

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ ETRFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA BÖLÜMÜ

ŞEF: UZM. DR. NEZAKET EREN

**AKUT KORONER SENDROMDA  
PRO-BNP DÜZEYİNİN; EKOKARDİYOĞRAFIYLA  
PREDİKTE EDİLEN İNFARKT ALANI İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

**İsmail SAĞLAM**

**İSTANBUL 2006**

## ÖNSÖZ

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanlık Programı' nda geçirdiğim asistanlık eğitimim süresince en büyük destek ve yakınlığı gördüğüm hocam, Biyokimya Kliniği Şefi Uzm. Dr. Nezaket EREN başta olmak üzere; eğitimime büyük katkı sağlayan değerli uzmanlarım Şef Yrd. Uzm. Fatma TURGAY, Başasistan Dr. Şebnem CİĞERLİ, Uzm. Dr. Nihal YÜCEL, Uzm. Dr. Berna ASLAN Koroner Yoğun Bakım Ünitesindeki araştırmalarım esnasında çok büyük yardımlarını gördüğüm Kardiyoloji Uzmanı Dr. Erkan ÖZTEKİN' e; desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Gülden SAĞLAM' a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	sayfa
ÖNSÖZ .....	1
KISALTMALAR.....	3
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
II. GENEL BİLGİLER.....	6
II.I.AKUT KORONER SENDROMLAR.....	6
II.I.A. TANIMLAMA.....	6
II.I.B. PATOGENEZ.....	7
II.I.C. AKUT KORONER SENDROM TİPLERİ.....	9
II.I.D. MYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ.....	11
i.MYOGLOBİN.....	12
ii.KREATİN KİNAZ.....	12
iii.KARDİYAK TROPONİNLER .....	13
II.I.E. RİSK DEĞERLENDİRMESİ.....	18
II.II. NATRİÜRETİK PEPTİDLER.....	25
II.II.A. KARDİYAK NATRİÜRETİK PEPTİD SİSTEMİNİN FİZYOLOJİSİ.....	26
II.II.B. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN RENAL ETKİLERİ.....	27
II.II.C. ANP SEKRESYONU.....	28
II.II.D. BNP SEKRESYONU.....	28
II.II.E. CNP SEKRESYONU.....	30
II.II.F. DNP SEKRESYONU.....	30
II.II.G. NP RESEPTÖRLER VE NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN KANDAN TEMİZLENMESİ.....	32
II.II.H. SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNDA KARDİYAK NATRİÜRETİK SİSTEM.....	32
II.II.I. SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU TANISINDA LABORATUVAR YAKLAŞIM.....	34
II.III. EKOKARDİYOĞRAFİ.....	35
III.GEREÇLER ve YÖNTEM.....	37
III.I. GEREÇLER.....	37
III.II. YÖNTEM.....	38
IV.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE BULGULAR.....	42
IV.I. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	42
IV.II. BULGULAR.....	42
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	53
VI. ÖZET.....	59
VII. KAYNAKLAR.....	61

## KISALTMALAR

<b>Ab:</b>	Antikor
<b>ACC/AHA:</b>	American College of Cardiology / American Heart Association
<b>ACTH:</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>AKS:</b>	Akut Koroner Sendrom
<b>ALP:</b>	Alkalen fosfataz
<b>AMI:</b>	Akut Myokard İnfarktüsü
<b>ANP:</b>	Atrial Natriüretik Peptid
<b>ark:</b>	arkadaşları
<b>BNP:</b>	Beyin(B-tip) Natriüretik Peptid
<b>CCS:</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CK:</b>	Kreatin Kinaz
<b>CNP:</b>	C-tip Natriüretik Peptid
<b>DHSİ:</b>	Duvar Hareket Skor İndeksi
<b>DNP:</b>	Dendroaspis (D-tip) Natriüretik Peptid
<b>ESC/ACC:</b>	European Society of Cardiology / American College of Cardiology
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>hsCRP:</b>	Yüksek Sensitiviteli C-reaktif Protein
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>IVUS:</b>	İntravasküler Ultrason
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KKY:</b>	Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KYBU:</b>	Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
<b>LBBB:</b>	Left bundle branch block
<b>LVEF:</b>	Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>NACB:</b>	The National Academy of Clinical Biochemistry
<b>NSTEMI:</b>	ST Elevasyonsuz Akut Myokard İnfarktüsü
<b>NP:</b>	Natriüretik Peptid
<b>NT-proBNP:</b>	BNP' nin öncü hormonunun (proBNP) N-Terminal fragmanı
<b>NYHA:</b>	New York Heart Association
<b>RAAS:</b>	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>SAP:</b>	Stabil Angina Pektoris
<b>STEMI:</b>	ST Elevasyonlu Akut Myokard İnfarktüsü
<b>RBBB:</b>	Right bundle branch block
<b>USAP:</b>	Unstabil Angina Pektoris
<b>vWF:</b>	von Willebrand Faktör

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği (KY), ileri yaşta önemli bir sağlık problemidir. Gelişmiş ülkelerde hastaneye yatışın ana nedenlerinden biridir. (1) Etiyolojisinde en sık koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon (HT) bulunmaktadır. 70 yaş üzeri kişilerde kalp yetmezliği prevalansı % 10-15' dir 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) Bir 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)

Akut koroner sendrom (AKS), akut myokard iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve klinik bulgularla karakterize durumdur. AKS, koroner damarda aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulması sonucu ortaya çıkar. (4) Plak üzerinde oluşan pıhtı çeşitli derecelerde koroner spazm da tabloya eşlik edebilir. (5) Bu değişiklikler sonucunda klinikte ST elevasyonlu akut myokard infarktüsü (STEMI), ST elevasyonsuz akut myokard infarktüsü (NSTEMI) veya kararsız angina pectoris (Unstable Angina Pectoris, USAP) tablosu ortaya çıkabilir. (6)

Kardiyak iskemi BNP ve NT-proBNP' nin salınımı için önemli bir tetikleyicidir. BNP ve onun öncü hormonunun N-terminal fragmanı (NT-proBNP), AKS' li hastalarda risk değerlendirmesi için önemli biyokimyasal belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır. (7-8)

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 tarafında 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 markır olarak tanımlanmaktadırlar. (9-10-11)

Serum NT-proBNP seviyelerinin hem sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde miyokardial hasarı olup olmadığını göstererek AKS' nin teşhisine olanak sağlayabileceği, hem de AKS geçirmiş olan olguların kısa ve uzun vadeli prognozlarında yol gösterici olabileceği bildirilmektedir. (7-8) Ancak bu konuda çok yeterli çalışma olmadığı için bizde "Akut Koroner Sendromlarda "NT-proBNP Düzeyinin; Ekokardiyografiyle Tespit Edilen İnfarkt Alanı ile İlişkisi" ni araştırmayı amaçladık.

## II. GENEL BİLGİLER

### II.I AKUT KORONER SENDROMLAR

Bugün, gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan ölüm nedeni; koroner arter hastalığı (KAH)'dır. KAH olanlar, hastaneye en sık AKS ile başvururlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.300.000 kişi NSTEMI veya USAP tanısı ile, 350.000 kişi de STEMI tanısı ile hastanelere yatırılmaktadır. (12)

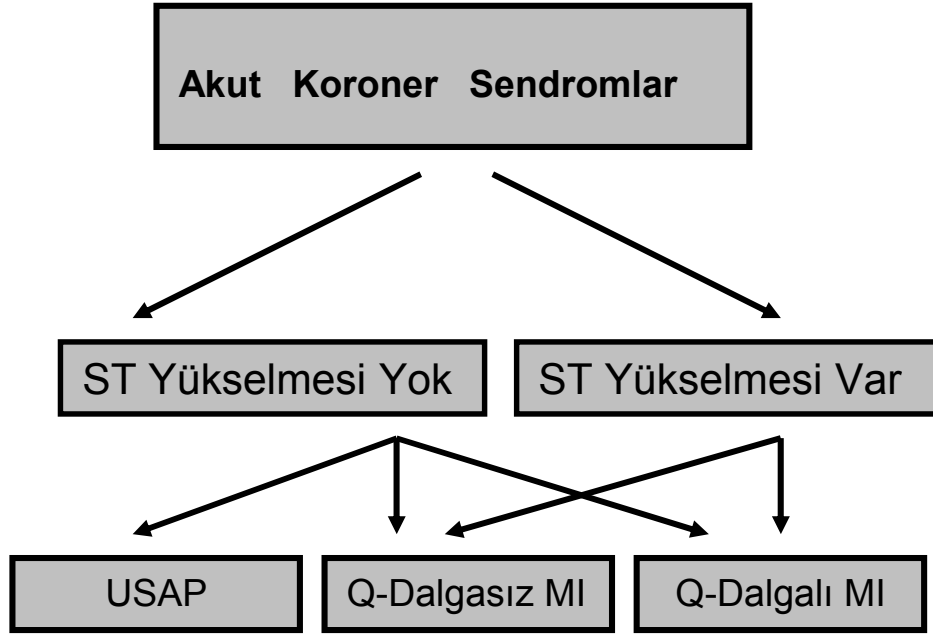
#### II.I.A. TANIMLAMA

Akut myokard iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümü akut koroner sendrom olarak adlandırılır. Günümüzde akut koroner sendromlar deyimini kararsız angina (unstable angina), Q dalgalı myokard infarktüsü (ST elevasyonlu) ve Q dalgasız myokard infarktüsünü (Non-ST elevasyonlu) içine almaktadır. (13)

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

Kararsız angina pektoris, ilaçlarla kontrol etmenin zor olduğu istirahat veya minimal egzersizde oluşan, alışılmış angina semptomlarından daha uzamış, çok sık ve ciddi iskemik göğüs ağrısı tipi olarak tarif edilir. Q dalgasız MI, kararsız angina benzer. Farklı olarak, EKG' de yeni Q dalgaları olmaksızın, kardiyak enzim konsantrasyonunda yükselme gözlenir.

AKS'lerin sınıflandırılması şekil 1'de gösterilmiştir. İskemik şikayetleri olan hastaların EKG'lerinde ST segment elevasyonu olabilir veya olmayabilir. ST segment elevasyonu olan hastaların büyük bir çoğunluğunda Q dalgalı MI, daha azında ise Q dalgasız MI gelişir. ST segment elevasyonu olmayan hastalarda USAP veya NSTEMI olabilir. Bu iki durumun ayrımı ancak kardiyak enzimlerle yapılabilir. Kardiyak enzimlerde yükselme oluyorsa NSTEMI, yükselme olmuyorsa USAP' tır. NSTEMI olan hastaların büyük bir kısmında , Q dalgası gelişmez ve hastalar Q dalgasız myokard infarktüsü olarak takip edilir, ancak NSTEMI' lı hastaların çok azında Q dalgalı myokard infarktüsü gelişebilir. (14)



**Şekil 1. Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması. (17)**

### II.I.B. PATOGENEZ

AKS' lerin etyopatogenezi ile ilgili bilgiler son yıllarda çok artmıştır. (15-16) Anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalarda AKS oluşumunda ortak mekanizma olarak; aterosklerotik plağın yırtılmasının rol oynadığı görülmüştür. Aslında aterosklerotik damar hastalığı, risk faktörlerinin de katkısı ile çocukluk yıllarından itibaren yavaş yavaş gelişir ve uzun yıllar semptom vermeden sinsi ilerler. Semptomların ortaya çıkması aterosklerotik plağın çok büyüüp lümeninde kan akımını engellemesi halinde olur ki; bu durum, klinikte stabil angina pectoris (SAP) olarak isimlendirilir. Ya da plak yırtılması ve üzerine farklı derecede trombus oluşumu ile AKS' ler oluşur. Bu hastalarda trombusun lümeni tıka derecesine göre, klinik bulgular kararsız anginadan MI' a kadar ilerleyebilir. Yırtılan plağın içeriği, yırtığın miktarı, o esnadaki lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve yapılan tedaviler, hastada gelişen trombusun damarı tam tıkaıyıp tıkamaması gibi birçok parametre kliniğin ne derecede ciddi olacağını belirler. Gerek kararsız angina, gerek NSTEMI' da myokardın ihtiyaç duyduğu oksijen miktarı ile sağlanan 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 oluşumuyla

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 trombüs oluşur ve AKS meydana gelir. Trombüs ST elevasyonsuz MI ve kararsız anginada trombositlerden, ST elevasyonlu MI’da ise fibrinden zengindir.

AKS patogenezi kompleks bir olaydır. Myokard iskemisinin en önemli mekanizması, aterosklerotik plak yırtılması sonucu oluşan plak üstüne gelişen trombüs ve eşlik eden vazokonstriksiyon nedeni ile myokardiyal oksijen sunumunda azalma olmasıdır. (17-18) Plak rüptürü sonucu gelişen trombüs, koroner arterde total oklüzyon yaptığıında, EKG’ de ST elevasyonları oluşur ve etkilenen ventrikül duvarının tamamına yakını nekroz sahası içinde kalır. Bu durum transmural veya sıklıkla ifade edildiği şekliyle STEMI olarak anılır.

Trombüsün daha az tıkaçıcı veya trombüs içindeki fibrin yapısının daha az ve trombositlerin hakim olduğu durumlarda, klinik olarak USAP veya NSTEMI gelişir. EKG’de tipik olarak ST depresyonları veya T dalga negatiflikleri saptanır. Aktive olmuş trombositlerden salınan tromboxan A<sub>2</sub>, serotonin gibi mediyatörler, bir yandan geçici vazospazmlar yaparak koroner oklüzyona katkıda 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 angina pectoris olarak tanımlanır. Q dalgasız infarktüste ise, tıkaçıcı hadise daha uzun süreli ve daha şiddetlidir. Nekrozun klinik ve biyokimyasal bulguları tespit 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 kollaterel dolaşımında rolü vardır. Patolojik olarak nekrozun varlığı ve yaygınlığı ile AKS’ lerin mortalitesi arasında yakın ilişki mevcuttur. Nekroz görülmeyen kararsız angina pectoris ve sınırlı nekrozun görüldüğü Q dalgasız MI’ da bu değer % 6-15 arasında bildirilmektedir.

Oklüzyonun yaygınlığı ve süresine, kollateral damarların mevcudiyetine, perfüze olan myokard alanına göre AKS' nin klinik bulguları oluşur. Her plak rüptürü klinik sendrom oluşturmaz, sessiz olabilir. AMI' a yol açan plakların % 68 kadarı koroner anjiyografide lümeni % 50' den daha az daraltan plaklardır.

Eskiden plağın büyüyerek lümeni daraltıp damarı tıkadığı düşünülürken bugün bunun doğru olmadığı, damarda yeniden şekillenme "remodeling" olduğu bilinmektedir. Plak büyürken damar genişler, bu nedenle koroner anjiyografide normal görünen damarda intravasküler ultrason ile yaygın ateroskleroz saptanabilir. (19)

### II.I.C AKUT KORONER SENDROM TİPLERİ

AKS' li hastalar 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre 2 ana gruba ayrılır: (20)

1. ST segment yükselmesi olmayan AKS (ST segment depresyonu / T dalga değişmesi / Normal EKG' si olanlar)
2. ST segment yükselmesi olan AKS

**1. ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS (NSTEMI):** AKS kliniği olan, fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar USAP veya Q dalgasız MI'dır. EKG' de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitrogliserinle geçebilen ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş MI bulgusu ve sol dal bloğu örneği olabilir. EKG tamamen normal de olabilir. USAP veya Q dalgasız MI' ılı hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca yaklaşık % 10' dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS' lilerin yaklaşık % 35-50' si medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemiyle karşılaşabilir. (21-22)

**A-USAP:** 20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anjinası olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden "infarktüs öncesi 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 sınıflaması" dır. (23)

**Tablo 1: USAP' ta Braunwald Sınıflandırılması (23)**

**1. Şiddetine göre:**

- a) Klas I: Yeni başlayan şiddetli anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok
- b) Klas II: Son ay içinde istirahat anjinası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok
- c) Klas III: Son 48 saat içinde olan istirahat halinde anjina

**2. Klinik duruma göre:**

- a) A (sekonder anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut
- b) B (primer anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok
- c) C (postinfarkt anjina): AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina

**3. Tedavi yoğunluğuna göre:**

- a) Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina
- b) Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina
- c) İntravenöz nitrat dahil maksimal antisemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar

**4. EKG değişikliklerine göre:**

**B- Q Dalgasız MI:** Bu terim, AMI' ın 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. (24) Nekrozun subendokardiyal 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 subendokardiyal AMI gibi tanımlar yerine bugün Q dalgasız MI deyimini tercih edilmektedir. Q Dalgasız MI tablosu, trombüsün koroner arteri tamamına yakın tıkadığı, ancak kısa sürede kendiliğinden veya tedavi

ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. Q dalgasız MI' lı olguların % 13' ünden azında tam tıkanmaya neden olan trombüs saptanmıştır. Q dalgasız MI vakaları tüm infarktüs olgularının yaklaşık % 30-50' sini meydana getirmektedir. AMI tedavisindeki gelişme ve değişiklikler nedeniyle, Q dalgasız MI insidansının artış gösterdiği de bildirilmektedir. (25) Balon anjioplasti, stent, çeşitli atarektomi yöntemleri gibi invaziv kardiyolojik girişimlerin uygulanma sırasında bir komplikasyon olarak Q dalgasız MI oluşabilmektedir.

**2. ST Segment Yükselmesi Olan AKS (STEMI):** ST segment yüksekliği ile seyreden MI, ST yüksekliği olmayıp, takibinde myokardiyal 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.

Q Dalgalı Myokard İnfarktüsü, ST segment yüksekliği ile seyreden MI; sıklıkla koroner damarda kollaterel dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve seyrende tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Hastaların en az % 30-35' i akut atak esnasında kaybedilmektedir. AMI' dan sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal riskten 8 kat daha fazladır ve % 50' den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir. (26)

#### **II.I.D. MYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ**

Myokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküler yapı, lenfatikler ile dolaşıma geçerler. (27) Bunlara “serum kardiyak belirteçler” denir.

Optimal bir özgünlük için; biyokimyasal belirteçlerin myokardda yüksek oranda bulunması, buna karşılık başka dokuda ve serumda hiç bulunmaması gerekir. Optimal duyarlılık için ise myokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir. Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede serumda yüksek düzeyde kalması gerekmektedir. (28)

Myokard dokusu hasarını hafiften şiddetiyle doğru sıralayarak incelediğimizde; stabil anjinada hiç doku hasarı olmadığı halde, USAP' ta hafif doku hasarı, gittikçe artan şekilde Q dalgasız AMI ve nihayet şiddetli doku hasarının söz konusu olduğu Q dalgalı AMI olarak sayılabilir.

## **Halen kullanılması önerilen myokardiyal hasar belirteçleri şunlardır:**

### **i. MYOGLOBİN**

Myoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı myokard hücrelerinden dolaşıma salınır, AMI' in başlamasından ½ - 2 saat sonra kanda tespit edilebilir. Myoglobinin serumda bulunma süresi 12-18 saat kadardır. Süratle idrarla atılır. Kalbe spesifik değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan, AMI tanısında sınırlı payı vardır. Göğüs ağrısının ilk 4-8 saati içerisinde myoglobinin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe, MI lehine yorumlanmamalıdır. Ancak küçük moleküler büyüklüğü, AMI sırasında hızla yükselmesi dolayısıyla AMI' in erken tanısında, hala önemini korumaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda , myokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin birlikte düzeylerinin belirlenmesinin, AMI' in erken dışlanması için yararlı olduğu gösterilmiştir. (29-30)

### **ii. KREATİN KİNAZ (CK)**

CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK' nın 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB.

