle NP'ler, sempatik sistemi ve RAAS'ni baskılamakta yetersiz kalırlar. Vazokonstriktör etkiler ön plana geçer ve semptomlar ortaya çıkar. Renal perfüzyon azalır ve NP'lerin böbrek üzerinden oluşturdukları fizyolojik etkiler ortadan kalkar. Su ve tuz tutulumu gerçekleşir. İleri kalp yetmezliğinde, RAAS hormonları ve norepinefrin plazmada yükselir. Bununla beraber, ileri kalp yetmezliğinin klinik tanısı, semptomsuz LVD kadar zor değildir.

**KKY'nde ANP ve BNP Salınımları:** KKY'nde ventrikül yüklenmesinde BNP, atriyum yüklenmesinde ise ANP düzeyi daha fazla yükselir. Kalp yetmezliği hastalarında BNP düzeyleri, ANP düzeylerini aşabilir (Tablo-IV).

**Tablo-IV:** KKY'nde altta yatan nedene göre değişen NP'lerin salınım düzeyleri

Öncelikli yüklenme	Örnek	ANP	BNP
Atriyum	Mitral stenoz	++	+
Ventrikül	Sol ventrikül HOKMP*	+	++
Atriyum+ventrikül	Dilate KMP**	++	++

\*Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati

\*\*Kardiyomiyopati

## **SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU TANISINDA LABORATUVAR YAKLAŞIMI**

KKY'nin esas nedenleri; koroner arter hastalığı ve hipertansiyondur. KKY'nin ortalama prevalansı %1'dir. Prevalans, yaşla beraber artar ve >70 yaş insanlarda %20'ye ulaşır. KKY, yaşlılarda hastaneye başvuruların önemli bir nedenidir. Prognoz kötüdür ve mortalite hastalığın şiddeti ile artış gösterir. Orta dereceli KKY'nde 5 yıllık sağ kalım oranı sadece %50'dir. Zamanında tanı ve uygun tedavi, yaşam kalitesini ve prognozu iyileştirir. ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitörleri tedavisi ile belirgin kalp yetersizliğine ilerleyişin yavaşladığı gösterilmiştir. Bununla beraber, semptomsuz LVD hastalarının büyük çoğunluğu tanı konmadan atlanmakta ve sadece KKY hastalarının küçük bir yüzdesi tedavi edilmektedir (kalp yetmezliğinde

buz dağı olgusu). KKY'nde dispne, anahtar semptomdur. Ancak solunumsal hastalığı bulunan, sedanter yaşayan yaşlı ya da obez hastalarda dispne, nonspesifiktir. Sonuç olarak, kalp yetmezliğinde duyarlı ve özgül bir erken belirteç, klinik açıdan yararlı olacaktır.

### **Rutin Tanıda Kullanılan lm Yöntemleri:**

NP ve NT-prohormon ölümü yapan, ayrışmamış plazma rneklelerinde de çalışılabilen metodlar mevcuttur. Günümüzde bu metodların standardizasyonu gerçekleşmediğinden metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılık görülür.

BNP lm; KKY tanısında ve akut koroner sendromlarda kullanılan prognostik bir belirteçtir. Hasta başı testi olarak kullanılabilmesi, klinik kolaylık sağlar. < 100 pg/ml düzeyindeki BNP, KKY'nde yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Bununla beraber BNP, akut dekompanse KKY'nin kısa süreli tedavisinin etkinliğinin ayarlanmasında kullanılır. Ani kardiyak ölüm tahmininde bağımsız ve güvenilir bir belirteçtir. Normal böbrek fonksiyonu varlığında, NT-proBNP'nin de KKY'nde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak tanısıl, ani kalp ölümünde prediktif ve akut koroner sendromda prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (20).

