

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA BÖLÜMÜ
Şef Vekili Uzm.Sacide ATALAY

AKUT KORONER SENDROMDA NT-PROBNP'NİN YERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Reyhan Başak ÖZDEN

İstanbul-2005

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
KISALTMALAR.....	4
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	5
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
II.GENEL BİLGİLER.....	8
II. I. AKUT KORONER SENDROMLAR.....	8
II.I.A. TANIMLAMA.....	8
AKUT KORONER SENDROMLAR.....	9
ST YÜKSELMESİ.....	9
II.I.B. PATOGENEZ.....	9
II.I.C. AKUT KORONER SENDROM TİPLERİ.....	11
II.I.D. MYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ.....	13
II.I.E. RİSK DEĞERLENDİRMESİ.....	17
NSTEMI TAKIBİNDE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KULLANIMI İÇİN ÖNERİLER.....	24
II.II. NATRİÜRETİK PEPTİDLER.....	25
III. MATERYAL VE METOD.....	37
III.A. MATERYAL.....	37
III.B. METOD.....	37
III. B. 1. CİHAZLARIN ÖLÇÜM PRENSİPLERİ.....	38
IV. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE BULGULAR.....	40
IV.A. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	40
IV.B. BULGULAR.....	41
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
VI. ÖZET.....	63
VIII. KAYNAKLAR.....	67

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki açıdan gelişmemde sabırla büyük desteğini gördüğüm, Biyokimya alanında değerli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, tez çalışmalarım da yardımlarını esirgemeyen ve bütün zor durumlarımızda her zaman yanımızda olan Şef Vekilimiz Sn. Sacide ATALAY'a saygıyla ve minnetle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarım da yardımlarından dolayı Uz. Dr Adile AKTAŞ, Uz. Dr. Didem ÖZKAZANÇ, Uz. Dr. Fatma KUMBASAR, Uz. Dr. Haluk ÖZKAZANÇ, Uz. Dr. Hilal SEKBAN, Uz. Hülya GÜNDÜZ, Uz. Dr. Murat YEKREK, Uz. Nurcan ÖZYÜREK, Uz. Dr. Saadet KURÇENLİ, Uz. Dr. Yavuz GÜLEN'e teşekkür ederim. Sıkıntılarımı ve sevinçlerimi paylaştığım, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistanlık sürecini birlikte paylaştığımız şimdi uzman olan Uz. Dr. Abdullah ELÇİ, Uz. Dr. Asuman GEDİKBAŞI, Uz. Dr. Bülent SAKA, Uz. Dr. Reyhan TOPSAKAL'a, asistan arkadaşlarım Dr. Kiyanuş YURTTAGÜL, Dr. Bülent TURHAN, Dr. Ralfi SİNGER, As. Dilara KAHRAMAN, As. Düzgün KILIÇ, As. Mehmet AKARSU ve laboratuvar da beraber çalıştığım yardımlarını eksik etmeyen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Daima beni destekleyen eşime ve aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Reyhan Başak Özden

İstanbul-2005

KISALTMALAR

Ab:	Antikor
ACC/AHA:	Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
AKS:	Akut Koroner Sendrom
AMI:	Akut Myokard İnfarktüsü
ANP:	Atrial Natriüretik Peptid
ark:	arkadaşları
BNP:	Beyin(B-tip) Natriüretik Peptid
CCS:	Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
CK:	Kreatin Kinaz
CNP:	C-tip Natriüretik Peptid
DNP:	Dendroaspis(D-tip) Natriüretik Peptid
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Kuruluşu
hsCRP:	Yüksek Sensitiviteli C-Reaktif Protein
IVUS:	İntravasküler Ultrason
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Kronik Kalp Yetmezliği
LVEF:	Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
NACB:	Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi
NSTEMI:	ST Elevasyonsuz Akut Myokard İnfarktüsü
NT-proBNP:	BNP'nin öncü hormonunun(proBNP) N-Terminal fragmanı
NYHA:	New York Kalp Birliği
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
SAP:	Stabil Angina Pektoris
STEMI:	ST Elevasyonlu Akut Myokard İnfarktüsü
USAP:	Kararsız Angina Pektoris
vWF :	von Willebrand Faktör

TABLolar ve ŞEKİLLER

TABLolar

Tablo 1: USAP'ta Braunwald Sınıflandırması

Tablo 2: Troponinin yanlış pozitif sonuç verebildiği durumlar

Tablo 3: ACC/AHA Klavuzuna göre risk sınıflaması

Tablo 4: Avrupa Kardiyoloji Derneği Klavuzuna göre AKS'de risk sınıflaması

Tablo 5: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti(CCS) Angina Pektoris Derecelendirmesi

Tablo 6: Akut MI'da Killip sınıflaması

Tablo 7: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması

Tablo 8: NT-proBNP değerlerinin çeyreklik gruplarına göre hastaların klinik zellikleri

Tablo 9: NT-proBNP değerlerinin medyan gruplarına göre hastaların klinik zellikleri

Tablo 10: Yaşam süresinin değişkenlere göre değişimi

Tablo 11: Ölüm gözlenen ve gözlenmeyen olgularda yaş ortalaması ve biyokimya sonuçlarının kıyaslanması

Tablo 12: Üç damar hastalığını ayırmada NT-proBNP değerlerinin sensitivite ve spesifite değerleri