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber % 1-2 oranında MB formunu da bulundurur. (31-32) Kalp kasında ise hem MB, hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin % 20' sini oluşturur. (33-34) Prostat, dalak, iskelet kasında % 5' den fazla oranlara kadar bulunabilir. CK-MB, AMI sonrası etkilenen kastan dolaşıma salınır. AMI sonrası yaklaşık 2-4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner.

Plazma CK-MB aktivitesi, Q dalgasız MI' da Q dalgalı MI' dan daha erken pik yapar. CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve hızla en az iki forma dönüşür: CK-MB<sub>1</sub> ve CK-MB<sub>2</sub> . Çeşitli araştırmacılar CK-MB<sub>1</sub> / CK-MB<sub>2</sub> oranının AMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve ark, CK-MB<sub>2</sub>' nin 1 IU / L' den büyük olması veya CK-MB<sub>2</sub> / CK-MB<sub>1</sub> > 1,5 olması halinde ilk 4 saatte % 46.4' lük ve ilk 6 saatte % 91.5' lik sensitiviteyle AMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir. (31-32-35).

CK-MB ölçümü aynı zamanda trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun etkinliğini non-invaziv olarak tespit etmede yardımcı olur. CK-MB iskelet kası hasarında da artar. Ancak myokard hasarındaki kadar karakteristik değildir. (36-37)

CK-MB tayini, aktivite veya kütle ölçümü olmak üzere iki şekilde olur. CK-MB aktivitesinin ölçümü, immunoinhibisyon teknolojisi ile yapılmaktadır. Bu ölçüm, M subünitinin inhibisyonu ile B aktivitesinin ölçümünün değerlendirilmesine dayandığı için özellikle beyin ve mide-barsak sistemi malignitelerinde artan B aktivitesinden dolayı CK-MB aktivitesinin yanlış yüksekliğine sebep olmaktadır. Öyle ki, immunoinhibisyon tekniğiyle serum CK aktivitesi, CK-MB aktivitesinden düşük bulunabilmektedir. Ayrıca adenilat kinazın serumda yükseldiği hemoliz gibi durumlarda ve izoenzimlerin immünglobülinlerle kompleks yapması ile meydana gelebilen atipik CK formlarının yani makro CK varlığı da, CK-MB aktivitesinin yanlışlıkla yüksek bulunmasına neden olmaktadır. (38-39) Günümüzde immünokimyasal yöntemlerle CK-MB' nin tayini kütle ölçümü ng/ml olarak yapılabilir. Bu durumda CK-BB, makro CK ve adenilat kinaza bağlı olarak interferans meydana gelmemektedir. (40-41)

### **iii. KARDİYAK TROPONİNLER**

Troponinler, tropomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi farklı 3 proteinden oluşur. Troponin C (kalsiyum bağlayıcı protein ), troponin T ( tropomiyozin bağlayan protein ) ve troponin I ( inhibitör protein ) aktin ve miyozin arasındaki kalsiyum bağımlı olayları düzenlerler. (42-43) Bunlardan tanı amacıyla yararlanılan troponin T ve I kalp ve iskelet kas dokusunun myofibrillerine yerleşmişlerdir. TnT ve TnI yavaş, hızlı seyiren iskelet kası ve kalp kası olmak üzere üç farklı kas dokusunda, üç ayrı gen tarafından kodlanmaktadır. (44-45) Bu güne kadar cTnT' nin fetal ve hasta kalp kasında 4 farklı izoformu saptanmıştır. (46) Bu özellik kardiyak troponin T ve I' ya karşı antikor üretimine olanak tanır. Özgün aminoasit dizisi, yüksek hücre içi konsantrasyon, hasarlı miyokardiyumdan salınım ve immunoassay yöntemle saptanması bu proteinleri miyokardial hasarın duyarlı ve özgül serum belirteçleri olmasını sağlamıştır. (47-48-49) Troponin T ve I' nin büyük çoğunluğu troponin kompleksi içinde bağlı olarak bulunur. Troponin T' nin yaklaşık % 6' sı, troponin I' nin yaklaşık % 2-3' ü sitozolde çözünmüş olarak bulunur. Akut koroner sendromda (AKS) sitozolik havuz erken dönemde salınımına uğrarken, miyofibrillere bağlı olan troponin

kompleksinin sürekli olarak yıkılması, troponinlerin uzamış olan salınımını açıklamaktadır. (44) Kısa süreli yükselmeler muhtemelen sitozolik havuzun geçici olarak boşalmasından, uzamış bir salınım ise irreversible bir hasara bağlı olarak yapısal proteinlerin yıkımından kaynaklanmaktadır. (44-50) Yapısal proteinlerin erken sayılabilecek bir dönemde dolaşıma geçmesi kalpainer gibi proteazlara olan duyarlılıklarından ve iskemiye bağlı olarak gelişen pH değişikliğinden kaynaklanabilmektedir. Böyle bir durumda, küçük bir sitozolik protein olan miyoglobinin de dolaşımda artması beklenebilir. Ancak, miyoglobinin iskelet kasından köken alan bazal düzeylerinin yüksek olması, kalp kası hasarına bağlı olan bir yükselmenin erken dönemde belirlenebilmesini zorlaştırmaktadır. (51) Kardiyak troponinler kalp kası hasarının sensitif ve spesifik markırlarıdır. 2000 yılında European Society of Cardiology / American College of Cardiology (ESC / ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısında, ACC / American Heart Association (AHA) tarafından ise; Anstabil angina pectoris tanı ve takibinde standart biyomarkırlar olarak kabul edilmişlerdir. (52)

Klinik sensitiviteilerinin yüksek olması, kalp dokusunda diğer markırlara kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır. ( 44 ) Spesifisiteilerinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CK-MB' de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır. (53-54)

Kardiyak troponinlerin dolaşımdaki düzeylerinin 7-14 gün gibi uzun sayılabilecek bir süreç boyunca yüksek seyretmesi, akut miyokard infarktüsü yanı sıra; subakut miyokard infarktüsü tanısında da kullanımlarına olanak sağlamakta ve laktat dehidrogenaz ( LDH ) izoenzimlerine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır.

CTnT ve cTnI' nın kalp dokusundaki ortalama düzeyleri, sırası ile 6.0 ve 10.8 mg/g olup, bu değerler CK-MB için geçerli olan 1.4 mg/g değerinden anlamlı derecede yüksektir. CTnI molekül ağırlığı 23500 Da, cTnT molekül ağırlığı ise 33000 Da' dur. (45)

CTnI proteolize çok duyarlı olan bir protein olup, proteolize bağlı olarak, stabiliteleri birbirinden çok farklı olan, çeşitli peptidler oluşmaktadır. cTnI' nın N- ve C-terminal bölgeleri proteazlar ile hızla yıkıma uğrarken, 30-110 amino asitler arasında yer alan bölge; muhtemelen cTnC ile korunmuş olmasına bağlı olarak stabil kalmakta

ve immunoreaktivitesini korumaktadır. (55-56) cTnI, cAMP bağımlı protein kinazlar ve  $Ca^{++}$  fosfolipit bağımlı protein kinazlar ile çeşitli bölgelerinden fosforile edilmektedir. Bu fosforilasyon molekülün şeklini değiştirmekte ve çeşitli monoklonal antikolar ile etkileşimini bozabilmektedir. cTnI' nin dolaşıma fosforile yada defosforile formda mı geçtiği ise henüz tam olarak bilinmemektedir. (57) İnsan kökenli cTnI iki adet sistein rezidü içermekte olup, buradaki sülfidril gruplarının oksidasyonu; cTnI, cTnC ve cTnT' nin birbiri ile olan etkileşimine sebep olmakta ve cTnI' nin monoklonal antikolara bağlanışını etkileyebilmektedir.

CTnI' nin redükte-okside, fosforile-defosforile formlarının bulunması ve bu tür değişikliklerin troponin şeklini değiştirmesi; cTnI analizi için sunulan yöntemlerde antikor seçimini güçleştirmektedir. (44-57) Seçilen antikor farklılıklarına bağlı olarak, tanısal limitlerde oluşan büyük farklılıklar klinisyenler için bir şüphe kaynağı olabilmektedir.

CTnI tayini için geliştirilmiş olan 10' un üzerinde kantitatif ve en az 4 kalitatif yöntem mevcuttur. Farklı yöntemlerde hedef olarak seçilen bölgelerin değişik olabilmesi nedeni ile sonuçlarda 40-60 kata ulaşan farklılıklar gözlenebilmektedir. (58-59) Bu durum belirgin bir karmaşaya neden olmakta ve eşik değerlerinin yöntemle spesifik olarak belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde cTnI tayininde kullanılan immunassay yöntemlerinin standardize edilmesi; endüstri, laboratuvarlar ve klinisyenler için önemli amaç haline gelmiştir. CTnI analizini etkileyebilecek temel faktörler şu şekilde sıralanmaktadır: İlk olarak cTnI' nin büyük bir bölümü cTnTIC veya cTnIC kompleksi halinde açığa çıkmaktadır. Seçilen antikolar, cTnTIC ve cTnIC komplekslerine ya da serbest cTnI' ya farklı oranlarda bağlanabileceğinden, bu durum yöntem sensitivitesini etkilemektedir. İkinci olarak, hasarlı kalp kasında cTnI' nin fosforilasyonu bozulmakta ve buna bağlı olarak şekilsel bir değişiklik görülmektedir. Bu değişikliğin, cTnI' ya spesifik olan aminoterminal uçta antikor bağlanışını etkileyip etkilemediği ise bilinmemektedir. Üçüncü olarak, cTnI düzeyleri proteinin okside yada redükte formda bulunuşuna bağlı olarak da değişkenlik gösterebilmektedir. CTnI hasarlı dokudan redükte formda açığa çıksa bile, hava ile temas etme sonucunda 5 saat içinde okside olabilmektedir. Dördüncü olarak, cTnI' nin bir bölümü in situ yıkıma uğramakta ve bu durum antikor bağlanma bölgelerini etkileyerek plazmadaki protein düzeylerini değiştirebilmektedir. (57) Deneysel olarak oluşturulan bir nekroz modelinde, doku nekrozundan 20 saat sonra alınan doku örneklerinde cTnI' nin sadece % 1-2' sinin intakt formda olduğu belirlenmiştir. (60)

CTnI tayin yöntemleri ile ilgili olarak bir standardizasyon komitesi kurulmuş olup, bu komitenin amacı cTnI için uluslararası referans materyalleri belirlemek ve yöntemler arası farklılıkları ortadan kaldırmaktır. Ancak ortak bir kalibratör kullanılması, plazmada çeşitli formlarda bulunabilen cTnI için farklı antikorların kullanımından kaynaklanan sorunlara çözüm getirmeyecektir. Kesin çözüm, cTnI analizinde serbest ve kompleks haldeki TnI' yı eşit derecede tanıyabilecek bir antikor geliştirilmesidir. (60-61) CTnI ile ilgili yöntemler standardize edilmeden, belli yöntemler ile elde edilen eşik değerleri genelleştirilmemeli ve verilen belirli bir limit değeri içinde, her bir cTnI yönteminin klinik etkinliği ayrıntılı klinik çalışmalarla ortaya konmalıdır. Ayrıca kalp kası hasarı nedenlerinin her biri ile ilgili olarak, popülasyon çalışmaları yapılmalı ve kullanılan sistemle ilgili bir veri tabanı oluşturulmalıdır.

The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) kardiyak troponinlerin bakılması için plazma veya antikoagülanlı tam kan kullanımını önermekte ve birçok laboratuvarıda, heparin üzerine alınan kan örnekleri tercih edilmektedir. Ancak son yıllarda sunulan birçok çalışmada, serum ve heparinli plazmada cTnI için farklı değerler elde edildiği bildirilmektedir. (49-61-62) Gerhart ve ark. (63) cTnT sonuçlarının heparinli plazmada seruma kıyasla % 15 oranında daha düşük olduğunu ve bu farklılığın heparin düzeyi ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir. Benzer sonuçlar cTnI içinde elde edilmiştir. Heparindeki negatif yüklü polianyonların, troponindeki pozitif yüklere bağlanmasının bu durumdan sorumlu olabileceği ve oluşan komplekslerin antijen antikor etkileşimini bozabileceği de bildirilmiştir. (60-64) Bazı üretici firmalar, cTnI' nın cama adsorbe olabilme özelliği nedeniyle, örneğin, cam tüplerde 6 saatten daha uzun bir süre bekletilmemesini önermektedir. Örneklerde heterofil antikor düzeylerinin yüksek olması "sandwich immunoassay" yöntemlerinde hatalı yüksek sonuçlara yol açabilmektedir. Serum örneğinin iyi ayrılmamış olmasından kaynaklanan fibrin partikülleri de hatalı yüksek sonuçlara neden olabilmekte, hemoglobin, bilirubin gibi endojen maddeler ise troponin analizlerinde negatif yada pozitif interferansa yol açabilmektedirler. (65) Sonuç olarak troponin analizi için en uygun örnek serumdur. Heparin kullanan laboratuvarların ise, heparinli örneklerden elde edilen bir eşik değeri (kendi eşik değerini) oluşturması önerilmektedir. Ayrıca laboratuvar tek tip örnekle çalışmalıdır.

## KARDİYAK TROPONİN DÜZEYLERİNİ YÜKSELTEN HASTALIKLAR

### a) Akut koroner sendromlar

Kardiyak troponinlerin AKS' li olguları risk gruplarına göre sınıflandırma ve tedavi konusunda rehberlik etme rolleri son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Göğüs ağrısı olan olgularda kardiyak troponinlerin, ağrının başlangıç döneminde, 2-4 saat, 6-9 saat, 12-24 saat sonra ölçülmesi ve en az iki örnekte yüksek değerlerin saptanması durumunda infarktüs tanısına gidilmesi önerilmektedir. (66) Kardiyak troponinler AMİ tablolarında göğüs ağrısından 3 saat sonra yükselmeye başlar ve 7-10 gün yüksek kalırlar. cTnT molekülü cTnI' ya göre biraz daha fazla olduğundan, serumda yükselmesi ve kaybolması daha uzun sürer.

Kardiyak troponinler akut, subakut miyokard infarktüsü tanısı yanısıra Anstabil angina pectoris. ST segment yükselmesi olmayan MI, Q dalgası olan MI gibi, AKS' li olgularla risk belirleyici olarak ve tedaviyi yönlendirici rehberler olarak değerlendirilmektedirler. (51-52-66-67) Son yıllarda yapılan çalışmaların birçoğunda, bazal troponin değerleri yüksek olan olgularda, ölüm yada MI geçirme riski yüksek olarak belirlenmektedir. (67) Miyokardiyumda cTnI' nın değişim derecesinin, iskemi / reperfüzyon hasarının derecesi ile doğru orantılı olduğu düşünüldüğünde, serumdaki değişime uğramış cTnI ürünlerinin varlığı, koroner sendromlu olguları risklerine göre ayırmada yardımcı olabilecektir. Son çalışmalar ayrıca cTnI' nın spesifik ve selektif proteolizinin, miyokardial iskemi/reperfüzyon hasarında gözlenen işlev bozukluğunda rol alabileceğini göstermektedir. (68)

Minimal miyokardial hasar, son yıllarda literatüre giren, CK-MB değerleri referans aralıkları içinde iken, troponin düzeylerinin artmış olması ile karakterize bir durumdur. Minimal miyokardial hasar tanımına uyan hastaların, yüksek risk grubuna girdikleri ve dikkatle takip edilmeleri gerektiği bildirilmektedir. (44-67) Kardiyak troponinlerin minimal miyokardial hasarda infarktüse göre daha geç yükselmeleri, büyük infarktlara kıyasla daha erken bir evrede normale dönmeleri ve yükselme derecelerinin infarktüs kadar yüksek olmaması ise troponinler için tek bir eşik değeri kullanımını tartışılır duruma getirmiştir. (44-50)

Kalp kası ile ilişkili olan biyomarkırlarda görülen anlamlı yükseklikler kalp kası hasarının göstergeleri olmakla beraber, bu durum hasarın iskemik mekanizması ile sinonim olarak değerlendirilmemelidir. (47-48)

### **b) Miyokardit**

Miyokarditte yükselebilen kardiyak troponinler miyokard hasarının belirlenmesinde CK-MB' den üstün olarak kabul edilmektedirler. (69-70)

### **c) Perikardit**

Akut perikardit olgularında cTnI düzeylerinin anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Nedeni tam olarak bilinmese de, bu artışın sub-epikardiyal kas hücrelerinin inflamatuvar tutuluşuna bağlı olabileceği bildirilmektedir. cTnI, perikarditteki troponin salınımının, AKS' de görülen salınım şekline benzerlik göstermesi nedeni ile, akut perikardit ile akut iskemik miyokard hasarının ayırımında kullanılamamaktadır. (71-72)

### **d) İnme**

Akut iskemik inme görülen olguların bir bölümünde, kardiyak troponin düzeyleri yüksek olarak saptanmış ve bu olgularda ölüm riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İnmenin başlangıç döneminde yüksek olarak saptanan cTnT' nin, mortalite için önemli bir gösterge olduğu kabul edilmektedir. (73)

### **e) Troponin mutasyonları ve familial hipertrofik kardiyomiyopati**

Kardiyak sarkomerde, otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalık olup, genç yaşlarda, ani kardiyak ölümlerin en sık görülen nedeni iken; yaşlılıkta önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu güne kadar 100' ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. En sık tutulan genler, MHC (miyozin ağır zinciri), cTnT ve miyozin bağlayıcı protein C' dir. cTnI' da da görülebilen mutasyon, cTnI' nın TnC ile olan etkileşimini bozarak hastalık gelişinde etkili olabilmektedir. (74)

## **II.I.E. AKUT KORONER SENDROMLARDA RİSK DEĞERLENDİRMESİ**

AKS' ler klinik, iskemi derecesi, koroner anatomi ve prognoz açısından heterojen bir grup meydana getirirler. Bu geniş yelpazenin içinde birden fazla klinik sorun olup; ortak özellikleri, hızlı karar verilip tedavi planı yapılması gereken klinik durumlar olmasıdır. Bu planın yapılması aşamasında da risk belirlenmesinin önemli rolü vardır.

AKS' de tanı çabuk koyulmalıdır ve AKS olduğu düşünülen bir hasta EKG monitorizasyonun 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 gereklidir. Geriye kalan hastalarda ise risk belirlenmesi yapıp tedavi yaklaşımı ona göre planlanmalıdır. (19) Göğüs ağrısı şikayeti olan ve ST elevasyonlu AMI geçirmediği görülen tüm hastalar koroner arter hastalığına bağlı akut iskemi olabilmesi açısından düşük, orta ve yüksek risk olasılıklı gruplara ayrılmalıdır.