### **NP' lerin İnvitro Stabilitesi:**

EDTA'lı kanda oda sıcaklığında ANP, stabil değildir. Aprotinin eklenmesi, çok az etki oluşturur. Buna karşılık, NT-proANP EDTA'lı kanda birkaç gün dayanır. BNP ve NT-proBNP, EDTA'lı tam kanda, oda sıcaklığında en az 6 saat, bazı yayınlara göre 2-3 gün stabil kalır(22, 23, 24). Bu nedenle BNP, NT-proANP ve NT-proBNP'nin in vitro stabiliteleri (dayanıklılıkları) rutin klinik kullanım için uygundur.

### **NP lmnde Kan Alma Koşulları:**

Katekolamin ya da RAAS hormonlarının ölümü için kan alımında uyulması gereken kurallar, NP' ler için de geçerlidir. Aynı hastadan alınan ardışık kan rneklelerinde hasta hep aynı pozisyonda olmalıdır (yatar ya da oturur). Kan alımı standart sürede istirahat sonrası alınmalıdır nk ANP egzersiz sonrası yükselir. Çalışmaların çoğunda kan alımı, yatar pozisyonda 10 dakikalık istirahat sonrasında gerçekleştirilmiştir. Gün içi farklılıklar düşünülerek, takip hastalarında kan rnekleleri

günün aynı saatlerinde alınmalıdır. İlaç etkileşimleri yeterince bilinmemektedir. Ancak ACE inhibitörleri KKY'nde nörohormonal aktivasyonu baskılamaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde AMI tanısıyla izlenmekte olup trombolitik tedavi uygulanmış olan, yaşları 42-65 arasında değişen, 46 erkek hasta katıldı. İlk kez MI geçiren hastalar, klinik olarak KY olmayanlar "Killip I" 1. hasta grubunu, S3 gallop veya akciğer 1/2 bazaline kadar ralleri olanlar "Killip II" 2. hasta grubunu oluşturacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Olgularda MI sonrası 24-72 saat içerisinde alınan kan örneklerinin serumları elde edilerek donduruldu. Kontrol grubunu hastanemiz polikliniğine prerop tetkikler için gelmiş olan böbrek, karaciğer, endokrin hastalığı olmayan, tiroid ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan, yaşları 40-65 arasında olan, 21 erkek oluşturdu. Olguların özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulandı.

Hasta grubu oluşturulurken çalışmadan çıkarılma kriterleri: Killip III ve IV grubunda olanlar çalışmaya alınmadı. Bunun dışında karaciğer hastalığı olanlar (serum transaminaz değerleri referans aralığının üst sınırının üç katı değerinin üzerindeki); böbrek hastalığı olanlar (serum kreatinin düzeyi > 2,83 mg/dl) çalışmaya alınmadı. Ayrıca bradikardi (kalp atım hızı < 50 / dakika); 2°-3° AV blok olanlar, daha önceden geçirilmiş MI olanlar da çalışma dışında bırakıldı.

Her olgudan 10 ml açlık kan örneği düz tüpe alındı, santrifuj edilerek serumu ayrıldı, serumda biyokimyasal parametreler çalışıldı. VLDL, LDL Friedewald formülüyle hesaplandı. Gecikmeksizin serum örnekleri -30°C de (NT-proBNP) çalışma işlemine kadar donduruldu. Analizden hemen önce, dondurulmuş örnekler çözüldü ve çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

### **NT-proBNP Tayini :**

Elecsys NT-proBNP (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) kiti ile modüler analitik E170 immünoanaliz cihazında çalışma yapıldı. Döngü-içi ve

döngüler-arası CV değerleri sırasıyla %1.1 ve %5.8 olarak verildi. Çalışma başlamadan önce kitlerin ve serum örneklerinin oda ısısına (+20°C) gelmesi beklendi.

Test prensibi: sandviç prensibinin kullanıldığı ECLIA (Elektrokemiluminesans immunoanaliz) yöntemiyle çalışıldı.

20 µl numune, biotinli poliklonal NT-proBNP özgü antikor ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli bir poliklonal NT-proBNP özgü antikor, tepkimeye girerek bir sandviç kompleksini oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra bu kompleks, biotin ve streptavidinin etkileşimi ile katı faza bağlanır. Toplam inkübasyon süresi 18 dakikadır. Reaksiyon karışımı ölçüm hücrelerine çekilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyinde tutulur. Bağlanmamış maddeler bu şekilde procell ile çıkarılır. Elektroda bir voltaj uygulanması, kemiluminesan emisyonu başlatır ve bu emisyon bir fotomultiplier ile ölçülür. Sonuçlar alete özgü iki nokta kalibrasyonu ile oluşturulan kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu ile belirlenen master eğrisi ile elde edilir.

Hastalarda AMI sonrası 3. gün ve 5. aylarda HP Somos 1000 (Hewlett-Packard Company, Massachusetts, USA) cihazında bakılan ekokardiyografik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerleri aynı kardiyoloji uzmanı hekim tarafından prospektif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalar student's t ve Mann whitney u testi ile yapıldı. Korelasyon analizinde Pearson yöntemi uygulandı,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

1. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, BMI, total kolesterol, trigliserid, HDL ve VLDL ortalamaları (Tablo-V) bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda LDL ortalaması, kontrol grubundan göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Hasta grubunda NT-pro-BNP ortalaması ile kontrol grubu ortalaması arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ).
2. Hasta grupları arasında yaş, BMI, trigliserit, HDL, VLDL, SAB, DAB, KAH, 4.gün EF değerleri ortalamaları (Tablo-VI) bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Hasta grubu I'de kolesterol ortalaması, hasta grubu II'den ileri derecede anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yine hasta grubu I'de LDL ortalaması, hasta grubu II'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NT-pro-BNP düzeyleri açısından iki hasta grubu değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek fark bulunmamış olmasına rağmen Killip-I hasta grubunda bulunan ortalama değerler Killip-II'dekinin üzerindedir ( $p>0.05$ ). 5.ay EF değerlerinin ortalamaları bakımından iki hasta grubu arasında sınırda anlamlı bir farklılık kabul edilebilir ( $p=0.052$ ). Killip II hasta grubunda 3. gün EF değerleri, aynı hasta grubuna ait 5. ay EF değerlerine doğru düşüş göstermiştir, aradaki fark anlamlıdır ( $p<0.05$ ).
3. Hasta grubunda 3.gün EF değerleri ile yaş, BMI, Kilo, Boy, total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL, SAB, DAB, KAH ve NT-pro-BNP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda 5.ay EF değerleri ile yaş, BMI, Kilo, Boy, T.kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL, SAB, DAB, KAH ve NT-pro-BNP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda 4.gün –5.ay EF fark değerleri ile yaş, BMI, Kilo, Boy, T. kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL, HDL, SAB, DAB, KAH ve NT-pro-BNP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

4. Hasta bilgileri ve taşıdıkları risk durumları Tablo-VII'de verilmiştir. MI lokalizasyonuna göre hasta grupları oluşturulduğunda (Tablo-VIII) anterior MI grubunun (n=24) NT-pro-BNP değerlerinin ortalaması, inferior MI grubuna (n=22) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ailede koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü olan (n=10) ve olmayan (n=36) iki grup hasta arasında (Tablo-IX) NT-pro-BNP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). HT öyküsü olan hastalar (n=10) ve olmayan hastalar arasında (Tablo-X) yine NT-pro-BNP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