Risk ayırımının birden fazla amacı vardır:

- Hastanın ölüm ve diğer koroner olayların gelişmesi açısından ne gibi bir risk altında olduğunu ve prognozu tayin etmeye çalışmak
- Bu tayin sonucuna göre, tedavi merkezinin seçimi ve hastanın yönlendirilmesini yapmak
- İlaç seçimi ve revaskülarizasyon planını yapmak
- Hastaya en ideal yaklaşımı yaparak optimum maliyet yararlılığını olumlu yönde etkilemek

Risk sınıflandırılması, hastaların nerede takip edileceklerinin ve tedavi yönteminin belirlenmesi açısından önemlidir. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde, orta riskli bir hasta acil serviste veya yataklı bir serviste monitorizasyonun mümkün olduğu bir yerde takip edilmelidir. Düşük riskli hastalar ise ayaktan tedavi edilebilir. AKS' lerde risk belirleme ile ilgili öncü çalışma 1973 yılında Gazes tarafından yapılmıştır. (75)

### **Günümüzde risk ayırımında kullanılan belirteçler şunlardır:**

**I. Demografik ve Klinik Özellikler:** Hastaların yaşı, cinsiyeti, sol ventrikül sistolik fonksiyonu, diabetes mellitus ve eşlik eden diğer hastalıkların bulunması önemli prognoz belirleyicisidir. Yaşın 70 üzerinde olması prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Yaşlılarda genelde KAH daha yaygın, sol ventrikül daha kötü ve eşlik eden hastalık daha fazladır. Cinsiyet de prognoza etki eder. Kadınlarda AMI' ın prognozu daha kötüdür. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu göstergesi fizik muayene bulguları da prognozu etkiler. Hastalarda S<sub>3</sub> duyulması, akciğerde krepitan rallerin saptanması, yeni veya şiddeti artan mitral yetersizliği üfürümü duyulması, hipotansiyon olması riskin yüksek olduğunu gösterir.

**II. İskemi Göstergeleri:** Yapılan çalışmalarda göğüs ağrısı devam eden, hastaneye ilk başvurulduğu esnada istirahat EKG' sinde ST-T değişiklikleri olan, 48 saat içinde tekrar göğüs ağrısı veya EKG değişikliği olan hastalarda risk daha yüksektir. EKG' de en az üç derivasyonda 2 mm' den daha derin ST çökmesi olan hastalarda Q dalgasız MI gelişme riski 3-4 kat artmıştır. (76) TIMI-III çalışmasında 0.5 mm' den fazla ST segment değişikliği olan hastalarda, sadece T dalgası değişikliği olan veya EKG değişikliği olmayanlara göre, MI ve ölüm riski iki kat artmıştır. (77) EKG değişiklikleri enzim değişiklikleri ile birlikte değerlendirildiğinde prognoz belirleyici değerleri daha da artmaktadır. EKG bulgularının yanı sıra istirahat radyonüklid perfüzyon sintigrafisi bulguları, iskemi varlığı ve derecesini objektif olarak göstererek prognozu belirlemede yardımcı olan parametrelerdir.

**III. Myokard Hücre Nekroz Göstergeleri:** Günümüzde üzerinde en çok çalışılmış biyokimyasal gösterge, myosit nekrozunun hassas bir belirleyicisi olan troponin değerleridir. Gerek troponin T, gerek troponin I düzeylerinin artması, tek başına veya ilave klinik parametrelerle kötü prognozun bağımsız bir göstergesidir. Troponin T ve I sağlıklı kişilerde düzeyleri yükselmeyen moleküller olduğundan, özellikle ST yüksekliği ve CK-MB yüksekliği olmayan hastalarda minor hasar veya Q dalgasız MI tanısında yardımcı olurlar. Troponin düzeyleri ile ölüm riski arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. (78)

**IV. Plak Bütünlüğünün Bozulduğunun ve İnflamasyon Göstergeleri:** Gerek anjiyografi olarak plak morfolojisinde bozulma, gerekse biyokimyasal göstergelerden CRP, interlökin 6 ve serum amiloid A düzeylerindeki artışın prognozu belirlediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. (79-80) Ayrıca son zamanlarda plak özelliklerini anlayabilmek için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) mikroskopi ve spektroskopi ile yapılan çalışmalar, yakın bir gelecekte plağın özelliklerinin de bu yöntemle belirlenip prognoz belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir. (81-82)

**V. Trombositlerin ve Koagülasyon Sisteminin Aktive Olduğunun Göstergeleri:** Fibrinopeptid A, VWF düzeylerinin intra koroner trombüs mevcudiyetinin iyi bir göstergesi olduğu ve prognozu belirlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (83-84)

**VI. Natriüretik Peptidler:** Yapılan çalışmalarda yüksek BNP ve NT-proBNP değerlerinin hem kısa dönem hem de uzun dönem prognozu (mortalite, yeni rekürren MI, yeni ve kötüleşen kalp yetersizliği) öngörmede bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir. (85-86)

AKS' lerde risk belirlenmesinde kullanılan iki temel kılavuz vardır. Temel dayanağı benzer olan bu kılavuzların ufak farklılıkları vardır. ACC / AHA kılavuzunda hastalar; düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmakta, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin kılavuzuna göre ise düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır. Bu kılavuzların risk sınıflaması Tablo 2 ve 3' de gösterilmiştir. (20)

**Tablo 2. ACC / AHA Kılavuzuna Göre Risk Sınıflaması (20)**

	<b>Yüksek Riskli</b>	<b>Orta Riskli</b>	<b>Düşük Riskli</b>
	<b>Aşağıdan en az birinin varlığı</b>	<b>Yüksek risk bulgusu olmadan aşağıdan en az birinin varlığı</b>	<b>Yüksek orta risk olmadan aşağıdan birinin varlığı</b>
<b>Öykü</b>	Son 48 saatte iskemik semptomların hızlanması	Geçirilmiş MI, serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı, aspirin kullanılması	
<b>Ağrı Özelliği</b>	Uzayan, dinlenmeyle geçmeyen ağrı (20 dk üzeri)	Uzamış, geçmiş dinlenme ağrısı, nitrat veya dinlenmeye yanıt veriyor.	Son iki haftada başlamış CCS 3-4 angina (Tablo-5)
<b>Klinik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akciğer ödemi</li> <li>▪ Yeni/artan mitral yetmezlik</li> <li>▪ S3 yaş raller</li> <li>▪ Hipotansiyon, bradikardi, Taşikardi</li> <li>▪ 75 yaş üstü</li> </ul>	70 yaş üstü	
<b>EKG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dinlenme anginası ile 0.5 mm üstü geçici EKG değişikliği</li> <li>▪ Yeni dal bloğu</li> <li>▪ Sürekli Ventriküler taşikardi</li> </ul>	2 mm üstü T dalga negatifliği Patolojik Q dalgası	Ağrı sırasında normal veya değişmeyen EKG
<b>Kardiyak Enzimler</b>	TnT veya I 0.1 ng/ml üstünde	TnT veya I hafif artmış 0.1-0.01 ng/ml	

**Tablo3: ESC Klavuzuna Göre AKS' de Risk Sınıflaması (20)**

<b>Yüksek Risk</b>	<b>Düşük Risk</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tekrarlayan iskemi: Tekrarlayan göğüs ağrısı / dinamik ST değişikliği Troponin yüksekliği</li><li>▪ Hemodinamik bozukluk gelişmesi</li><li>▪ Tekrarlayan Ventriküler Taşikardi / Ventriküler Fibrilasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Gözlem süresinde iskeminin tekrarlamaması</li><li>▪ Troponin / enzim yüksekliğinin olmaması</li><li>▪ ST değişikliği olmaması (normal EKG veya yalnız T değişikliği)</li></ul>

**Tablo 4. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Derecelendirmesi**

<p><b>Sınıf 1-</b> Yürümek, merdiven çıkmak gibi sıradan fizik aktivite anginaya neden olmaz. Angina; zorlu, hızlı ve uzun süreli aktivitelerde ortaya çıkar.</p> <p><b>Sınıf 2-</b> Sıradan fizik aktivitede hafif kısıtlama vardır. Hızlı yürüme ya da merdiven çıkmada, yokuş çıkarken veya yemeklerden sonra, soğukta, rüzgarlı havalarda yapılan yürüyüş ya da merdiven çıkarken, emosyonel stres varlığında ya da uyandıktan sonraki birkaç saat içerisinde oluşur. Angina iki bloktan fazla yürümekle ya da bir kattan daha fazla merdiven çıkmakla ortaya çıkar.</p> <p><b>Sınıf 3-</b> Sıradan fizik aktivitede belirgin kısıtlanma vardır. Angina düz yolda bir iki blok mesafe yürümekle ya da bir kat merdiven çıkmakla ortaya çıkar.</p> <p><b>Sınıf 4-</b> Semptomlar olmadan hiçbir iş yapamaz, anginal semptomlar istirahat halinde de olabilir.</p>
--

Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi' ne (National Academy Clinical Biochemistry, NACB) göre AKS' de erken riski belirlemede ve AMI tanısında biyokimyasal belirteçlerin kullanımı ile ilgili öneriler, önem derecelerine göre sınıflandırılarak şu şekilde özetlenmiştir:

## **AKS' de Erken Risk Değerlendirmesi**

### **Class I**

1. AKS' li hastalarda erken dönemde riskin değerlendirmesinde, EKG, fizik muayene ve biyokimyasal bulgular beraber değerlendirilmelidir.
2. Kardiyak troponin, risk değerlendirmesinde tercih edilen bir belirteçtir ve AKS şüphesi olan tüm hastalarda yapılabiliyorsa ölçülmelidir. AKS ile uyumlu kliniği olan hastaların, kontrol grubuna göre 99. persentilin üzerinde değerleri varsa; bu hastaların ölüm ve tekrarlayan iskemi riski artmıştır.
3. Çoğu hastadan hastaneye başvuruda, 6-9. saatlerde ve 12-24. saatlerde kan örnekleri alınmalıdır. İlk örneklerde negatif olan ölçümler, eğer klinik şüphe varsa ilerleyen saatlerde yeni örneklerle tekrarlanmalıdır.

### **Class II**

#### **Class II-A**

1. AKS ile uyumlu kliniği olan hastalarda kardiyak troponine ek olarak hsCRP ölçümü de faydalıdır. Ancak bunun tedaviye kattığı faydalar bilinmemektedir.
2. BNP ve NT-proBNP ölçümü, kardiyak troponine ek olarak faydalı olabilir. Ancak bunun da tedaviye kattığı faydalar kesin olarak bilinmemektedir.
3. Kardiyak troponin için erken dönemde örnekler alınması (başvurudan 2-4. saatler) tedavi yaklaşımının belirlenmesi için uygun olur.

#### **Class II-B**

1. AKS olma ihtimali yüksek hastalarda maksimal kardiyak troponin konsantrasyonları 99. persentilden yüksekte bu durumun ölüm ve rekrran iskemik atak oluşumu riskinin arttığının göstergesi olarak kabul edilir.
2. Myokard iskemi belirteçlerinin, kardiyak troponin ve EKG' ye ek olarak lçm, AKS şüphesi olan hastaların kısa sürede riskinin belirlenmesinde ve myokardial iskemi olasılığı düşük AKS' li hastaları ekarte etmede yardımcı olabilir.
3. Kardiyak troponine ek olarak, iki veya daha fazla belirteç lçm, AKS ile uyumlu hastaların riskinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. BNP ve hsCRP çalışılmış en iyi belirteçleridir. Ancak bunlara dayalı tedavi yaklaşımlarının faydaları, kesin olarak bilinmemektedir.

### **Class III**

AKS olma ihtimali düşük olan hastalarda, nekroz belirteçleri tarama için rutin kullanılmamalıdır.

### **AMI Tanısında Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanımı İçin Öneriler**

#### **Class I**

1. AKS semptomları ile gelen tüm hastalarda myokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçlerinin ölçümü şarttır.
2. AMI şüphesi durumunda, hastanın klinik bulguları ve EKG' si ile beraber biyokimyasal belirteçlerin hepsi beraber değerlendirilmelidir.
3. Kardiyak troponinler, AMI tanısında tercih edilen bir belirteçtir. CK-MB' nin kütle ölçümü kardiyak troponinler bakılmadığında, kabul edilebilir bir belirteçtir.
4. AMI şüphesi olan hasta başvurduğunda seri olarak örnek alınmalıdır. Hastaların çoğunda örnek alımı hastaneye başvurulduğunda, 6-9. saatlerde ve 12-24. saatlerde tekrarlanmalıdır. Erken örnek alındığında negatif sonuç ihtimali yüksektir.
5. Klinik öykü varlığında AKS ihtimali yüksektir. AMI tanısı aşağıdaki kriterleri dikkate alınarak konulmalıdır.
  - a. cTnl, konsantrasyonunun kontrol grubunun 99. persentilinden yüksek olması
  - b. CK-MB değerlerinin cinsiyete göre kontrol grubunun 99. persentilinden ard arda alınan iki örnekte yüksek olması
  - c. Troponin ve CK-MB bakılmadığı durumlarda total CK bakılması ve ard arda 2 örnekte cinsiyet spesifik referans değerlerinin üzerinde olması

#### **Class II**

Semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saat içerisinde başvuran hastalarda, myokardiyal erken belirteçleri troponine ek olarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla en çok kullanılan belirteç myoglobindir.

#### **Class III**

1. Total CK, AST, LDH AMI tanısında belirteç olarak kullanılmamalıdır.
2. Klinik ve EKG bulguları olan hastalarda, tanı ve tedavi için biyokimyasal belirteçlerin sonucunu beklemek gerekir.

## **NSTEMI Takibinde Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanımı İçin Öneriler**

### **Class I**

AKS ile uyumlu klinik hikayesi olan, kardiyak troponin konsantrasyonu artmış yüksek riskli hastalarda; AKS takip rehberi uygulanmalıdır.

### **Class II**

1. AKS için takip rehberinin uygulanması, sadece natriüretik peptitlerin ölçümü üzerine kurulmamalıdır.
2. AKS için takip rehberinin uygulanması, sadece C-reaktif protein ölçümü üzerine kurulmamalıdır.

## **STEMI Takibinde Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanımı İçin Öneriler**

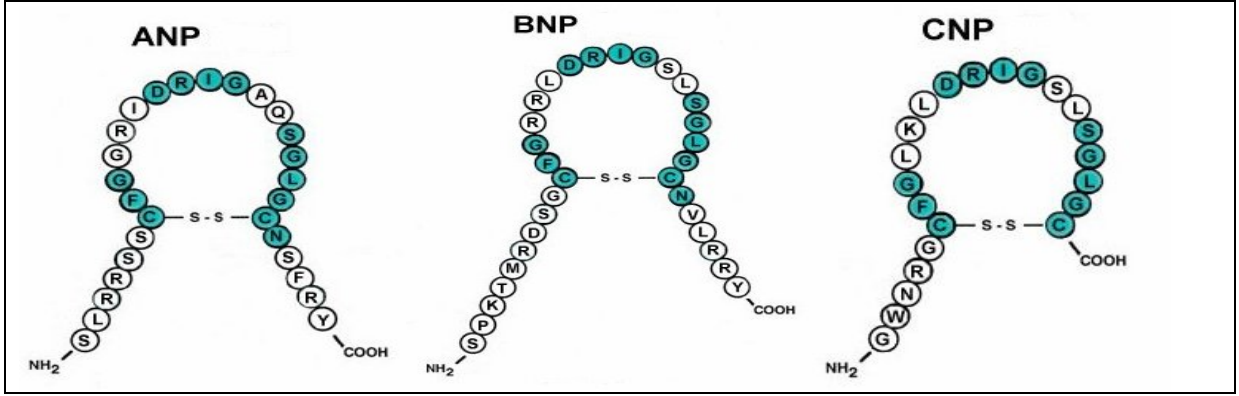
### **Class I**

1. Öncelikle akut MI tanısı konur, azalan sıklıkta myokardiyal hasarın biyokimyasal belirteçlerinin test edilmesi, infarktüsün büyüklüğünü tahmin etmek ve tekrar-infarktüs gibi komplikasyonların varlığını saptamak için değerlidir.
2. CK-MB, kardiyak troponin konsantrasyonunun hala yüksek olduğu karakteristik olayların sonrası erken zamanlarda, tekrar-infarktüsün saptanması için tercih edilir bir belirteçdir.

## **II.II. NATRİÜRETİK 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 (CNP). 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-2) (87)



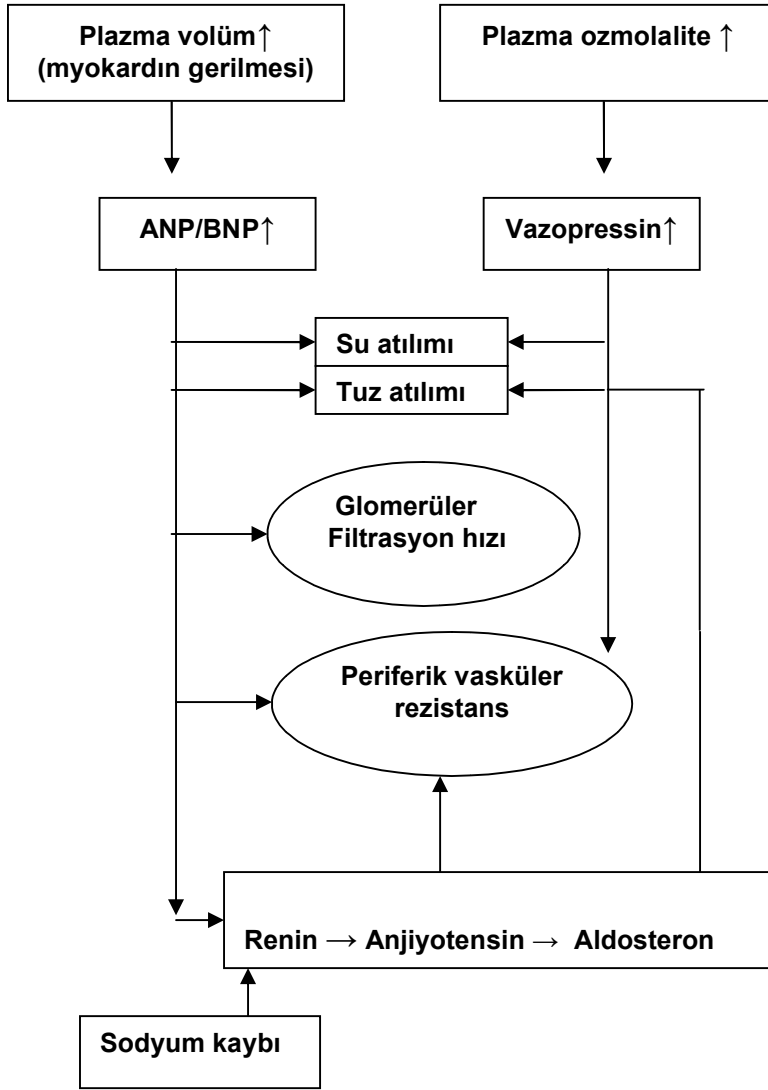
**Şekil-2: Halkasal Yapılı Natriüretik Peptitler (87)**

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)

### II.II.A. KARDİYAK NP SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralkortikoid 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 sol ventrikül hipertrofisine yol açar. (88-89)

RAAS' da vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu artırarak 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 natriürez arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar. (Şekil-3) (88)



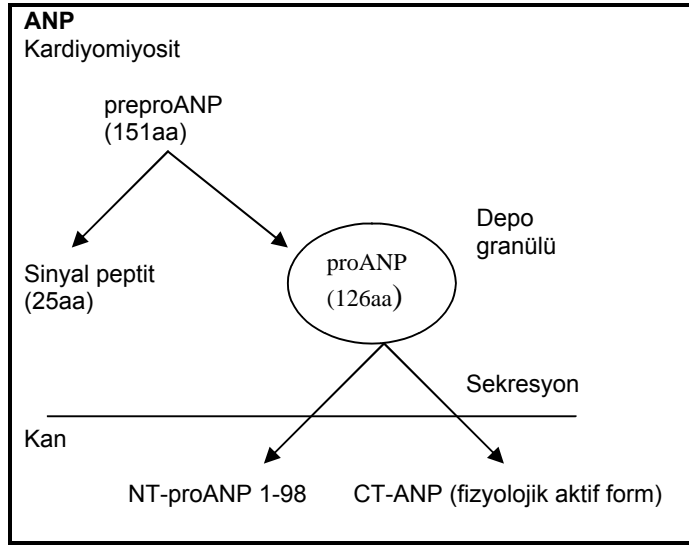
**Şekil-3: Kardiyak NP' lerin Uyarılma Mekanizmaları ve Fizyolojik Etkileri (88)**

### II.II.B. 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) artırırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını artırır. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar. (90)

### II.II.C. ANP SEKRESYONU

ANP primer olarak atriyumda sentezlenir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden de sentezlenir. (91) Damar içi volüm artışı nedeniyle atrium duvar geriminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arginin, vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki kardiyomyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal-proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetmezliğide ANP' nin antiparalel dimeri olan beta-ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir (Şekil-4)(92).