	Kontrol grubu (n=21)		Çalışma grubu (n=46)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
YAŞ	51,55	8,24	52,85	7,88	,546
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,24	2,86	26,68	3,62	,120
T-KOL (mg/dl)	182,55	29,58	201,48	42,60	,076
TRI (mg/dl)	139,60	46,15	151,50	98,02	,206
HDL (mg/dl)	48,20	8,96	49,30	12,25	,718
LDL (mg/dl)	<b>104,15</b>	<b>29,75</b>	<b>126,15</b>	<b>28,68</b>	,006**
VLDL (mg/dl)	30,35	9,20	31,50	19,87	,303
NT-proBNP (pg/ml)	<b>100,76</b>	<b>154,84</b>	<b>1191,94</b>	<b>1029,55</b>	,000***

**Tablo-V:** Tüm olguların yaş, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal veriler açısından kıyaslanmaları.

	Killip –I hasta grubu (n=24)		Killip-II hasta grubu (n=22)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
YAŞ	54,78	7,46	51,61	8,02	,186
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,81	3,46	26,60	3,79	,855
T-KOL (mg/dl)	<b>226,89</b>	<b>38,51</b>	<b>185,14</b>	<b>37,19</b>	,001***
TRI (mg/dl)	170,33	74,76	139,39	110,03	,301
HDL (mg/dl)	52,22	13,05	47,43	11,56	,199
LDL (mg/dl)	<b>138,94</b>	<b>29,19</b>	<b>117,93</b>	<b>25,61</b>	,014*
VLDL (mg/dl)	34,94	14,89	29,29	22,49	,352
NT-proBNP (pg/ml)	1298,27	1039,38	1123,58	1036,37	,580

SAB (mmHg)	137,50	24,81	144,18	26,55	,398
DAB (mmHg)	84,72	16,04	88,25	12,98	,417
KAH (%)	84,56	23,68	76,00	13,71	,127
LVEF-3.gün (%)	56,61	8,06	58,39	8,97	,498
LVEF-5.ay (%)	58,22	5,82	52,61	10,96	,052

**Tablo-VI:** İki hasta grubunun yaş, antropometrik ölçümler, klinik ve biyokimyasal veriler açısından kıyaslanmaları.

	N	%
<b>LOKALİZASYON</b>		
Anterior	24	52,2
Inferior	22	47,8
<b>HT</b>		
Yok	36	78,3
Var	10	21,7
<b>DM</b>		
Yok	40	87,0
Var	6	13,0
<b>SİGARA</b>		
İçmiyor	9	19,6
İçiyor	37	80,4
<b>AİLEDE KAH ÖYKÜSÜ</b>		
Yok	36	78,3
Var	10	21,7
<b>YATIŞ KOMPLİKASYONU</b>		
AV TAM BLOK	1	1,5
VF	4	6,1
VF+VT	1	1,5
VT	3	4,5
<b>KLİNİK REPERFÜZYON</b>		
Yok	5	10,9
Var	41	89,1

**Tablo-VII:** Risk faktörleri ve diğer hasta bilgileri açısından dağılım.

NT-proBNP	Ortalama	SD	P
Anterior (n=24)	1436,05	1082,97	
Inferior (n=22)	925,62	918,94	0,039*

**Tablo-VIII:** Hastalar enfarktüs lokalizasyonuna göre gruplandırıldığında, serum NT-pro-BNP değerlerinin kıyaslanması.

NT-proBNP	Ortalama	SD	P
KAH yok (n=36)	1168,55	1015,92	
KAH var (n=10)	1276,11	1129,64	0,824

**Tablo-IX:** Hastaların ailesinde koroner arter hastalığı (KAH) varlığına göre gruplandırıldığında, serum NT-proBNP değerlerinin kıyaslanması.

<b>NT-proBNP</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>
HT yok (n=36)	1178,20	1096,83	
HT var (n=10)	1241,38	786,06	0,520

**Tablo-X:** Hastalar hipertansiyon (HT) varlığına göre gruplandırıldığında, serum NT-proBNP değerlerinin kıyaslanması.

## TARTIŞMA

B tipi natriüretik peptidler artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon BNP ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-proBNP olarak ayrılmaktadırlar.