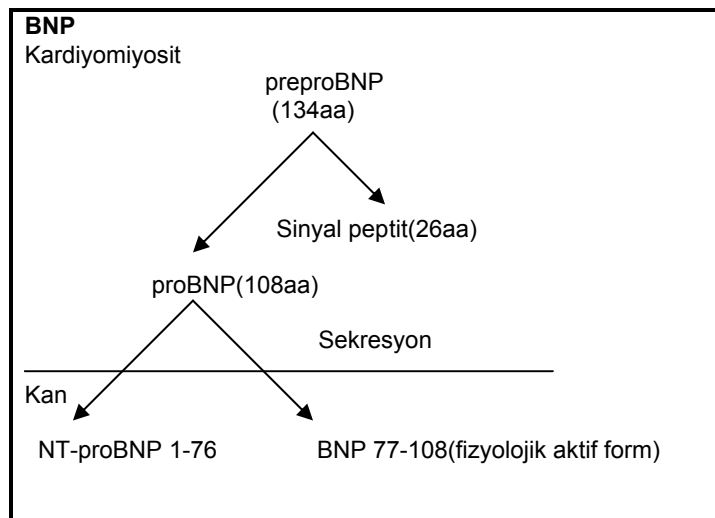
**Şekil-4: ANP' nin Sentez, Depo ve Sekresyonu (92)**

### II.II.D. BNP SEKRESYONU

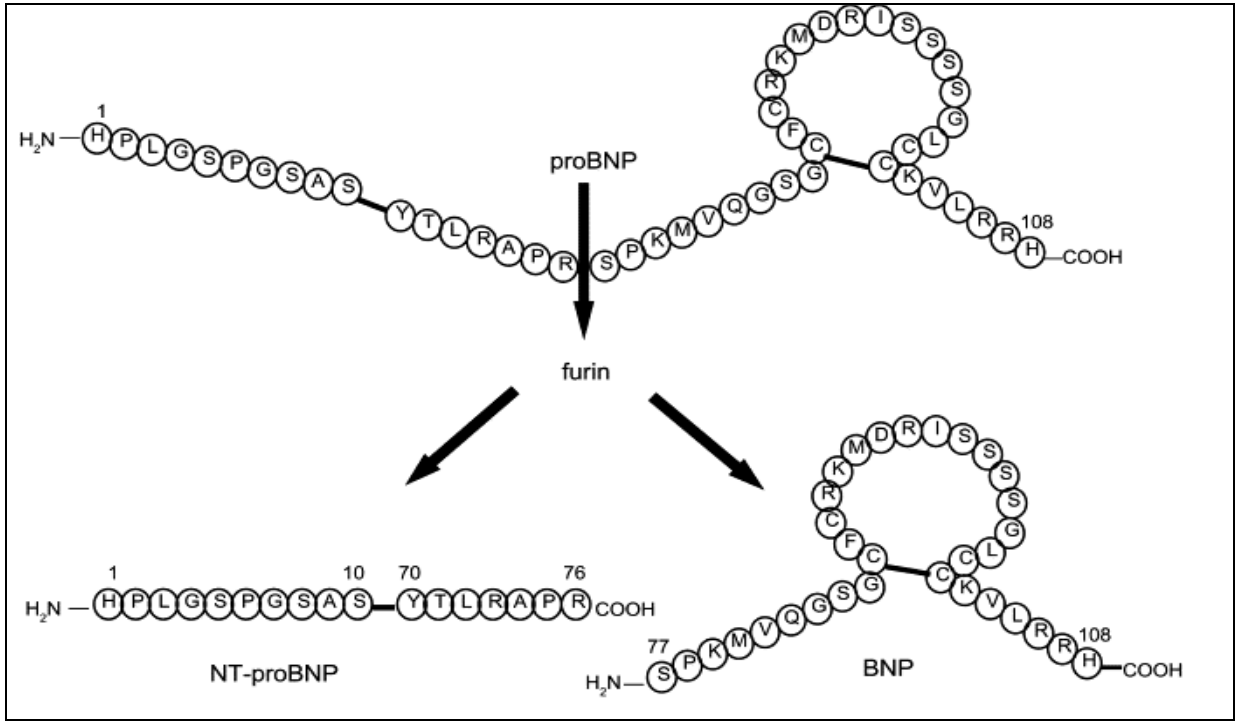
BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP' nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Myosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminositten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP' nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz 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. (93) Kısacası, ProBNP, ProANP' nin aksine, sekretuar granüller içinde paketlenmez. ProBNP, 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 ProBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP' ye parçalanır. (94) proBNP (108 aminoasit), proANP gibi granüllerde depo edilmez. (Şekil-4) Bununla beraber akut BNP sentez ve salgılanımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP' yi kodlar. (95) 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. (95-3) NT-proBNP' nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. (3) Invitro 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. (87-93)



**Şekil-5: BNP' nin Sentez ve Sekresyonu (94)**



**Şekil-6: proBNP' nin Biyolojik Olarak Aktif BNP ve İnaktif NT-proBNP' ye Enzimatik Dönüşümü (87)**

### II.II.E. CNP SEKRESYONU

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 şekildir ve 53 aminoasitlik CNP' den daha etkilidir. CNP' nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında yükselmediği saptanmıştır. (3)

### II.II.F. DNP SEKRESYONU

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 atriyumdan 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.(90-96)

Tablo-5: Natriüretik peptitlerin özellikleri (3)

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

### **II.II.G. NP RESEPTÖRLER VE NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN KANDAN TEMİZLENMESİ**

Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, NP işlevlerinde aracılık görevi görürler. Siklik guanozil 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 kullanılandır. BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve MI sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değeri mükemmeldir. (88)

### **II.II. H. SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNDA KARDİYAK NATRİÜRETİK SİSTEM**

Kalp yetmezliği, pompalama yetersizliği sonucu azalmış kalp atım hacmi ve sonrasında oluşan venöz konjesyonla seyreden hemodinamik bir bozukluktur. Nörohormanal 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' yi 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' ı 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' de ANP ve BNP salınımları: KKY' de ventrikül yüklenmesinde ise ANP düzeyi daha fazla yükselir. Kalp yetmezliği hastalarında BNP düzeyleri, ANP düzeylerini aşabilir. (Tablo-6)

**Tablo-6: KKY' de Altta Yatan Nedene Göre Değişen NP' lerin Salınım Düzeyleri**

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

\*Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati

\*\*Kardiyomyopati

### II.II.I SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU TANISINDA LABORATUVAR YAKLAŞIM

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' de 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' de 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 ölçüm yöntemleri:**

BNP ve NT-prohormon ölçümü yapan, tam kan örneklerinde çalışılabilen bir çok metot mevcuttur. Günümüzde bu metodların standardizasyonu gerçekleşmediğinden metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılık görülür.

BNP ölçümü; KKY tanısında ve akut koroner sendromlarda kullanılan prognostik bir belirteçtir. Hasta başı testi olarak kullanılabilmesi, klinik kolaylık sağlar. <100 pg/ml düzeyindeki BNP, KKY' de 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' de hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak tanısalsal, ani kalp ölümünde prediktif ve akut koroner sendromda prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir. (93)

#### **NP' lerin in vitro 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. (97-98-99 ) Bu nedenle BNP, NT-proANP ve NT-proBNP' nin in vitro stabilite (dayanıklılıkları) rutin klinik kullanım için uygundur.

### **NP ölçümünde kan alma koşulları:**

Katekolamin ya da RAAS hormonlarının ölçümü için kan alımında uyulması gereken kurallar, NP' ler için de geçerlidir. Aynı hastadan alınan ardışık kan örneklerinde hasta hep aynı pozisyonda olmalıdır (yatar ya da oturur). Kan alımı standart sürede istirahat sonrası alınmalıdır, çünkü ANP egzersiz sonrası yükselir. Çalışmaların çoğunda kan alımı, yatar pozisyonda 10 dakikalık istirahat sonrasında gerçekleştirilmiştir. Gün içi farklılıklar düşünülerek, takip hastalarında kan örnekleri günün aynı saatlerinde alınmalıdır. İlaç etkilişimleri yeterince bilinmemektedir. Ancak ACE inhibitörleri KKY' de nörohormonal aktivasyonu baskılamaktadır.

### **II.III EKOKARDİYOGRAFI**

Amerikan Kardiyoloji Derneği 2003 Guideline' ında "Ekokardiyografinin Akut Koroner Sendromda Kullanılması" Sınıf I kategorisinde işlem olarak belirtilmektedir. Bu da ekokardiyografinin bu tip hastalarda kullanılmasının önemini vurgulamaktadır. ( 100-101)

Akut Koroner Sendrom' da risk, prognoz ve tedavinin belirlenmesinde ekokardiyografinin kullanımı ile ilgili öneriler 4 madde halinde sunulmaktadır:

**Sınıf I** (işlemin veya tedavinin uygun, yararlı ve etkili olduğu üzerine, genel fikir birliğinin ve kanıtların olduğu durum)

1. İnfarktüs alanını ve tehdit altındaki miyokard alanının miktarını belirlemek
2. Tedaviyi etkileyecek ise, hastanede yatarken ventrikül fonksiyonunu belirlemek
3. Bazal EKG' nin yorumlanmasını güçleştiren anomaliler varsa, hastane içi ya da taburcu sonrası indüklenabilir iskemi varlığı ve yaygınlığını araştırmak
4. Revaskülarizasyonun potansiyel etkinliğinin belirlenmesi gerektiğinde miyokard canlılığını araştırmak amacıyla uygulanır. ( 100-101)

Normal sol ventrikül duvar hareketi simülatane duvar kalınlaşması ve endokardial titreşim sonucu oluşur, öyle ki kavite relatif olarak simetrik şekilde azalır. Kontraksiyonun iskemi, infarkt veya başka olaylarla kesintiye uğraması, bölgesel hareket anomalileri ile sonuçlanır.

Koroner arter kan akımının kesintiye uğraması sonucu iyi belirlenmiş fonksiyonel anomaliler hiyerarşisi mevcuttur. Bu iskemik kaskad olarak adlandırılır. Miyokardın istirahatteki oksijen ihtiyacını karşılamaya yeterli kan miktarı koroner arter darlık derecesi % 90' a ulaşana kadar sağlanabilir. Daha az darlık derecelerinde

istirahatteki kan akımı yeterli olmasına rağmen, egzersiz esnasında artan oksijen ihtiyacını karşılamayabilir. ( 100-102-103)

Duvar hareket anomalisi iskemi veya infarkt sahası için iyi bir belirteçtir. Bölgesel sol ventrikül duvar hareketleri ve genel ventrikül fonksiyonu bir çok metod uygulayarak analiz edilip değerlendirilebilir. Bunlar kalitatif, yarı kantitatif ve kantitatif değerlendirmeler olarak sınıflandırılır. ( 100 )

**Kalitatif metod** : Duvar hareketlerini kabaca görsel olarak belirler.

**Semikantitatif metod** : Daha önceden belirlenmiş olan 17 adet segment tek tek incelenir, skorlanır ve Duvar Hareket Skor İndeksi hesaplanır.

**Kantitatif metod** : Değişik anatomik açılardan görüntü alarak inceleme ve Doppler inceleme yapılır.

M-mod ölçümü hastanın sol ventrikül ölçümleri hastanın koroner hastalığıyla ilgili kısıtlı bilgi verebilir, diğer taraftan lineer 2 boyutlu ölçümler daha değerlidir. Bu sebeple 2 boyutlu ekokardiyografik görüntüleme global ve bölgesel duvar hareketlerini incelemede M-mod görüntülemenin yerini almıştır. ( 100,104 )

Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan en yaygın metod ejeksiyon fraksiyonudur (diastolik ve sistolik volumler ölçülür ve birbirine oranlanarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplanır).

Genel olarak anterior septum ve anterior sol ventrikül duvarı inen koroner arter ve dallarıyla, posterior interventriküler kısımdaki inferior duvar sağ koroner arter tarafından beslenmektedir.

Duvar hareketlerinin en basit şekilde değerlendirilmesi normal veya anormal olarak tanımlamaktır. Daha ileri aşamada miyokardın her bölgesel segmentini hipokinetik, akinetik ve diskinetik olarak değerlendirilmesi gelir. Bu iskeminin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için yeterlidir. Fakat bu bize infarktüsün veya tehlike altındaki miyokard alanını belirtmez; bir sonraki daha kompleks olarak duvar hareketlerinin değerlendirilmesi duvar hareket skoru veya skor indeksi ile olur. Bu metodda daha önceden tarif edilen segmentlerin herbirinin duvar hareketlerinin normal, hipokinetik akinetik veya diskinetik olarak tanımlanmasıdır. Her bir segment için 1-4 arası skor verilir ve total skor segment sayısına bölünür, böylece duvar hareket skor indeksi hesaplanır. Tamamen normal olan ventrikül duvar hareket skore indeksi 1.0 dir (Total skorun segment sayısına bölünmesi sonucu). Daha yüksek skorlar progresif olarak daha fazla derecede ventrikül disfonksiyonunu bildirir. (100,105)

### **Non iskemik duvar hareket anomalisi :**

Koroner iskemi veya koroner arter hastalığına bağlı olmadan duvar hareket anomalisi yapan bir kaç durum vardır. En sık karşılaşılanı LBBB (Left bundle branch block / sol dal bloku) ve kalp ameliyatı sonrası görülen anormal duvar hareketleridir. LBBB normal aktivasyon sırasını ve bunun sonucu sol ventrikül kasılmasını değiştirir. Normal elektriksel aktivasyon yolu sırasıyla sağ ve sol bundle ve His-Purkinje sistemi şeklindedir. Sol bundle iletisi , sağ bundle iletisinden 10-20 milisaniye daha erkendir, öyle ki ilk olarak kalbin sol ventrikül tarafındaki proksimal orta septumdan ileti başlar. Genelde bu başlangıç aktivasyonundan sonra nisbeten düzgün bir ileti ve kontraksiyon oluşur. LBBB varlığında, başlangıçtaki septal aktivasyon tersine dönmüştür, septumun sağ tarafı daha önce aktive olur. Bu sağ ventrikül ve septal aktivasyonun sol ventrikülün aktivasyonundan daha önce olmasına yol açar ve M-mod ekokardiyografisiyle daha iyi görülen karakteristik duvar hareket anomalisi saptanır.

RBBB (sağ dal bloku / Right bundle branch block) left ventrikülün başlangıç aktivasyon sırası değişmez, bu sebeple sağ kalbin intrinsik bir hastalığı olmadıkça, belirgin bir sol ventrikül duvar hareket anomalisi görülmez. ( 100,104 )

## **III. GEREÇLER ve YÖNTEM**

### **III.I. GEREÇLER**

Bu araştırma Kasım 2005 – Şubat 2006 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi , Koroner Yoğun Bakım Ünitesi' nde ( KYBU ) yapıldı.

Hasta Grubu: Yaş ortalaması ( yıl ) 61 olan ( 34-86 yaşları arasında ) akut koroner sendrom tanısı ile Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi' nde yatarak tedavi gören 12 USAP' lı, 33 STEMI' lı, 18 NSTEMI' lı toplam 63 AKS' li hasta (41 erkek ve 22 kadın ) prospektif olarak çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri: Primer pulmoner hastalık, böbrek yetmezliği ( kreatinin düzeyi > 2 mg/dL ), daha önceden geçirilmiş MI, kalp ameliyatı, kalp kapak hastalığı, ve kardiyomyopatisi olan hastalar.

İlk kez akut koroner sendromu tanısıyla KYBÜ' de yatarak tedavi gören hastalara; ağrının başlangıcından itibaren 12-24. saatler arasında EDTA' lı tüpe alınan venöz kan örnekleri 5 dakika süreyle 4000 devir/dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plazmaları, ileride NT-proBNP çalışılmak üzere -20 °C' de donduruldu.

Kreatinin kinaz MB izoenzimi ( CK-MB ) zirve değeri hesaplamak için yatıştan itibaren ilk 24 saatte kuru tüpe kan örneği alındı. Troponin I ( cTn I ) için hastaların gelişlerinde ve gelişlerinin 72. saatinde ( cTn I 'ın kandaki plato yaptığı döneme uyan zamanda ) kan örneği alındı.

Başvuru sırasında hastaların 12 derivasyonlu EKG' leri çekildi. 20 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı ve eşlik eden EKG değişikliği ( T dalgası tersleşmesi, ST depresyonu) bulunan hastalar yanında, EKG değişikliği saptanmaksızın uzun süren göğüs ağrısı ve iskemik kalp hastalığı olduğu bilinen hastalar USAP olarak değerlendirildi. Bu bulgular yanında enzim yüksekliği saptandığında NSTEMI tanısı konuldu. 30 dakikadan fazla uzun süren göğüs ağrısı, en az iki ardışık derivasyonda st segmentinde standart derivasyonlarda 1 mm' den, prekordiyal derivasyonlarda 2 mm' den fazla yükselmesi olanlara ve ortaya çıkan patolojik Q dalgası olanlara ise, STEMI tanısı konuldu.

Ekokardiyografi ile hastaların yatışlarının 5. gününde LVEF ( Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ) ve sol ventrikül DHSİ ( Duvar Hareket Skor İndeksi ) hesaplandı. LVEF düzeyi % 22 - % 71 arasında değişiyordu referans değer % 50 ve üzeri alındı. DHSİ düzeyi 1 ile 2,4 arasında değişiyordu üst referans değer 1 olarak alındı.

### III.II. YÖNTEM

#### NT-proBNP ölçümü:

Plazma NT-proBNP ölçümleri kemilüminessans yöntemi ile Roche Diagnostic 'in NT-proBNP kiti kullanılarak Elecsys 2010' da yapıldı. Üretici firmanın verdiği NT-proBNP referans aralıkları;

Erkek : 0 ile 100 (pg/mL)

Kadın: 0 ile150 (pg/mL) arası kabul edildi.

Yöntemin prensibi: Yüzeyinde antijen antikor reaksiyonu gerçekleşen manyetik mikropartiküllerin elektroda teması sonrasında, elektroda voltaj uygulanmasıyla başlatılan elektrokimyasal reaksiyonun lüminesans oluşturması esasına dayanır. Lüminesans ise, bir elektron uyarıldığında (rutenyum) veya yüksek enerji seviyesinden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir.

İlk olarak numunedeki antijen (NT-proBNP), biotinlenmiş poliklonal NT-proBNP spesifik antikor ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal NT-proBNP spesifik

antikoru ile bir sandwich kompleksi oluşturur. Daha sonra oluşan sandwich kompleksi, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle biotin-streptavidin etkileşimi sonucu birbirlerine bağlanırlar. İmmünokomplekslerle yüklü manyetik mikropartiküller akım hücresi içinden geçerken, mıknatısın etkisiyle elektrodun belli bir noktası üzerinde toplanırlar. Kısa bir zaman için bu pozisyonda kalırlar. Daha sonra miktarı belli bir voltaj elektrokemiluminesans reaksiyonu başlatmak üzere uygulanır. Ortaya çıkan ışık yayılması luminometre ile ölçülür. Reaksiyonu tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır.

### **cTnI ölçümü:**

cTnI ölçüm işlemi ise kemoluminesans yöntemiyle Access immünoassay analizöründe Beckman kitleri kullanılarak yapıldı. Üretici firmanın verdiği Troponin I üst referans sınır 0.5 (ng/mL) kabul edildi.

Ölçüm, sandwich tekniği olan solid faz radyal partiyon enzimimmünoassay prensibi ile yapılmaktadır. Bu prosedürde, solid faza bağlı monoklonal cTnI antikoları (Ab), test paketinin içerisindeki cam fiber kağıdın merkez noktasındadır. Numune test paketinin üzerine pipetlenir. Sonra, cTnI molekülünün farklı antijenik bölgesine spesifik bağlanan enzim işaretli Ab eklenir. Bu ikinci inkübasyon periyodunda enzim işaretli Ab' lar, solid fazdaki Ab ile bağlanmış cTnI antijenleri ile (Ab-cTnI-Enzim işaretli Ab kompleksi) kompleks meydana getirir. Bağlı olmayan işaretli Ab' lar yıkamayla uzaklaştırılır. Yıkama solüsyonu içinde Ab işaretlemesinde kullanılan alkalen fosfataz (ALP) aktivitesiyle luminesan veren substrat (Lumi Phos\* 530) bulunur.

### **CK-MB ölçümü**

Serum CK-MB düzeyi ölçüm işlemi kimyasal immünoinhibisyon yöntemiyle Roche Modular DP otoanalizöründe Roche kitleri kullanılarak yapıldı. Bu ölçümde , M subüniti inhibe edilmekte, sonrasında B aktivitesi ölçülmektedir. Elde edilen değer 2 ile çarpılarak CK-MB aktivitesi bulunur. Üretici firmanın verdiği CK-MB referans aralıkları 0 -25 (U/L) olarak alındı.

## **EKOKARDİYOĞRAFI ölçümü**

Hastalara yatışlarının 5. gününde General Electric Vivid 3 ekokardiyografi cihazıyla sol lateral dekübit pozisyonunda ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ölçümler için 2,5 MHz prob kullanıldı. Lineer 2 boyutlu ölçümlerle sol ventrikül Duvar Hareket Skor İndeksleri ( DHSİ ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ( LVEF ) hesaplandı. LVEF referans değer % 50 ve üzeri DHSİ üst referans değer 1 olarak alındı.

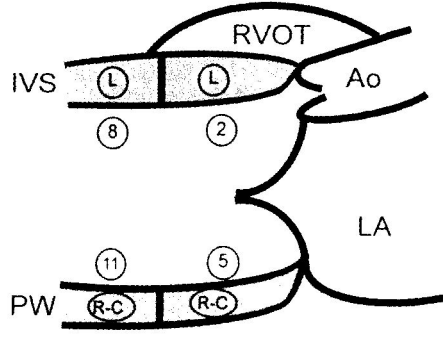
Sol ventrikül duvar hareketleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin önerdiği şekilde, sol ventrikül 17 segmente bölünerek incelendi. Şekil 7 (100) Bu segmentler (basal anterior, basal anterior septal, basal inferior septal, basal inferior lateral, basal anterior lateral, mid anterior, mid anterior septal, mid inferior septal, mid inferior lateral, mid anterior lateral, apical anterior, apical septal, apical inferior, apical lateral, true apex ) değerlendirmeye alındı. (100-104)

Segmenter duvar hareketleri 1 (normokinezi), 2 (hipokinezi), 3 (akinezi) ve 4 (diskinezi) olarak değerlendirildi. Ventrikül duvar hareket indeksi (DHSİ) skor toplamının segment sayısına oranı ile elde edildi (102-103).

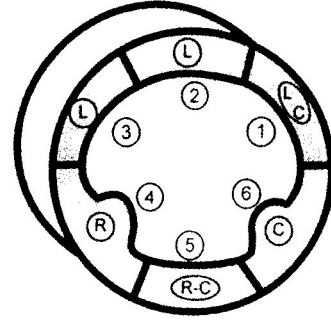
$$\text{Duvar Hareket Skor İndeksi} = \frac{\text{Toplam Segment Skoru}}{\text{Toplam Segment Sayısı}}$$

Ventrikül duvar hareketleri normal bulunduğu anda DHSİ 1.0 olarak kabul edildi.

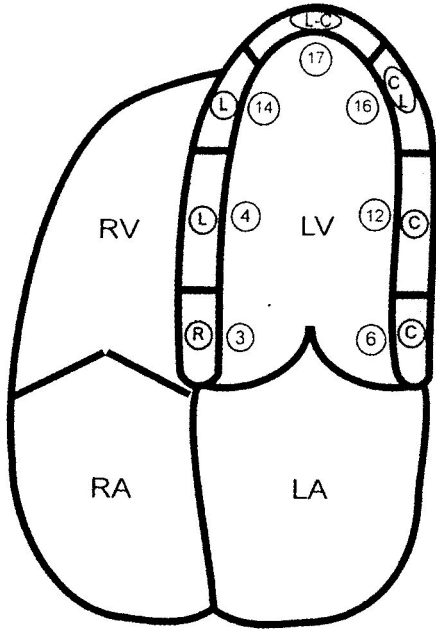
**Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF %):** Global Area Length tekniği ile sol ventrikül diastol sonu volümünden sol ventrikül sistol sonu volümünün çıkarılması ve bunun sol ventrikül diastol sonu volümüne bölünmesiyle elde edildi.



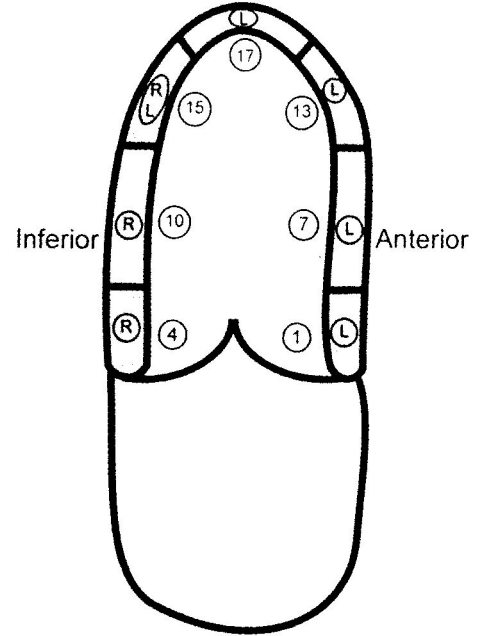
Parasternal Long Axis



Parasternal Short Axis



Apical Four Chamber View



Apical Two Chamber View

L = Left anterior descending coronary artery  
R = Right coronary artery  
C = Circumflex coronary artery

**Şekil 7: Amerikan Ekokardiyografi Derneği' ne Göre Sol Ventrikül Segmentasyonu (100)**

## IV. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE BULGULAR

### IV.I. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalar Ki-Kare, Student T, Mann Whitney U, Kruskal Walls, Pearson Korelasyon testleri uygulandı,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi

### IV.II. BULGULAR

Çalışma grubu 63 kişiden oluşuyordu. Bunlardan 12 USAP' lı, 18 NSTEMİ' lı, 33 STEMI' lı olguları. Hastaların 21' i (% 33 ) kadın 42' si (% 67) erkek idi. (Tablo 11) Hastaların %63 (n:40) ında sigara içimi, % 56 (n:35) 'inde hipertansiyon, %54 (n:34)' ünde diyabet öyküsü belirlendi. (Tablo 7)

NT-proBNP düzeyi 11.38 ile 19472 (pg/mL) arasında, Troponin I düzeyi 0.03 ile 64 (ng/mL) arasında, CK-MB düzeyi 16 ile 497(u/L) arasında, LVEF düzeyi % 22 - %71 arasında DHSİ düzeyi 1 ile 2.4 arasında değişiyordu. (Tablo13)

Çalışma grubunda proBNP ile DHSİ arasında pozitif yönde istatistiksel olarak zayıf bir korelasyon saptanmıştır. ( $p < 0.05$ ) (Tablo 14, şekil 8 ve 9).

STEMİ, NSTEMİ, USAP hastalarının yaş değerleri arasında anlamlı fark yoktur. ( $p > 0.05$ ) (Tablo 15)

STEMİ, NSTEMİ, USAP hastalarının biyokimyasal kardiyak markırları proBNP, troponin I, CK-MB' nin gruplardaki dağılımları istatistiksel olarak benzerdir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 15).

STEMİ, NSTEMİ, USAP hastalarının ekokardiyografik parametrelerinden LVEF ve DHSİ' nin gruplardaki düzeyleri benzerdir. ( $p > 0.05$ ) (Tablo 15) STEMI, NSTEMİ, USAP hastalarında biyokimyasal ve ekokardiyografik bulguların ayırıcılık tanısı yok.

AKS hastalarında cinsiyet bakımından proBNP dağılımları farklılık arz etmektedir. ( $p < 0.05$ ) (Tablo 18 (şekil 10) Gerek literatürlerde gerek üretici firmanın verdiği üst referans değerlerinde (Erkek : 0 ile 100 (pg/mL) (Kadın: 0 ile 150 (pg/mL) ) kadın proBNP değerleri erkek değerlerinden yüksektir.

**Tablo 7 : Toplu Hasta Bilgileri ve Çalışılan Parametreler**

SIRA	İSİM	PRO-BNP (pg/mL)	TROPONİN I (ng/mL)	CK-MB (U/L)	LVEF (%)	DHSİ	TANI	Sigara	H.T	DİABET	YAŞ	CİNS
1	AZİZ Y	5998	4.65	21	25	1.4	STEMI	VAR	VAR	VAR	60	E
2	HÜSEYİN T	2558	0.1	40	24	1.4	STEMI	YOK	YOK	VAR	67	E
3	ADEM E	33.28	0.08	36	55	1.1	STEMI	VAR	YOK	VAR	51	E
4	NİYAZİ D	9640	22.41	107	37	2.1	NSTEMI	VAR	VAR	VAR	73	E
5	HAMDİ G	18564	38.33	191	40	2	STEMI	VAR	YOK	VAR	62	E
6	HASAN A	4975	2.53	48	25	2.4	NSTEMI	VAR	VAR	VAR	74	E
7	AHMET A	1843	1.83	63	30	2.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	56	E
8	HATİCE S	439.2	5.56	45	50	1.3	USAP	YOK	VAR	YOK	57	K
9	SEVGİ N	348	2.25	79	56	1	USAP	YOK	YOK	YOK	53	K
10	ABDULLAH Y	1481	15.33	86	71	1.2	STEMI	VAR	YOK	YOK	64	E
11	ETHEM KAN	440.6	1.3	29	45	1.3	STEMI	VAR	YOK	YOK	44	E
12	KARABEY Ç	639.7	2.01	36	66	1	USAP	VAR	VAR	VAR	67	E
13	KIYMET K	8255	25.95	73	45	1.2	STEMI	YOK	VAR	VAR	75	K
14	EMİNE Ç	1036	4.81	86	58	1.1	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	61	K
15	MEHMET E	39.2	0.05	63	56	1.1	STEMI	VAR	YOK	VAR	50	E
16	FATMA Y	3700	8.32	83	26	2.3	STEMI	YOK	YOK	VAR	68	K
17	ŞEMSETTİN E	490.7	1.9	31	53	1.2	STEMI	VAR	YOK	VAR	45	E
18	AHMET E	11.38	0.15	24	68	1.3	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	39	E
19	N FERMAN Ç	19472	11.41	71	43	1.3	USAP	VAR	YOK	YOK	79	K
20	AHMET Ö	609.4	2.24	38	46	1.3	USAP	VAR	YOK	YOK	44	E
21	RECEP Y	229.1	1.66	37	29	1.8	STEMI	VAR	YOK	VAR	45	E
22	AYŞE D	1144	2.32	51	35	1.8	STEMI	YOK	VAR	VAR	64	K
23	NEFİSE T	1413	3.64	56	50	1.4	STEMI	YOK	VAR	YOK	73	K
24	GÜLPERİ G	1126	1.86	39	53	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	76	K
25	ŞEKÜRE G	364.8	1.04	29	59	1	NSTEMI	YOK	VAR	YOK	72	K
26	BAHRİ A	5680	6.29	74	50	1.2	STEMI	VAR	VAR	YOK	86	E
27	BAHATTİN E	650	1.73	41	50	1.4	NSTEMI	YOK	VAR	YOK	61	E
28	ALİ RIZA K	499.3	2.1	52	60	1	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	65	E
29	PAYEL Ç	4733	6.27	62	54	1.1	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	73	K
30	FEYZİ G	294.3	0.21	27	58	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	56	E
31	OSMAN E	939.7	8.38	116	53	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	55	E
32	SADİFE U	7507	8.51	79	45	1.2	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	81	K
33	HAKAN İ	718.9	64.14	497	40	1.2	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	34	E
34	HÜSEYİN Ç	114.7	0.39	52	64	1.2	STEMI	VAR	VAR	VAR	68	E
35	SAADET S	2134	3.65	43	50	1.2	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	80	K
36	NURCAN A	179.6	0.04	18	46	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	65	K
37	KAZIM E	1458	3.97	44	43	1.1	USAP	YOK	VAR	YOK	64	K
38	HEDİYE S	1138	2.75	26	48	1.2	STEMI	YOK	VAR	YOK	54	E
39	CEMİL Y	1124	2.4	28	57	1.3	STEMI	VAR	VAR	VAR	61	E
40	KARABEY B	2642	3.29	65	45	1.3	STEMI	VAR	VAR	YOK	64	E
41	HÜSEYİN Y	1951	18.72	62	37	1.3	NSTEMI	VAR	VAR	YOK	51	E
42	DURSUN A	451.6	0.08	24	27	2	USAP	VAR	VAR	VAR	65	E

**Tablo 7' nin Devamı**

SIRA	İSİM	PRO-BNP (pg/mL)	TROPONİN I (ng/mL)	CK-MB (U/L)	LVEF (%)	DHSİ	TANI	Sigara	H.T	DİABET	YAŞ	CİNS
43	KEZBAN Ö	1144	3.01	30	58	1.1	USAP	YOK	VAR	VAR	58	K
44	LALİHAN Y	313.5	1.63	18	52	1.1	USAP	YOK	VAR	YOK	67	K
45	YÜKSEL Y	592.8	2.02	28	59	1.1	STEMI	VAR	VAR	YOK	56	E
46	ÖMER K	708.2	2.3	35	50	1.2	STEMI	VAR	YOK	YOK	34	E
47	HAYGANUŞ Y	2161	1.59	27	49	1.5	STEMI	VAR	YOK	YOK	69	K
48	SEVİM E	1233	6.61	49	51	1.3	STEMI	YOK	VAR	VAR	57	K
49	HASAN H	16700	45.51	450	70	1.1	NSTEMI	VAR	YOK	VAR	81	E
50	İSHAK T	579.5	1.64	43	53	1.1	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	57	E
51	SELİM A	1235	3.6	28	47	1.3	USAP	VAR	VAR	VAR	59	E
52	SEMİHA K	1856	1.8	31	48	1.3	USAP	YOK	VAR	VAR	63	K
53	TAHİR D	652.6	5.6	72	60	1.2	NSTEMI	YOK	YOK	YOK	62	E
54	SAMI B	205.4	1.2	41	62	1.1	STEMI	YOK	VAR	VAR	65	E
55	ALİ K	393.7	1.3	33	55	1.1	NSTEMI	VAR	VAR	YOK	65	E
56	HABİBE A	4460	16.62	64	41	1.2	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	76	K
57	RECEP Y	2850	1.66	46	29	1.8	STEMI	VAR	YOK	YOK	44	E
58	SALİM Ö	100.4	0.36	26	61	1.1	STEMI	VAR	VAR	VAR	59	E
59	MUSTAFA K	68.39	0.03	16	56	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	52	E
60	ÖMER M	681.3	1.8	46	60	1.1	STEMI	VAR	VAR	YOK	45	E
61	FERİT E	567.3	2.95	79	60	1	STEMI	VAR	YOK	YOK	37	E
62	YUSUF K	4826	6.02	42	51	1.3	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	74	E
63	MUSTAFA S	856.8	9.25	56	44	1.2	USAP	VAR	VAR	YOK	61	E

**Açıklama:** pro-BNP: proBrain Natriüretik Peptit **CK-MB:** Kreatin Kinase MB izoenzimi, **DHSİ:** Duvar Hareket Skor İndeksi, **LVEF:** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ( % ), **H.T:** Hipertansiyon **STEMI:** ST Elevasyonlu Akut Myokard İnfarktüsü **NSTEMI:** ST Elevasyonsuz Akut Myokard İnfarktüsü **USAP:** Kararsız Angina pektoris

**Tablo 8: ST Elevasyonsuz Akut Myokard İnfarktüsü Hastası Bilgileri ve Çalışılan Parametreler**

SIRA	İSİM	PRO-BNP (pg/mL)	TROPONİN I (ng/mL)	CK-MB (U/L)	LVEF (%)	DHSİ	TANI	Sigara	H.T	DİABET	YAŞ	CİNS
1	NİYAZİ D	9640	22.41	107	37	2.1	NSTEMI	VAR	VAR	VAR	73	E
2	HASAN A	4975	2.53	48	25	2.4	NSTEMI	VAR	VAR	VAR	74	E
3	EMİNE Ç	1036	4.81	86	58	1.1	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	61	K
4	AHMET E	11.38	0.15	24	68	1.3	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	39	E
5	ŞEKÜRE G	364.8	1.04	29	59	1	NSTEMI	YOK	VAR	YOK	72	K
6	BAHATTİN E	650	1.73	41	50	1.4	NSTEMI	YOK	VAR	YOK	61	E
7	ALİ RIZA K	499.3	2.1	52	60	1	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	65	E
8	PAYEL Ç	4733	6.27	62	54	1.1	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	73	K
9	SADİFE U	7507	8.51	79	45	1.2	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	81	K
10	HAKAN İ	718.9	64.14	497	40	1.2	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	34	E
11	SAADET S	2134	3.65	43	50	1.2	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	80	K
12	HÜSEYİN Y	1951	18.72	62	37	1.3	NSTEMI	VAR	VAR	YOK	51	E
13	HASAN H	16700	45.51	450	70	1.1	NSTEMI	VAR	YOK	VAR	81	E
14	İSHAK T	579.5	1.64	43	53	1.1	NSTEMI	VAR	YOK	YOK	57	E
15	TAHİR D	652.6	5.6	72	60	1.2	NSTEMI	YOK	YOK	YOK	62	E
16	ALİ K	393.7	1.3	33	55	1.1	NSTEMI	VAR	VAR	YOK	65	E
17	HABİBE A	4460	16.62	64	41	1.2	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	76	K
18	YUSUF K	4826	6.02	42	51	1.3	NSTEMI	YOK	VAR	VAR	74	E