Ventriküler duvar stresi odacık çapı ve transmural basınçla doğru, duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Bu yüzden transmural infarktüstten sonraki yeniden yapılanmada sol ventrikülden gerek çap gerekse basınç artışı veya iskemik hasarı takip eden değişimler, miyokard infarktüsünde görülen yüksek natriüretik peptid düzeylerinden sorumlu tutulmaktadır. Ek olarak ventrikül relaksasyonunun bozulması ve takiben non-sistolik ventriküler disfonksiyonu miyokard iskemisinde en erken değişimlerden biridir.

Bu fizyopatolojik değişiklikler ve anstabil anginalı hastalarda mortalite ile yakın ilişkileri olması nedeni ile B tipi natriüretik peptidlerin nekroz olmaksızın dahi miyokard iskemisinde yükselebileceği hipotezini doğrulamaktadır.

Miyokard infarktüsünün deneysel modellerinde BNP gen transkripsiyonunun gerek infarkt alanında gerekse çevresindeki sağlıklı miyokard dokusunda arttığı gösterilmiştir (25). Hipoksinin bizzat BNP salınımını tetiklediği de bilinmektedir (26). Nükleer spect imaging ile gösterildiği üzere koroner hastalığı olan kişilerde egzersiz sonrası iskemik alanla orantılı biçimde BNP artışı olduğu gösterilmiştir (26). Koroner anjiyoplastide BNP'nin geçici yükseldiği bildirilmektedir (27). Bu bulgular (NT-pro) BNP'nin normal ventriküler sistolik fonksiyonu olan anstabil anginalı hastalarda mortalite ile olan yakın ilişkisine dikkat çekmektedir.

Akut miyokard infarktüsünde özellikle ST yüksekliği olanlarda riskli miyokard alanı ve infarktüs yaygınlığına olası işaretle kardiyak natriüretik peptid yüksekliğine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda yüksek B tipi natriüretik peptidlerinin LVEF dahil diğer prognostik belirteçlerden bağımsız olarak mortalite veya kalp yetmezliği olasılığına işaret ettiği bildirilmektedir (27,28, 29, 30, 31).

Öte yandan B tipi natriüretik peptid konsantrasyonlarının yaş, kadın cinsiyet, renal yetmezlik, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği kliniğinin varlığı, koroner arter hastalığı gibi durumlarla ilişkili olduğu bilinmekle birlikte mortalite ile ilişkilerinin yine bu klinik risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (32, 33).

NT-proBNP'nin ölüm ve kalp yetmezliği riski daha fazla olan sistolik yetmezlik veya kalp yetmezliği bulguları göstermeyen kişilerde, kardiyak troponinlere yardımcı katkısıyla bu hastaların belirlenmesindeki rolüne dikkat çekilmektedir (34, 35).

Bu bulguların yönlendirmesiyle günümüzde akut koroner sendromda B tipi natriüretik peptidlerin prognostik değeri, ST yükseklığı içermeyenler ve hatta miyokard nekrozu olmayan kişilere kadar geniş bir kapsamda değerlendirilmektedir.

de Lemos ve ark. iskemi belirtilerinin saptanmasını takip eden ilk günlerde yapılacak B tipi natriüretik peptid ölçümlerinin akut koroner sendromu risk stratifikasyonunda belirleyici bilgi sağladığına dikkat çekmektedirler (36). Gill D ve ark. (37) MI'lı hastalarda NT-proBNP düzeyleri artışının, diğer natriüretik peptidlerden daha mutlak ve orantısız olduğunu bildirmektedirler. Qm ve ark. 77 yaş öncesi MI hastalarının takibinde sağ kalanların daha düşük düzeyde NT-proBNP düzeylerine sahip olduğuna işaret etmekte fakat daha ileri yaşlarda bu kardiyak hormonun yaş ile artması nedeni benzer bir ilişkiye rastlamadıklarını bildirmektedirler (38). Benzer şekilde Luchner A ve ark. MI'lı hastalarda artmış NT-proBNP ve IL-6 düzeylerine dikkat çekmekte ejeksiyon fraksiyonu ile ilişki gösterdiğinden NT-proBNP'nin sol ventrikül yetmezliğinde daha faydalı bir biyokimyasal belirteç olduğunu bildirmektedirler (39).

Bay M ve ark. normal ve azalmış sol ventriküle ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda diyagnostik tarama amaçlı yaptıkları çalışmada, düşük LVEF bulunan hastaların tümünde yüksek NT-proBNP düzeyleri saptamışlardır. Bununla beraber orta düzeyde kalp yetmezliğinde anjiyografik EF değeri ile NT-proBNP düzeyleri arasında kuvvetli bir korelasyonun olmadığını bildirmektedirler (40).

Nilsson JC ve ark. (26) ise transmural MI'lı hastalarda 1 yıllık takipte NT-proBNP bazal düzeyi 975 pg/mL sınır değer alındığında bu değer üstünün sol

ventrikül dilatasyonu gelişimini %89 sensitivite ve %68 spesifite ile bildirdiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda benzer şekilde akut miyokard infarktüsülü hastalarda serum NT-proBNP düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Fakat Killip I ve Killip II alt grupları arasında gerek NT-proBNP gerekse 3. gün LVEF değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu, infarktüs dışı bölgelerin adrenerjik boşalımını nedeni kompensasyonel hiperkinezileri ile açıklanabilir. Daha yüksek yaş ortalamasına sahip Killip I alt grubunda ortalama NT-proBNP düzeyi yüksekliği, bu kardiyak hormonun yorumlanmasında yaş faktörünün akılda tutulması gerektiğini göstermektedir (41, 42). Ayrıca iskemik hadise öncesi bu hastalardaki serum NT-proBNP düzeylerinin bilinmemesi de yorumlamada diğer bir sınırlayıcı faktördür. Bununla beraber NT-proBNP için 250 pg/ml cut-off değer (43) olarak alındığında Killip I alt grubunun %76, Killip II alt grubunun %92, total AMI grubunun %86'sında NT-proBNP düzeyi cut-off değerinin üzerinde bulunmuştur. Killip I alt grubunda 5. ay LVEF değerleri cut-off değerinin üzerinde olmakla beraber, 3. gün LVEF değerlerinden düşük olması, sol ventrikül disfonksiyonuna işaret eder. Campbell ve ark. (44) MI sonrası normal sistolik fonksiyona sahip (LVEF=%45) hastaların % 87'sinde artmış NT-proBNP düzeylerini saptayarak kardiyak disfonksiyonda NT-proBNP'nin sistolik disfonksiyondan bağımsız duyarlı bir gösterge olduğunu göstermişlerdir. NT-proBNP düzeyleri ve LVEF değerleri açısından Killip I ve Killip II alt gruplarında anlamlı bir ilişki bulunmamakla beraber Killip II alt grubunda 5. ay LVEF ve NT-proBNP değerleri arasındaki ilişki daha iyiydi.

MI hastaları, infarkt alanı açısından gruplandırıldığında anterior MI grubunun ortalama serum NT-proBNP düzeyi inferior MI grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum anterior MI grubunda daha yüksek miyokard hasarı ve ventriküler duvar stresine işaret etmektedir. Qrn ve ark. (38)'nin 1 yıllık yaşam süresi olan ve kaybedilenlerde yaptıkları çalışmada kaybedilen anterior MI grubunda, 1 yıllık yaşam süresi olan ve farklı MI lokalizasyonlarına sahip hastalara kıyasla NT-proBNP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; 1 yıllık yaşam süresi olan grupta MI lokalizasyonunun NT-proBNP düzeyini etkilemediği saptanmıştır.