**Tablo 9: ST Elevasyonlu Akut Myokard İnfarktüsü Hasta Bilgileri ve Çalışılan Parametreler**

SIRA	İSİM	PRO-BNP (pg/mL)	TROPONİN I (ng/mL)	CK-MB (U/L)	LVEF (%)	DHSİ	TANI	Sigara	H.T	DİABET	YAŞ	CİNS
1	AZİZ Y	5998	4.65	21	25	1.4	STEMI	VAR	VAR	VAR	60	E
2	HÜSEYİN T	2558	0.1	40	24	1.4	STEMI	YOK	YOK	VAR	67	E
3	ADEM E	33.3	0.08	36	55	1.1	STEMI	VAR	YOK	VAR	51	E
4	SAMİ B	205	1.2	41	62	1.1	STEMI	YOK	VAR	VAR	65	E
5	HAMDİ G	18564	38.3	191	40	2	STEMI	VAR	YOK	VAR	62	E
6	AHMET A	1843	1.83	63	30	2.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	56	E
7	MEHMET E	39.2	0.05	63	56	1.1	STEMI	VAR	YOK	VAR	50	E
8	FATMA Y	3700	8.32	83	26	2.3	STEMI	YOK	YOK	VAR	68	K
9	ŞEMSETTİN E	491	1.9	31	53	1.2	STEMI	VAR	YOK	VAR	45	E
10	ABDULLAH Y	1481	15.3	86	71	1.2	STEMI	VAR	YOK	YOK	64	E
11	ETHEM KAN	441	1.3	29	45	1.3	STEMI	VAR	YOK	YOK	44	E
12	BAHRİ A	5680	6.29	74	50	1.2	STEMI	VAR	VAR	YOK	86	E
13	KIYMET K	8255	26	73	45	1.2	STEMI	YOK	VAR	VAR	75	K
14	YÜKSEL Y	593	2.02	28	59	1.1	STEMI	VAR	VAR	YOK	56	E
15	ÖMER K	708	2.3	35	50	1.2	STEMI	VAR	YOK	YOK	34	E
16	HAYGANUŞ Y	2161	1.59	27	49	1.5	STEMI	VAR	YOK	YOK	69	K
17	SEVİM E	1233	6.61	49	51	1.3	STEMI	YOK	VAR	VAR	57	K
18	HEDİYE S	1138	2.75	26	48	1.2	STEMI	YOK	VAR	YOK	54	E
19	CEMİL Y	1124	2.4	28	57	1.3	STEMI	VAR	VAR	VAR	61	E
20	KARABEY B	2642	3.29	65	45	1.3	STEMI	VAR	VAR	YOK	64	E
21	RECEP Y	229	1.66	37	29	1.8	STEMI	VAR	YOK	VAR	45	E
22	AYŞE D	1144	2.32	51	35	1.8	STEMI	YOK	VAR	VAR	64	K
23	NEFİSE T	1413	3.64	56	50	1.4	STEMI	YOK	VAR	YOK	73	K
24	GÜLPERİ G	1126	1.86	39	53	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	76	K
25	HÜSEYİN Ç	115	0.39	52	64	1.2	STEMI	VAR	VAR	VAR	68	E
26	NURCAN A	180	0.04	18	46	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	65	K
27	FEYZİ G	294	0.21	27	58	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	56	E
28	OSMAN E	940	8.38	116	53	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	55	E
29	SAMET Y	2850	1.66	46	29	1.8	STEMI	VAR	YOK	YOK	44	E
30	SALİM Ö	100.4	0.36	26	61	1.1	STEMI	VAR	VAR	VAR	59	E
31	MUSTAFA K	68.39	0.03	16	56	1.1	STEMI	VAR	YOK	YOK	52	E
32	ÖMER M	681.3	1.8	46	60	1.1	STEMI	VAR	VAR	YOK	45	E
33	FERİT E	567.3	2.95	79	60	1	STEMI	VAR	YOK	YOK	37	E

**Tablo 10: Kararsız Angina Pektorisli Hasta Bilgileri ve Çalışılan Parametreler**

SIRA	İSİM	PRO-BNP (pg/mL)	TROPONİN I (ng/mL)	CK-MB(U/L)	LVEF(%)	DHSİ	TANI	Sigara	H.T	DİABET	YAŞ	CİNS
1	HATİCE S	439.2	5.56	45	50	1.3	USAP	YOK	VAR	YOK	57	K
2	SEVGİ N	348	2.25	79	56	1	USAP	YOK	YOK	YOK	53	K
3	KARABEY Ç	639.7	2.01	36	66	1	USAP	VAR	VAR	VAR	67	E
4	N FERMAN Ç	19472	11.41	71	43	1.3	USAP	VAR	YOK	YOK	79	K
5	AHMET Ö	609.4	2.24	38	46	1.3	USAP	VAR	YOK	YOK	44	E
6	KAZIM E	1458	3.97	44	43	1.1	USAP	YOK	VAR	YOK	64	K
7	DURSUN A	451.6	0.08	24	27	2	USAP	VAR	VAR	VAR	65	E
8	KEZBAN Ö	1144	3.01	30	58	1.1	USAP	YOK	VAR	VAR	58	K
9	LALİHAN Y	313.5	1.63	18	52	1.1	USAP	YOK	VAR	YOK	67	K
10	SELİM A	1235	3.6	28	47	1.3	USAP	VAR	VAR	VAR	59	E
11	SEMiHA K	1856	1.8	31	48	1.3	USAP	YOK	VAR	VAR	63	K
12	MUSTAFA S	856.8	9.25	56	44	1.2	USAP	VAR	VAR	YOK	61	E

**Tablo-11:AKS Hastalarında Cinsiyet Dağılımı**

	E	K	p
Sayı	42	21	<b>0.008</b>
Yüzde	66.7	33.3	

AKS hastalarının yüzde 66.7 erkek, % 33.3' ü kadın olup; erkeklerin oranı istatistiksel olarak daha fazladır. ( $p < 0.05$ ) (Tablo 11)

**Tablo-12: AKS Hastalarında Yaş Düzeyi**

	Yaş
Ortalama $\pm$ sd	61 $\pm$ 12
Min-Max	34-86

Bu hastaların yaş ortalaması,  $\pm$ sd' si 61 $\pm$ 12 olup, 34-86 yaşlar arasında dağılım göstermiştir. (Tablo 12)

**Tablo-13: AKS Hastalarında Biyokimyasal ve Ekokardiyografik Parametrelerin Düzeyleri**

	pro-BNP	Troponin I	CK-MB	LVEF	DHSİ
Ortalama±sd	2515±4130	6.36±11.3	63±80	48±12.3	1.30±0.33
Min-Max	11.38-19472	0.03-64	16-497	22-71	1.0-2.4

AKS hastalarının biyokimyasal kardiyak markırları proBNP, troponin I ve CK-MB ortalama, ±sd' leri, min-max değerleri sırasıyla; 2515±4130, 11.38-19472, 6.36±11.3 0.03-64, 63±80 16-497 düzeylerinde seyretmiştir. (Tablo 13)

AKS hastalarının ekokardiyografik parametreleri olan LVEF ve DHSİ ortalama, ±sd' leri, min-max değerleri sırasıyla; 48±12.3 22-71, 1.30±0.33 1.0-2.4 olarak saptanmıştır. (Tablo 13)

**Tablo-14: AKS Hastalarında proBNP ile LVEF ve DHSİ Arasındaki Korelasyon Tablosu**

		LVEF	DHSİ
Pro-BNP	r	-0.138	0.290
	p	0.282	<b>0.021</b>

AKS hastalarında proBNP ile DHSİ arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır. ( $p < 0.05$ ) Yani proBNP yükseldikçe duvar hareket indeksi artmaktadır (Tablo 14, şekil 8 ve 9). **proBNP yükseldikçe ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi anlamlı değil.**

**Tablo-15: AKS Alt Gruplarında Yaş, Biyokimyasal ve Ekokardiyografi Parametrelerin Düzeyleri**

	Grup	N	Ortalama±sd	Min-Max	P
Yaş	STEMI	33	58±12	34-86	0.138
	NSTEMI	18	66±14	34-81	
	USAP	12	61±10	42-79	
Pro-BNP	STEMI	33	2079±3517	33.28-18564	0.380
	NSTEMI	18	3435±4324	11.38-16700	
	USAP	12	2337±5411	297.8-19472	
Troponin I	STEMI	33	4.59±7.93	0.03-38.33	0.084
	NSTEMI	18	11.8±17.2	0.15-64.14	
	USAP	12	3.05±2.83	0.08-11.41	
CK-MB	STEMI	33	51.45±34	16-191	0.210
	NSTEMI	18	55.4±22.4	24-107	
	USAP	12	36.9±14.5	18-71	
LVEF	STEMI	33	48±12.4	24-71	0.214
	NSTEMI	18	50.7±11.6	25-70	
	USAP	12	42.7±12.5	22-66	
DHSİ	STEMI	33	1.34±0.33	1-2.3	0.0394
	NSTEMI	18	1.29±0.37	1-2.4	
	USAP	12	1.19±0.28	0.95-2	

STEMİ, NSTEMİ, USAP hastalarının yaş ortalaması,  $\pm$ sd'leri sırasıyla; (58 $\pm$ 12, 66 $\pm$ 14, 61 $\pm$ 10) olup yaş değerleri arasında anlamlı fark yoktur. ( $p>0.05$ ) (Tablo 15)

STEMİ, NSTEMİ, USAP hastalarının biyokimyasal kardiyak markırları proBNP, ortalaması,  $\pm$ sd'leri, min-max değerleri sırasıyla; 2079 $\pm$ 3517 33.28-18564, 3435 $\pm$ 4324 11.38-16700, 2337 $\pm$ 5411 297.8-19472, troponin I ortalaması,  $\pm$ sd'leri, min-max değerleri sırasıyla 4.59 $\pm$ 7.93 0.03-38.3, 11.8 $\pm$ 17,2 0.15-64.14, 3.05 $\pm$ 2.83 0.08-14.41 CK-MB ortalaması,  $\pm$ sd'leri, min-max değerleri sırasıyla; 51.45 $\pm$ 34 16-191, 55.4 $\pm$ 22.4 24-107, 36.9 $\pm$ 14.5 18-71 olup bu kardiyak markırların gruplardaki dağılımları istatistiksel olarak benzerdir ( $p>0.05$ ) (Tablo 15).

STEMİ, NSTEMİ, USAP hastalarının ekokardiyografik parametrelerinden LVEF ortalaması,  $\pm$ sd'leri, min-max değerleri sırasıyla; 48 $\pm$ 12.4 24-71, 50.7 $\pm$ 11.6 25-70, 42.7 $\pm$ 12.5 22-66 ve DHSİ ortalaması,  $\pm$ sd'leri, min-max değerleri sırasıyla; 1.34 $\pm$ 0.33 1-2.3, 1.29 $\pm$ 0.37 1-2.4, 1.19 $\pm$ 0.28 0.95-2 olup gruplardaki düzeyleri benzerdir. ( $p>0.05$ ) (Tablo 15) Kısaca STEMİ, NSTEMİ, USAP hastalarında biyokimyasal ve ekokardiyografik bulguların ayırıcılık tanısı yok.

**Tablo-16: AKS Hastalarının HT Durumuna Bağlı Olarak Ayrılmış Ekokardiyografik Parametrelerin Değerleri**

	HT	N	Ortalama $\pm$ sd	p
LVEF	Yok	28	48.7 $\pm$ 13.0	0.677
	Var	35	47.4 $\pm$ 11.9	
DHSİ	Yok	28	1.33 $\pm$ 0.35	0.490
	Var	35	1.27 $\pm$ 0.32	

**Tablo-17: AKS Hastalarının Diabet Durumuna Bağlı Olarak Ayrılmış Ekokardiyografik Parametrelerin Değerleri**

	Diabet	N	Ortalama $\pm$ sd	p
LVEF	Yok	34	49.6 $\pm$ 10.6	0.253
	Var	29	46.0 $\pm$ 14.0	
DHSİ	Yok	34	1.22 $\pm$ 0.22	0.073
	Var	29	1.38 $\pm$ 0.41	

AKS hastalarında HT olan, olmayan diabet olan, olmayan; Grupların LVEF'lerinin ortalaması,  $\pm$ sd'leri sırasıyla; 47.4 $\pm$ 11.9 48.7 $\pm$ 13.0, (46.0 $\pm$ 14.0, 49.6 $\pm$ 10.6) olup hem grup içi hem de gruplar arası farklılık arz etmemektedir. ( $p>0.05$ ) (Tablo 16,17)

AKS hastalarında HT olan olmayan ; diabet olan olmayanların DHSİ'lerinin ortalama,  $\pm$ sd' leri sırasıyla;  $1.27\pm 0.32$   $1.33\pm 0.35$ ,  $1.38\pm 0.41$ ,  $1.22\pm 0.22$  olup hem grub içi hem de gruplar arası farklılık arz etmemektedir. ( $p>0.05$ ) (Tablo 16,17)

**Tablo-18: AKS Hastalarının Cinsiyet Durumuna Bağlı Olarak Ayrılmış Biyokimyasal Kardiyak Markırlarının Düzeyleri**

	Cinsiyet	N	Ortalama $\pm$ sd	Min-Max	p
Pro-BNP	E	42	2234 $\pm$ 4022	11.38-18564	<b>0.046</b>
	K	21	3076 $\pm$ 4383	179.6-19472	
Troponin I	E	42	6.70 $\pm$ 13.2	0.03-64.14	0.091
	K	21	5.69 $\pm$ 6.08	0.04-25.95	
CK-MB	E	40	50.6 $\pm$ 32	16-191	0.821
	K	21	48.5 $\pm$ 21.7	18-86	

AKS hastalarında erkek ve kadınlardaki proBNP ortalama,  $\pm$ sd' leri, min-max değerleri sırasıyla; 2234 $\pm$ 4022 11.38-18564, 3076 $\pm$ 4383 179.6-19472 ve troponin I ortalama,  $\pm$ sd' leri, min-max değerleri sırasıyla; 6.70 $\pm$ 13.2 0.03-64.14, 5.69 $\pm$ 6.08 0.04-25.95 arasındadır. Sadece cinsiyet bakımından proBNP dağılımları farklılık arz etmektedir. ( $p<0.05$ ) (Tablo 18 (şekil 10)) Bu bulgu beklenen bulgudur. Pro-BNP'nin kadın ve erkek referans aralıkları literatürde ve üretici firmanın verilerinde farklı olarak verilmiştir.

**Tablo-19 AKS Hastalarının Diabet Durumuna Bağlı Olarak Ayrılmış Biyokimyasal Kardiyak Markırlarının Düzeyleri**

	Diabet	N	Ortalama $\pm$ sd	Min-Max	p
Pro-BNP	Yok	34	1610 $\pm$ 3334	11.38-19472	0.113
	Var	29	3577 $\pm$ 4743	33.28-18564	
Troponin I	Yok	34	5.30 $\pm$ 11.2	0.03-64.14	0.282
	Var	29	7.60 $\pm$ 11.5	0.05-45.51	
CK-MB	Yok	33	45.9 $\pm$ 22.9	16-116	0.408
	Var	28	53.9 $\pm$ 34.3	21-191	

AKS hastalarında diabet olan ve olmayanların proBNP ortalama,  $\pm$ sd' leri, min-max değerleri sırasıyla; 3577 $\pm$ 4743 33.28-18564, 1610 $\pm$ 3334 11.38-19472, troponin I ortalama,  $\pm$ sd' leri, min-max değerleri sırasıyla 7.60 $\pm$ 11.5 0.05-45.51, 5.30 $\pm$ 11.2 0.03-64.14 ve CK-MB ortalama,  $\pm$ sd' leri, min-max değerleri sırasıyla 53.9 $\pm$ 34.3 21-191, 45.9 $\pm$ 22.9 16-116 arasında seyretmiş olup diabet bakımından proBNP, troponin I ve CK-MB dağılımları benzerlik göstermektedir. ( $p>0.05$ ) (Tablo 19)

**Tablo-20 AKS Hastalarının HT Durumuna Bağlı Olarak Ayrılmış Biyokimyasal Kardiyak Markırların Düzeyleri**

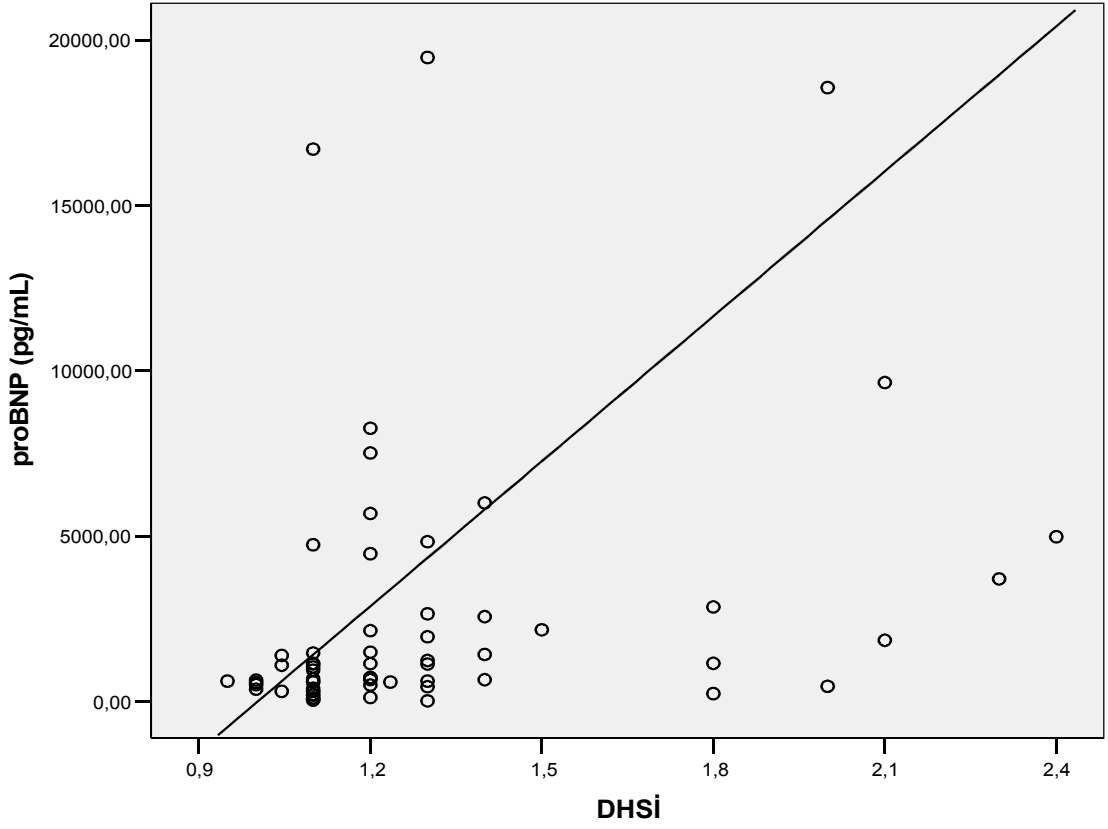
	HT	N	Ortalama±sd	Min-Max	p
Pro-BNP	Yok	28	2789±5542	11.38-19472	0.146
	Var	35	2296±2569	100.4-9640	
Troponin I	Yok	28	7.96±15.5	0.03-64.14	0.180
	Var	35	5.09±6.21	0.08-25.95	
CK-MB	Yok	26	54.3±36.7	16-191	0.277
	Var	35	46.2±20.7	18-107	

AKS hastalarında HT olan ve olmayanların proBNP ortalama, ±sd' leri, min-max değerleri sırasıyla; 2296±2569 100.4-9640, 2789±5542 11.38-19472, troponin I ortalama, ±sd' leri, min-max değerleri sırasıyla 5.09±6.21 0.08-25.95, 7.96±15.5 0.03-64.14 ve CK-MB ortalama, ±sd' leri, min-max değerleri sırasıyla 46.2±20.7 18-107, 54.3±36.7 16-191 arasında olup; HT bakımından proBNP, troponin I ve CK-MB dağılımları benzerlik göstermektedir. (p>0.05) (Tablo 20)

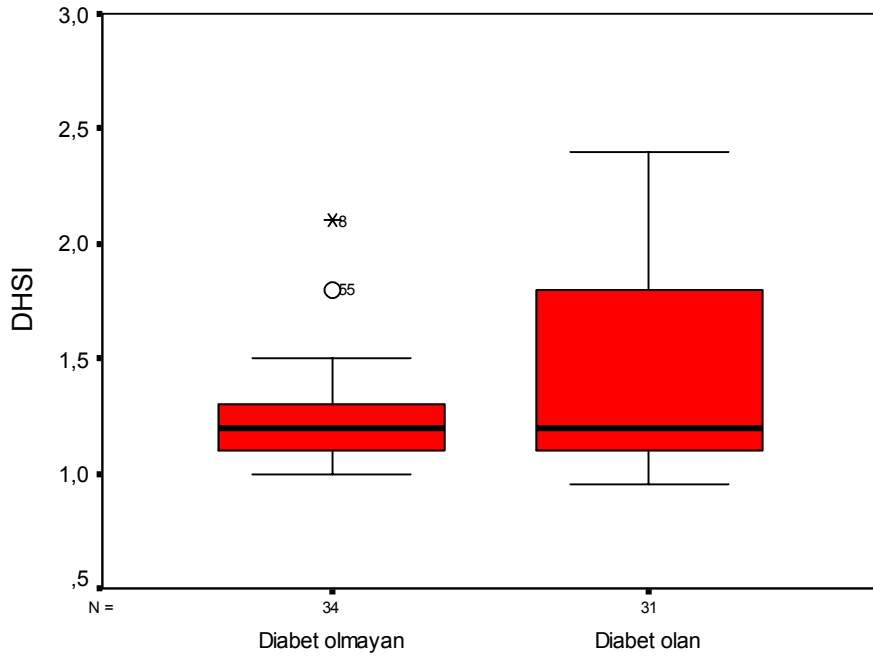
**Tablo-21 AKS Hastalarının Sigara Kullanımına Bağlı Olarak Ayrılmış Biyokimyasal Kardiyak Markırların Düzeyleri**

	Sigara	N	ortalama±sd	Min-Max	p
Pro-bnp	Yok	23	2248±2273	205.4-8255	0.087
	Var	40	2669±4912	11.38-19472	
Troponin-I	Yok	23	5.30±5.70	0.1-25.95	0.074
	Var	40	6.97±13.5	0.03-64.14	
ckmb	Yok	23	48.9±19.9	18-86	0.879
	Var	38	50.1±33.2	16-191	

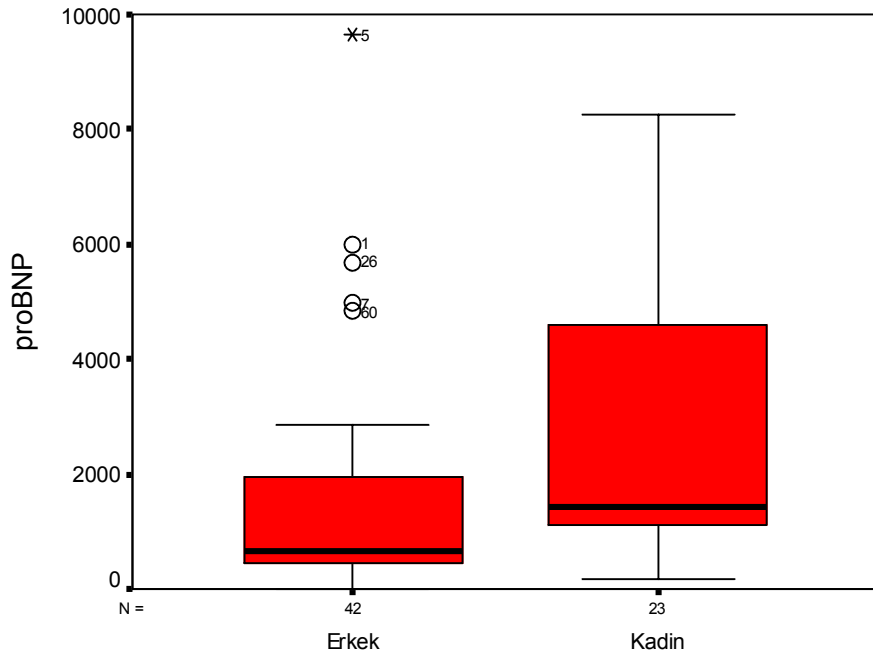
AkS hastalarında sigara içen ve içmeyenlerin proBNP ortalama, ±sd' leri, min-max değerleri sırasıyla; 2669±4912 11.38-19472, 2248±2273 205.4-8255 ve troponin I ortalama, ±sd' leri, min-max değerleri sırasıyla 6.97±13.5 0.03-64.14, 5.30±5.70 0.1-25.95 arasında olup sigara kullanma bakımından proBNP ve troponin I dağılımları benzerlik göstermektedir. (p>0.05) (Tablo 21)(şekil 11)



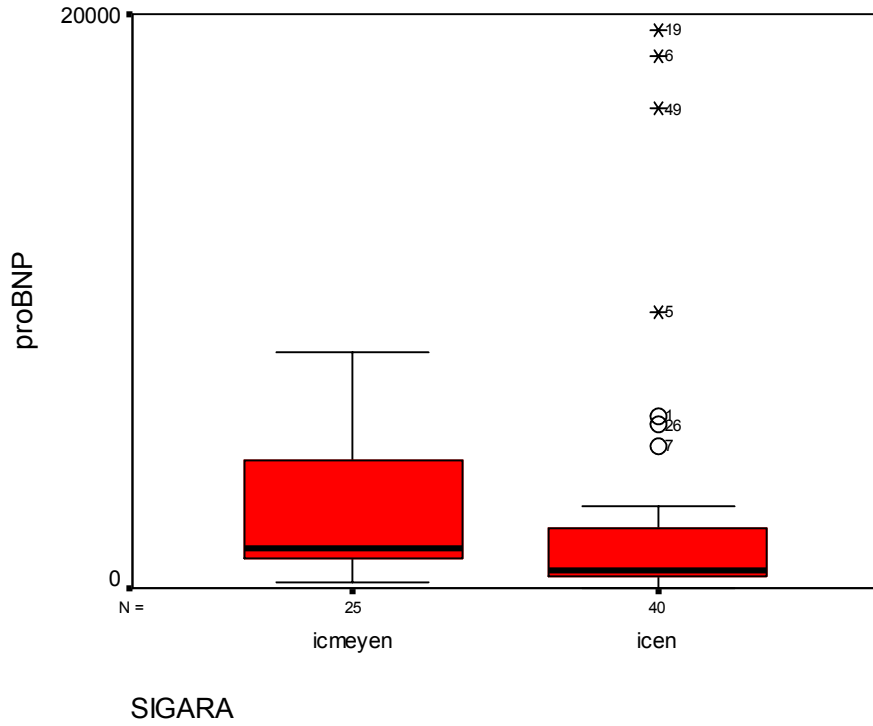
Şekil 8: proBNP ile DHSİ Arasındaki Saçılım Grafiği



Şekil-9: AKS Hastalarında Diabet Durumuna Göre DHSİ Dağılımının Box-plot Gösterimi



Şekil-10: AKS Hastalarında Cinsiyet Durumuna Göre proBNP Dağılımının Box-plot Gösterimi



Şekil-11: AKS Hastalarında Sigara Kullanımına Göre proBNP Dağılımının Box-plot Gösterimi

## V-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, myokard 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.

BNP ve NT-proBNP'nin AKS' li hastalarda yükseldiğini ve önemli prognostik değere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen, (7-8) bu peptidlerin AKS' li hastalardaki tanısal değerini araştıran çalışma sayısı daha azdır. (106)

AKS sonrası prognoz değerlendirmesi önemli bir konudur. AKS sonrası prognozun en güçlü göstergeleri; sistolik fonksiyonun bozukluğunun derecesi, KAH' ın yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır. Sol ventrikül remodellingi, kalp boşluklarının genişlemesi, geometrisinin değişmesi ve ventrikül fonksiyonunun giderek kötüleşmesi ile karakterize durum MI' ın istenmeyen komplikasyonlarıdır. Sol ventrikül remodellingin mortalite ve kalp yetersizliği ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle remodelling açısından yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi önem arz etmektedir. (107)

BNP ve NT-proBNP, duvar gerilimindeki artışa bağılı olarak ventrikül miyokardından salınan biokimyasal belirteçlerdir. Duvar geriliminde artma, remodellingin erken döneminde başlayan, önemli bir komponentidir. Dolayısıyla sol ventrikül kavitesi genişlemeden önce remodellingin öngörülmesinde, BNP ve NT-proBNP düzeyleri yol gösterici olabilir. Son yıllarda BNP ve NT-proBNP' nin sol ventrikül disfonksiyonunu, MI sonrası remodellingi öngörmede önemli bir parametre olduğu, yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlanan çalışmalar giderek artmıştır. (7-8)

AKS' de BNP ile ilgili olarak, başlangıçta ST elevasyonlu MI' lı hastalarda küçük vaka kontrollü çalışmalar yapılmıştır. 1992' de Morita ve ark, ardarda gelen ST elevasyonlu MI' lı 50 hastada seri olarak serum BNP düzeylerini tayin etmişlerdir. BNP düzeylerinin, MI sonrası direkt myokard hasarı ve kompensatuar sistemin bir parçası olarak yükselmeye başladığını, 16-21. saatte bir zirve yaptıktan sonra hafif bir azalma periyoduna girdiğini ve 5. gün ikinci bir zirve yaptığını gözlemlediler. Bazı hastalarda ise, monofazik bir BNP patterni elde edilmiştir. Bu hastalarda 16. saatteki zirve sonrasında ikinci bir pik izlenmemiştir. Bifazik pattern daha çok anterior infarktüslerde, düşük ejeksiyon fraksiyonunda, kalp yetersizliği gelişenlerde ve plazma kreatin kinaz düzeyleri yüksek olan hastalarda gözlenmiştir. (108)

Talwar ve ark, AMI' ı takiben 60 hastada 14-48. saat, 49-72. saat, 73-120. saat, 121-192. saatte ve hayatta kalanlarda 6. haftada NT-proBNP ölçümü yapmışlardır. İnferior infarktüsle karşılaştırıldığında, anterior infarktüste daha yüksek ( $p < 0,05$ ) olmak üzere, NT- proBNP seviyeleri bütün örneklerde yüksek bildirilmiştir. Anterior infarktüste 14-48 saat ve 121-192 saatler arasında pik olmak üzere, bifazik bir profil elde edilmiştir. (109)

De Lemos ve ark. İskemi belirtilerinin saptanmasını takip eden ilk günlerde yapılacak B tipi natriüretik peptid ölçümlerinin, akut koroner sendromda risk açısından belirleyici bilgi sağladığına dikkat çekmektedirler. (85) Gill D ve ark. (110) MI' lı hastalarda NT-proBNP düzeyleri artışının, diğer natriüretik peptidlerden daha mutlak ve orantısal olduğunu bildirmektedirler. Qrn 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. (111) 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. (112)

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. (113)

Darbar ve ark, AMI' lı 75 hastada yaptıkları araştırmada, hipertansiyon, LVEF ve Killip sınıflamasını kapsayan lojistik regresyon analizinde, BNP'nin kardiyovasküler mortaliteyi belirlemede gören tek bağımsız faktör olduğu ileri sürülmektedir. (114)

Jernberg ve ark, semptomların başlamasından ortalama 6 saat sonra ST segment elevasyonu olmayan ve göğüs ağrısından dolayı koroner bakım ünitesine kabul edilen 775 hastada plasma NT-proBNP düzeyini tayin ettikleri hastaları, ortalama 40 ay süreyle izlemişlerdir. Plazma NT-proBNP seviyelerine göre hastalar, 4 gruba bölündüğünde, en düşük çeyrekle karşılaştırıldığında, ikinci, üçüncü ve dördüncü çeyrekteki hastalar sırasıyla % 4.2, 10.7, 26.6 sonraki relatif ölüm riskine sahip olarak bulunmuşlardır. Bu çalışma, plazmada NT-proBNP düzeyi tayininin uzun dönem risk belirlenmesi açısından yararlı olduğunu göstermektedir. (115)

Benzer şekilde, Galvani ve ark, 1756 hastada, göğüs ağrısının başlamasından ortalama 3 saat sonra plasma NT-proBNP seviyelerini tayin etmişlerdir. 113 hastanın 30 gün içinde öldüğü (% 6.4) bu çalışmada, ortalama NT-proBNP seviyeleri 353 ng/L (107-1357 ng/L) idi. NT-proBNP seviyelerine göre belirlenen en düşük çeyrekle karşılaştırıldığında, ikinci, üçüncü ve dördüncü çeyrekteki hastaların sonraki relatif ölüm riskleri sırasıyla % 2.94, 5.32, ve 11.5' di. Bu çalışmanın sonucunda, AKS' li hastaların erken risk değerlendirmesinde başvuruda NT-proBNP ölçümünün tedavi stratejileri belirlemek için gerekli olduğu ileri sürülmektedir. (116)

Yine Galvani ve ark, natriüretik peptidlerin prognostik değerini inceleyen mevcut çalışmaların meta-analizini yaparak şu sonuçlara varmışlardır:

Natriüretik peptidlerin prognostik değerleri; hem kısa, hem uzun dönemde, hasta ilk başvurduğunda ya da hastanede yatış sırasında, BNP ya da NT-proBNP için ST-elevasyonlu ya da non-ST elevasyonlu hastalarda benzerdir. Plazmada natriüretik peptid düzeyi ölçümünün, AKS' li hastaların rutin değerlendirmesinde kullanımı önerilmektedir. ( 117)

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran bir hastada tanı genellikle, klinik hikaye, EKG ve biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi ile konulur. Klinik hikayenin tanıda önemli bir yeri olmasına rağmen, bazı kişilerde, özellikle yaşlılarda (118) ve kadınlarda, (119) göğüs ağrısı tipik olmayabilir. EKG ucuz, invaziv olmayan, objektif bilgi sunan bir testir, ancak akut MI' ın özellikle erken dönemlerinde duyarlılığı düşüktür. (120) Kardiyak biyokimyasal belirteçler, göğüs ağrısı ile başvuran hastaların tanı ve risk belirlemede çok önemli role sahiptirler. İdeal bir markır; yüksek klinik duyarlılık ve özgüllük ile AMI' ın erken dönemlerinde yükselerek erken tanıyı sağlamalı, AMI sonrası birkaç gün yüksek kalmalı, hızlı çalışmalı ve ucuz olmalıdır. Bu özelliklerin tamamını kapsayan markır henüz mevcut değildir. Bugün en sık kullanılan markırlar; CK-MB ve kardiyak troponinlerdir.

Acil servise başvuran hastaların %5-8' inde başvuru nedeni göğüs ağrısıdır. (121) Bu şikayetle başvuran hastaların üçte ikisinin hastaneye yatırıldığı, ancak bunların sadece % 15' inde AMI teşhisi konulduğu görülmüştür. (122) Hastaneye yatırılmayan % 40 hastanın % 2-10' unda ise gerçekte akut MI olduğu halde tanı konmadan acil servisten taburcu edildiği tespit edilmiştir. (122-123) Acil servise gereksiz kabulleri önleyecek, ancak AKS hastaları atlamayacak doğru, etkili ve hızlı tanı yöntemlerine ihtiyaç olduğu açıktır.

Bassan ve ark, göğüs ağrısı ile acile başvuran NSTEMI' lı 72 hastada özellikle CK-MB ve/veya Troponin I tanı koydurucu olmadığında, BNP' nin standart kardiyak belirteçlere ek bir yardım sağladığını göstermişlerdir. (107) BNP için 80 pg/ml eşik değer olarak alındığında, sonradan NSTEMI tanısı alan hastaların yaklaşık % 70' inin BNP değerleri yüksekken, sadece % 50' sinde CK-MB ya da troponin I yüksekliği bildirilmiştir. İnfarktüs için BNP' nin spesifitesi, CK-MB ve Troponin I' ya göre oldukça düşüktü. (% 98'e % 70) Bu durum BNP' nin myokardial stres artışına neden olan diğer durumlarda salınmasından dolayıdır. MI' ın erken tanısında BNP ölçümünün bazı avantajları vardır. Birincisi; başvuruda BNP, CK-MB ve troponinin düşük olması MI riskinin de düşük olduğunu düşündürür. Bassan ve ark, yaptıkları çalışmada riski % 2-3 olarak belirtmişlerdir. İkincisi; MI tanısı doğrulanmasa bile yüksek plazma BNP seviyesi, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği için, güçlü bağımsız bir göstergedir.

Çalışmamızda benzer şekilde Akut koroner sendromlu hastalarda üretici firmanın verdiği serum NT-proBNP' nin referans değerlerine 0-150 pg/mL göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Fakat grublar (STEMİ, NSTEMİ, USAP) arasında gerek NT-proBNP gerekse 5. gün LVEF değerleri açısından anlamlı bir fark

saptanmadı. Bu durumun olası bir açıklaması; natriüretik peptidlerin bifazik yükselme göstermesinden ve hastaların ağrı başlar başlamaz hastaneye müracat etmemelerinden dolayı, kan alım zamanının NT-proBNP' nin pik yaptığı zamana denk gelememiş olmasıdır. Seri ölçüm yapılarak bu pikin yakalanması daha muhtemeldir.