Akut koroner sendrom (AKS)'lu hastalarda subakut evrede yapılan NT-proBNP ölçümünün mortalite üzerindeki prognostik değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Omland ve ark. (45) non–ST elevasyonu bulunan AKS'lu hastalarda erken ölenlerin yaşıyanlara oranla daha yüksek NT-proBNP'ye sahip olduklarını, kalp yetmezliği açısından klinik bulgusu olmayan hastalarda daha uzun dönem mortalitede NT-proBNP'nin Killip sınıflaması, yaş, LVEF'den bağımsız olarak prediktif değer taşıdığını ilk defa saptamışlardır (22). Semptomların yerleşmesinden itibaren 10 saat içinde nöropeptidlerin erken ölçümüne ilişkin bu çalışmalar NT-proBNP'nin mortalite üzerinde bağımsız prediktif değer taşıdığını gösterir.

Esas salınım yeri ventriküler miyokard olmakla beraber hafif-orta düzeyde NT-proBNP yüksekliğ sol ventrikül sistolik disfonksiyonu için spesifik olmadığından kardiyak anomaliler açısından geniş kapsamlı duyarlı bir belirteç olarak kabul edilmelidir (46, 18). Uygun klinik tabloda, doğru yorumlandığında NT-proBNP ölçümü çok yararlı tanısal bilgi sağlayabilecektir.

Bu biyomarker ile ilişkili spesifik tedavi stratejileri açısından henüz yeterli bilgi olmamakla birlikte NT-proBNP mutlak global risk değerlendirmesinde yardım sağlarığı ve klinik karar vermede bilgilendirmeye devam edeceği görülmektedir.

## ÖZET

Myokard enfarktüsü sonrasında serunda NT-proBNP, lipid düzeyleri ve sol ventrikül EF değerlerini ve kalp yetmezliği prognozuyla arasındaki ilişkiyi inceledik. 46 erkek hasta klinik durumlarına göre Killip I (n=24) ve Killip II (n=22) olarak ikiye ayrıldı. Yirmibir sağlıklı birey kontrol grubumuzu oluşturdu. Belirtiler başladıktan sonra 24-72 saat içerisinde alınan örneklerde NT-proBNP ve lipid düzeyleri bakıldı. Eş zamanlı olarak LVEF değerleri belirlendi. NT-proBNP düzeyleri chemiluminescent immunoassay yöntemi (Roche Diagnostic, Germany) kullanılarak çalışıldı. Çalışmamızda, kardiyak hasar belirteci olan NTproBNP, akut myokard hasarı olan hastalarda kontrollerle kıyaslandığında anlamlı yüksek bulundu. Klinik kalp yetersizliği açısından Killip I ve II grubundan hastalar kıyaslandığında myokard infarktüsünün ilk günlerinde hesaplanan EF değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. NT-proBNP, anterior myokard infarktüslerinde inferior myokard infarktüslü hastalarla kıyaslandığında, literatürle uyumlu olarak, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

## **SUMMARY**

We examined the correlation between serum NT-proBNP, lipid levels, and left ventricular ejection fractions (LVEF) in post-myocardial infarction and their relationship to prognosis of heart failure. Forty-six male patients were classified according to clinical presentation, as Killip I (n=24) and Killip II (n=22). Twenty-one healthy subjects made up our control group. Samples were taken in 24-72 hours, after the symptom onset, for determination of serum NT-proBNP and lipid levels. LVEF were carried out simultaneously. NT-proBNP levels were measured by chemiluminescent immunoassay method (Roche Diagnostic, Germany). In our study, NT-proBNP, a marker of myocardial injury, has been measured significantly higher in acute myocardial infarction patients compared with controls. There was no significant difference between patients with Killip I and Killip II clinical presentation in terms of EF calculated during the first days of myocardial infarction and of BNP levels. NT-proBNP has been found to be higher in anterior myocardial infarction patients compared with inferior myocardial infarction patients in accordance with literature.