Bizim bulgularımızda AKS' li hastalarda yaşla beraber pro-BNP düzeyleri artarken, erkek ve kadınlardaki proBNP değerlerinin ortalama,  $\pm$ sd' leri sırasıyla; 2234 $\pm$ 4022, 3076 $\pm$ 4383, min-max değerleri sırasıyla; 11.38-18564, 179.6-19472 olup cinsiyet bakımından proBNP dağılımları farklılık arz etmektedir. ( $p < 0.05$ ) Üretici firmanın verdiği referans değerlerinde Erkek : 0 ile 100 (pg/mL) Kadın: 0 ile 150 (pg/mL) arasında olup kadın proBNP değerleri erkek değerlerinden yüksektir. Bulgularımız Clerico ve ark (124) Ohman ve ark. (125) Saffe ve arkadaşlarının (126) çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Clerico ve ark (124) çalışmalarında daha yüksek yaş ortalamasına sahip hasta grubunda ortalama NT-proBNP düzeyi yüksekliğiyle, bu kardiyak hormonun yorumlanmasında yaş faktörünün akılda tutulması gerektiğini göstermişlerdir. Ohman ve ark. (125) Saffe ve ark. (126) kardiyovasküler hastalık bulunmayan sağlıklı bireylerde BNP düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre değişim gösterdiğini ortaya koymuşlardır. BNP düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmaktadır ve yaşla doğru orantılı olarak da artmaktadır. (125-126) BNP düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmakla beraber sebebi bilinmemektedir. Bununla beraber AKS' li hastalarda pro-BNP' nin artan yaşla artışı, değerlendirmede yaş ve cinsiyetin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda AKS' li hastaların NT-proBNP düzeylerinin yükselmesiyle LVEF değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi anlamlı değil).  $P < 0.282$  Bulgularımız Campbell ve ark. (127) McCullough ve ark. (91) Bay M (113) ve arkadaşlarının çalışmaları ile paralellik göstermekte olup Campbell ve ark. (127) MI sonrası normal sistolik fonksiyona sahip ( LVEF= % 50 ) hastaların % 87' sinde artmış NT-proBNP düzeylerini saptayarak kardiyak disfonksiyonda NT-proBNP' nin sistolik disfonksiyondan bağımsız duyarlı bir gösterge olduğunu göstermişlerdir. McCullough ve ark. (91) Esas salınım yeri ventriküler myokard olmakla beraber hafif orta düzeyde NT-proBNP yüksekliği sol ventrikül sistolik disfonksiyonu için spesifik olmadığından kardiyak anomaliler açısından geniş kapsamlı duyarlı bir belirteç olarak kabul edilmelidir. Uygun klinik tabloda , doğru

yorumlandığında NT-proBNP ölçümlerinin çok yararlı tanısal bilgi sağlayabileceğini bildirmişlerdir.

AKS' li hastalarda subakut evrede yapılan NT-proBNP ölçümünün mortalite üzerindeki prognostik değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Omland ve ark. (128) non- ST elevasyonu bulunan AKS' li hastalarda erken ölenlerin yaşayanlara 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. Semptomların yerleşmesinden itibaren 10 saat içinde nöropeptidlerin erken ölçümüne ilişkin bu çalışmalar NT-proBNP' nin mortalite üzerinde bağımsız prediktif değer taşıdığını gösterir. (97)

Bu çalışmada Akut koroner sendromlu hastalarda serum pro-BNP düzeyleri, üretici firmanın verdiği referans değerlerine (0-150 pg/mL) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu hastalarda hastaneye gelişte bakılan pro-BNP düzeyi ile 5. günde bakılan LVEF değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Pro-BNP değerleri ile DHSI arasında ise pozitif bir korelasyon vardı. DHSI sol ventrikül global ejeksiyon fraksiyonuna göre, infarkt alanı genişliğini göstermede daha duyarlı bir parametredir. Sonuç olarak Akut koroner sendromlu hastalarda gelişte bakılan Pro-BNP düzeyleri infarkt alanı genişliği ile ilişkili bulunmuştur. Pro-BNP düzeyi arttıkça infarkt alanı genişliğinin de arttığı tespit edilmiştir.

## VI- ÖZET

Daha önce MI geçirmemiş, ilk kez akut koroner sendromla hastaneye yatırılan hastalarda plazma pro-BNP düzeylerinin Ekokardiyografiyle tesbit edilen infarkt alanı ile ilişkisini inceledik

18 STEMI, 33 NSTEMI, 12 USAP olan toplam 63 AKS' li hasta ( yaş ort 61±12) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesinde yatırıldı. Ağrının başladığı saat göz önünde tutularak 4-12. saatler arasında kuru tüpe alınan kanlarda serum CK-MB aktivite ölçümü, kimyasal immünoinhibisyon yöntemiyle Roche Modüler DP otoanalizöründe Roche kitleri kullanılarak yapıldı. Troponin I ( cTn I ) için hastaların gelişlerinde ve gelişlerinin 72. saatinde heparinli tüpe alınan venöz kanlarda plazma troponin I ölçümü kemilümminesans yöntemiyle Access immünoassay analizöründe Beckman kitleri kullanılarak yapıldı. Ağrının başlangıcından itibaren 12-24. saatler arasında EDTA' lı tüpe alınan venöz kanlarda Plazma pro-BNP ölçümleri elektrokemilümminesans immünoassay prensibi ile Roche Diagnostics' in NT-proBNP kiti kullanılarak Roche Elecsys 2010' da çalışıldı. Hastalara yatışlarının 5. gününde General Electric Vivid 3 ekokardiyografi cihazıyla sol lateral dekübit pozisyonunda ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Bu çalışmada Akut koroner sendromlu hastalarda serum pro-BNP düzeyleri, üretici firmanın verdiği referans değerlerine ( 0-150 pg/mL ) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu hastalarda hastaneye gelişte bakılan pro-BNP düzeyi ile 5. günde bakılan LVEF değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Pro-BNP değerleri ile DHSI arasında ise pozitif bir korelasyon vardı. DHSI sol ventrikül global ejeksiyon fraksiyonuna göre, infarkt alanı genişliğini göstermede daha duyarlı bir parametredir. Sonuç olarak Akut koroner sendromlu hastalarda gelişte bakılan Pro-BNP düzeyleri infarkt alanı genişliği ile ilişkili bulunmuştur. Pro-BNP düzeyi arttıkça infarkt alanı genişliğinin de arttığı tespit edilmiştir.

## VI- SUMMARY

In this study, we examined the relationship between proBNP levels and infarct areas detected by Echocardiography in patients hospitalised with the diagnosis of acute coronary syndrome without previous MI history.

A total of 63 acute coronary syndrome patients (18 STEMI, 33 NSTEMI, 12 USAP) hospitalised in coronary intensive care unit of Şişli Etfal Education and Research Hospital, were included in the study. Blood samples were taken 4-12. hours after the beginning of the pain. CK-MB levels of these samples were measured by chemical immunoinhibition method in Roche Modular DP autoanalyzer using Roche reactivities. Blood samples for Troponin I measurement were taken at the beginning and 72. hour, Tn I were measured by chemiluminescent method in Access immunoassay analyzers using Beckman coulter reactivities. Plasma pro-BNP levels were measured between 12-24. hours after onset of pain. In Roche Elecsys 2010 analyzers electrochemiluminescence immunoassay method with Roche-Diagnostic NT- proBNP reactivities. In the fifth day of the hospitalisation Echocardiography examination with General Electric Vivid 3 Echocardiography device in left lateral decubitus position had been performed in all patients.

In this study; serum proBNP levels in ACS patients were found significantly higher than the reference values given by the manufacturer (0-150 pg/ml). There was not any significant difference between the beginning pro-BNP values and fifth day LVEF values. There was a positive correlation between pro-BNP levels and DHSI. DHSI is a more sensitive parameter than left ventricle global ejection fraction in detecting the width of the infarct area. In conclusion, in ACS patients the beginning proBNP levels were found related to the width of the infarct area. The higher proBNP levels correspond to the wider infarct areas

## VII-KAYNAKLAR

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistic-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. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-71
5. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2): 115-26
6. Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 242-50
7. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assesment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. J Am Cardiol 2003; 42: 1917-20
8. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptid on admission for early risk stratification of patiens with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 437-45
9. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 Suppl 4: S29-36
10. Ekmekçi H, Balcı Ö. Konjestif kalp yetersizliği ve B-tipi natriüretik peptid. Sendrom 2002; 48-53
11. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. New Engl J Med 1998; 321-328
12. American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: American Heart Association;1999

13. Myocardial infarction redefined- a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. J Am Cardiol 2000; 36: 959-69
14. Müderrisoğlu H, Yıldırım A. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. Türk Kardiyoloji dergisi, Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001;4(3): 12-5
15. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2001; 3 S1: 110-30
16. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Circulation 1998; 97:1195-1206
17. 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
18. Fuster V, Lewis A.: Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights from Studies of Vascular Biology. Circulation 1994; 90; 2126-46
19. Sansoy V, Öngen Z. Akut Koroner Sendromların teşhis ve tedavisindeki son gelişmeler. Akut Koroner Sendromlar Sempozyumu Bülteni 2 Haziran 2001 Ankara; 1-5
20. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/ AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-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). J Am Coll cardiol. 2002; 40:1366-74
21. Brooks N, Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with ACS without persistent ECG ST segment elevation. Heart 2001; 85: p:133-42
22. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial thrombolysis in myocardial ischemia. Circulation 1994;89:1545-56
23. Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In Braunwald Heart Disease 6 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71

24. 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
25. 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 Thrombolytic Survey Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipin Trial. *Am Heart J* 1998;136:245-51
26. Gök H: Klinik Kardiyoloji; İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:273-321
27. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-9
28. 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
29. 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
30. Hamm CW. Oral D: New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:607-8
31. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: MB creatine kinase the choice for the 1990s *Circulation* 1993; 88:750-63
32. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
33. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22:173-4
34. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem* 1983;29:310-3
35. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markerlar. *Akut Koroner Sendromlar. Türk kardiyoloji Seminerleri*. 2001;(3):20-32
36. Apple F, Preese L.1 Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *Journal of Clinical Immunoassay* 1994;17(1):24-9

37. Adam JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. *Circulation* 1993;88(2):750-63
38. Galen RS, Reiffel JA, Gambino SR. Diagnosis of acute myocardial infarction: relative efficiency of serum enzyme and isoenzyme measurements. *J Am Med Assoc* 1975;232:145-7
39. Strom S, Bendz R. Serum creatine kinase (CK) activity after M-subunit inhibition in patients with atypical CK isoenzymes—a comparison to findings in acute myocardial infarction. *Clin Chem Acta* 1983;132:73-81
40. Apple F, Prese L, Bennet R, Fredrickson A. Clinical and analytical evaluation of two immunoassay for direct measurement of creatine kinase MB with monoclonal anti-CK-MB antibodies. *Clin Chem* 1988;4:2364-67
41. Schwartz JG, Brown RW, McMahan CA, Gage CL, Herber SA. Clinical and analytical evaluation of different methods for measurement of creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1989;35:130-4
42. Keffer JH. Myocardial markers of injury. Evolution and insights. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(3): 305-20.
43. Lindhout DA, Sykes BD. Structure and dynamics of the C-domain of human cardiac troponin C in complex with the inhibitory region of human cardiac troponin I. *J Biol Chem (United States)*, Jul 18 2003, 278(29) p27024-34
44. Luo Y, Leszyk J, Li B, et al. Proximity relationships between residue 6 of troponin I and residues in troponin C: further evidence for extended conformation of troponin C in the troponin complex. *Biochemistry (United States)*, Dec 19 2000, 39(50) p15306-15
45. Cullen ME, Dellow KA, Barton PJ. Structure and regulation of human troponin genes. *Mol Cell Biochem*. 2004 Aug;263(1-2):81-90. Review.
46. Barton PJ, Felkin LE, Koban MU, Cullen ME, Brand NJ, Dhoot GK. The slow skeletal muscle troponin T gene is expressed in developing and diseased human heart. *Mol Cell Biochem*. 2004 Aug;263(1-2):91-7.
47. Chapman BL. Correlation of mortality rate and serum enzymes in myocardial infarction. *Br Heart J* 1971;33:643–6.
48. Mahley RV, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research* 1995; 36:839-59.

49. Abbott MB, Dong WJ, Dvoretzky A, et al. Modulation of cardiac troponin C-cardiac troponin I regulatory interactions by the amino-terminus of cardiac troponin I. *Biochemistry (United States)*, May 22 2001, 40(20) p5992-6001
50. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, et al. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol (Canada)*, Oct 2004, 20(12) p1212-8
51. Bhayana V., Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. *Clinical Biochemistry* 1995; 28(1):1-29.
52. Adams III JE, Bodor GS, Roman VGD, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88(1): 101-6.
53. Enar R, Kültürsay H, Pehlivanoğlu S, Ongen Z. Akut Miyokard infarktüsü El Kitabı, 1st ed. Mİ Kulübü, İstanbul, 1998.
54. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechneitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1995; 41(9): 1266-72.
55. McDonough JL, Van Eyk JE. Developing the next generation of cardiac markers: disease-induced modifications of troponin I. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004 Nov-Dec; 7(3):207-16.
56. Barbato JC, Huang QQ, Hossain MM, Bond M, Jin JP. Proteolytic N-terminal truncation of cardiac troponin I enhances ventricular diastolic function. *J Biol Chem.* 2005 Feb 25;280(8):6602-9. Epub 2004 Dec 20.
57. MacGowan GA, Evans C, Hu TC, et al. Troponin I protein kinase C phosphorylation sites and ventricular function. *Cardiovasc Res (Netherlands)*, Aug 1 2004, 63(2) p245-55
58. Wu AH, Smith A, Christenson RH, Murakami MM, Apple FS. Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta.* 2004 Aug 16;346(2):211-9.
59. Hsu LF, Koh TH, Lim YL. Cardiac marker point-of-care testing: evaluation of rapid on-site biochemical marker analysis for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore.* 2000 Jul;29(4):421-7.
60. del Rey JM, Madrid AH, Valino JM, Rubi J, Mercader J, Moro C, Ripoll E. Cardiac troponin I and minor cardiac damage: biochemical markers in a clinical model of myocardial lesions. *Clin Chem.* 1998 Nov;44(11):2270-6.

61. Penttila K, Koukkunen H, Halinen M et al. Serum and plasma as alternative sample types in analysis of cardiac markers in the clinical routine. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(7):553-60.
62. Dorizzi RM, Caputo M, Ferrari A et al. Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay. *Clin Chem.* 2002 Dec;48(12):2294-6.
63. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, Haglund S, Muller-Bardorff M, Katus HA. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem.* 2000 Jun;46(6 Pt 1):817-21.
64. Kim WJ, Laterza OF, Hock KG, Pierson-Perry et al. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. *Clin Chem.* 2002 Jul;48(7):1028-34.
65. Zaninotto M, Mion M, Altinier S, Forni M, Plebani M. Quality specifications for biochemical markers of myocardial injury. *Clin Chim Acta.* 2004 Aug 2;346(1):65-72.
66. Hartmann F, Kampmann M, Frey N et al. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998 Nov;19 Suppl N:N2-7. Review.
67. Mair J, Genser N, Morandell D, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 1996; 245,19-38.
68. Prasan AM, McCarron HC, Hambly BD, et al. Effect of treatment on ventricular function and troponin I proteolysis in reperfused myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2002 Apr;34(4):401-11.
69. Herrmann J, Volbracht L, Haude M et al. Biochemical markers of ischemic and non-ischemic myocardial damage. *Med Klin (Munich).* 2001 Mar 15;96(3):144-56.
70. Lemesle FG, Lumumba E, Spadaro Sapari J et al. Troponin Ic in acute myocarditis in children. *Presse Med.* 2000 Jan 22;29(2):81-2.
71. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2144-8.
72. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol.* 2001 Jun 1;87(11):1326-8.

73. Apak I, Iltumur K, Tamam Y, Kaya N. Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Tohoku J Exp Med.* 2005 Feb;205(2):93-101.
74. Li MX, Wang X, Sykes BD. Structural based insights into the role of troponin in cardiac muscle pathophysiology. *J Muscle Res Cell Motil.* 2004;25(7):559-79. Epub 2005 Feb 9.
75. Gazes PC, Mobley M, Faris HM ve ark. Preinfarctional(Unstable) angina-a prospective study- Ten year follow up. *Circulation* 1973; XL8 :331-7
76. Schweitzer P, Keller S. The role of the initial 12-lead ECG in risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(9):406-11
77. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH et al. The EKG predicts one year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry EKG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 133-40
78. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996. 335(18):1342-9
79. Heeschen C: Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000,35:1535-1542
80. Lindmark E: Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2001,286:2107-2113
81. Corti R, Fuster V. New understanding, diagnosis, and prognosis of atherothrombosis and the role of imaging. *Am J Cardiol* 2003;91:17A-26A
82. Fayad ZA, Fuster V. The Human high risk plaque and its detection by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001; 88(2A):42E-45E
83. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D. et al.: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995,332,635-41
84. Blann A., Bignell A., McCollum.: von Willebrand Factor, Fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1998, 139, 317-22

85. de Lemos JA, Morrow DA, Bently 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: 1014-1021
86. Maewal P, de Lemos JA, Donald W. Natriuretic peptide hormone measurement in acute coronary syndromes. *Heart Fail Rev.* 2003;8(4): 365-8
87. 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.
88. 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
89. 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
90. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:261-268
91. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 : 72-80
92. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Gianness. D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7
93. 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
94. Levy J., Morgan J., Brown E., (çev ed: Uslan İ.) SDBH komplikasyonları: Kardiyovasküler hastalık, in: Oxford Diyaliz El Kitabı. İstanbul, Nobel Kitapevi. 2002; 474-484
95. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon 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

96. Vesely D. Natriuretic peptides acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 285: 167-177
97. 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.
98. 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: 1998-1995
99. 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
100. Feigenbaum's Echocardiography. 5th edition. Philadelphia : A Waverly Company, 2005: Ch. 6 , 149-156 ; Ch.15 , 437-449
101. Türk Kardiyoloji Derneği , Ekokardiyografinin Klinik Kullanımı, ACC/AHA/ASE 2003 Güncel Klavuz.
102. Palmes PP, Masuyama T, Yamamoto K, Kondo H, Sakata Y, Takiuchi S, Kuzuya T, et al: Myocardial longitudinal motion by tissue velocity imaging in the evaluating of patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 818-826
103. Perez JE, Lang RM. Echocardiography and cardiovascular function: Tools for the next decade. Dordrecht/Boston/London : KluwerAcademic Publishers , 1997 : ch. 11, 221-240
104. Hurst's The Heart , Mc Graw Hill , Türkçe 1.cilt sayfa 410-417
105. Godoy IE, Mor-Avi V, Spencer KT, Lang RM. Objective echocardiographic evaluation of the cardiovascular system: State of the art . *Curr. Opin. Cardiol.* 1997 ; 12 : 553-560
106. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura Bernardo, Villacorta H, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005; 26: 234-240

107. 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
108. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91
109. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1490-2
110. 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.
111. Qrn 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.
112. 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; *Europe Heart J* : 24 : Abstract P441.
113. 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
114. Darbar D, Davidson BNC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeill 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
115. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64
116. Galvani M, Filippo O, Luigi O, Diego A, Gian Franco G, Aldo PM, Pier Mannuccio M, Nicola M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes.

117. Galvani M, Ferini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification for patient with acute coronary syndromes. *Eur Heart Fail J* 2004; 6: 327-333
118. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS. Et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 657-62
119. Maynard C, Litwin PE, Martin JS. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1992;152:972-6
120. Karlson BW, Herlitz J, Wiklund O et al. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrokardiogram in the emergency room. *Am J Cardiol* 1991;68: 171-175
121. Kontos MC, Jesse LR. Evaluation of the emergency department chest pain patient. *Am J Cardiol* 2000; 85: 32-39
122. McCarthy BD, Beshansky JR et al. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 579-582
123. Pope JH, Ruthazer R, Fedman J et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Eng J Med* 2000; 1163-70
124. 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
125. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries. *Am J Cardiol.* 1999;84:1281-6
126. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in *Cardiology*, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London;2001:137-38
127. Campbell DJ, Mitchellhill KI, Schlicht SM, Booth RJ, Vermes I. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a novel approach to diagnosis of cardiac dysfunction. *J Card Fail* 2000 June; 6(2):130-9
128. Omland T, de Lemos Ja, Morrow DA, Antman EM, Canon 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.