## KAYNAKLAR

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2003.
2. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-588.
3. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
4. Doç. Dr. Hasan Gök. İskemik Kalp Hastalıkları. *Klinik Kardiyoloji* 1996: 97-171.
5. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 4:S29-36.
6. Ekmekçi H, Balcı Ö. Konjestif kalp yetersizliği ve B-tipi natriüretik peptid. *Sendrom* 2002; 48-53
7. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
8. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, Garbers DL, Beuve A. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995; 378: 65-68
9. Saito Y, Nakao K, Arai H, Nishimura K, Okumura K, Obata K, Takemura K, Fujiwara H, Sugawara A, Yamada T, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83:298-305.
10. Wei CM, Kao PC, Lin JT, Heublein DM, Schaff HV, Burnett JC Jr. Circulating beta-atrial natriuretic factor in congestive heart failure in humans. *Circulation* 1993; 88: 1016-20.
11. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 287-296.

12. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6:257-260.
13. Puschendorf B, Mair J. Cardiac diseases. In *Clinical Lab. Diag. – Use and assesment of clinical laboratory results*, Thomas L (ed.), TH Books, Frankfurt, Germany, 1998:101-119.
14. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, Ford I, McMurray JJ, Dargie HJ. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997; 78: 594-597.
15. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
16. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
17. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
18. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
19. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
20. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
21. Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: Suppl 1: S-46-51.

22. Omland T, Persson A, O'Brien R, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913.
23. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, Hall C, McCabe CH, Braunwald E. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1988-1995.
24. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction- comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP). *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 159-163.
25. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:1559-64.
26. Toth M, Vuorinen KH, Volteeahu O, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol*. 1994;266:H1572-80.
27. 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.
28. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1921-9.
29. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;35:1014-21.
30. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart*. 1999;81:114-20.

31. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2786-92.
32. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:291-8.
33. James S, Armstrong P, Califf R, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with acute coronary syndrome: prospective verification in GUSTO\_IV trial. *Am J Med*. 2003;115:178-84.
34. Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST elevation MI: BNP and prognosis in TACTICS –TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1264-1272.
35. James SK, Wallentin L, Armstrong PW, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary disease – a GUSTO substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
36. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
37. Gill D, Seidler T, Troughton RW, Yandle TG, Frampton CM, Richards M, Lainchbury JG, Nicholls G. The vigorous response in plasma NT-BNP to acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Sep 15.
38. Ørn S, Manhenke C, Squire I, Kristianson K, Aarsland T, Dickstein K. N-brain natriuretic peptide levels in elderly patients during long-term follow-up following complicated myocardial infarction; an OPTIMAL substudy. *ESC Vienna 2003; Europe Heart J:24:Abstract P2330*.
39. Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, Riegger G, Holmer S. Superiority of N-terminal pro-brain natriuretic peptide over interleukin-6 as marker of left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *ESC Vienna 2003; Europ Heart J:24:Abstract P441*.

40. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, Trawinski J, Bosegaard S, Aldershville J. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*. 2003;89(2):150-154.
41. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobson SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-82.
42. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem* 2003;49:Suppl:A37-8.
43. Triepels RH, Busscher S, van der Burgh PH, Vermes I. N-terminal proBNP as screening test for early stage heart failure. *Clin Chem* 2003;49:6;Suppl:A37-8.
44. Campbell DJ, Mitchelhill KI, Schlicht SM, Booth RJ. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a novel approach to diagnosis of cardiac dysfunction. *J Card Fail* 2000 June; 6(2):130-9.
45. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, Braunwald E. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 89: 463-5.
46. Omland T. N-terminal pro-BNP: Marker of systolic dysfunction or nonspecific indicator of cardiac disease. *Heart Drug* 2003;3:122-124.
47. Gustafson F, Badskjar J, Hansen FS, Poulsen AH, Hildebrandt p. Value of N-terminal pro-BNP in the diagnosis of left ventricular dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-146.