ŞEKİLLER

Şekil 1: Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması

Şekil 2: Natriüretik Peptidlerin Yapısı

Şekil 3: NT-proBNP ve BNP'nin sentez ve sekresyonu

Şekil 4: NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların yaş ortalamalarının değişimi

Şekil 5: NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların anjiyografi bulgularının değişimi

Şekil 6: NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların anamnez bulgularının (MI, DM, HT ve sigara öyküleri pozitif olan hastaların sayılarının) değişimi

Şekil 7: NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların tanı gruplarının değişimi

Şekil 8: NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların cinsiyet dağılımları

Şekil 9: NT-proBNP medyan değerine göre hastaların cinsiyet dağılımının değişimi

Şekil 10: NT-proBNP medyan değerine göre hastaların MI öyküsünün değişimi

Şekil 11: NT-proBNP medyan değerine göre hastaların diyabet öyküsünün değişimi

Şekil 12: NT-proBNP medyan değerine göre hastaların hipertansiyon öyküsünün değişimi

Şekil 13: NT-proBNP medyan değerine göre hastaların anjiografi sonuçlarının değişimi

Şekil 14: NT-proBNP medyan değerine göre hastaların tanı gruplarının değişimi

Şekil 15: Hastaların 8 aylık izlem sonucuna göre yaşam grafiği

Şekil 16: Anjio sonucuna göre üç damar hastalığına tanı koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

Şekil 17: NSTEMI tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

Şekil 18: USAP tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

Şekil 19: STEMI tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS), akut myokard iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve klinik bulgularla karakterize bir durumdur. AKS, koroner damarda aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulması sonucu ortaya çıkar(1). Plak üzerinde oluşan pıhtı çeşitli derecelerde koroner kan akımını bozar. Pıhtının yanı sıra değişik derecelerde koroner spazm da tabloya eşlik edebilir(2). 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(3).

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(4-16). Artmış BNP ve NT-proBNP seviyeleri, klinik değişiklikler, elektrokardiyografi (EKG), Troponinler, C- reaktif protein gibi diğer biyokimyasal belirteçlerin seviyelerinden bağımsız olarak, daha yüksek oranda ölüm ve kalp yetmezliği riski ile birlikte dir. Bu bulguların terapötik uygulamaları henüz bilinmemektedir(9).

Bu çalışmanın amacı, AKS'li olgularda plazma NT-proBNP düzeylerini değerlendirmek ve anjiyo ile tanısı kesinleştirilen hastalarda, vakaların ayırımında bu parametrenin önemini araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

II. I. AKUT KORONER SENDROMLAR

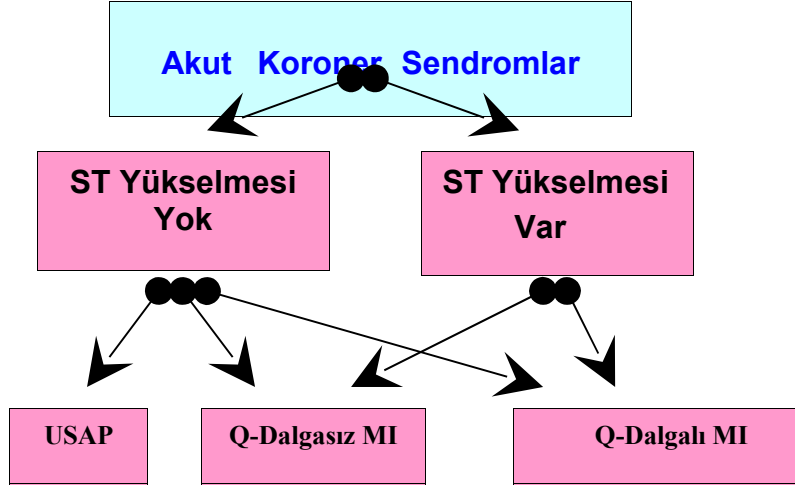
Bugün, gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan ölüm nedeni; koroner arter hastalığı (KAH)dır. KAH olanlar, hastaneye en sık AKS ile başvururlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl yaklaşık 1.300.000 kişi NSTEMI veya USAP tanısı ile, 350.000 kişi de STEMI tanısı ile hastanelere yatırılmaktadır(17).

II.I.A. TANIMLAMA

Akut myokard iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümü AKS olarak adlandırılır. Günümüzde AKS'ler deyimli kararsız angina (unstable angina), Q dalgalı myokard infarktüsü (ST elevasyonlu) ve Q dalgasız myokard infarktüsünü (Non-ST elevasyonlu) içine almaktadır(18). 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 anginaya 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'dır. 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(19).



Şekil 1. Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması(19).

II.I.B. PATOGENEZ

AKS'lerin etyopatogenezi ile ilgili bilgiler son yıllarda çok artmıştır(20-22). 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 büyüyüp 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 tıkama derecesine göre klinik bulgular kararsız anginadan MI'ya kadar ilerleyebilir. Yırtılan plağın içeriği, yırtığın miktarı, o esnadaki lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve yapılan tedaviler, hastada gelişen trombusun damarı tam tıkayıp tıkamaması gibi birçok parametre kliniğin ne derecede ciddi olacağını ve hastanın kararsız anginadan infarktüse kadar uzanan yelpazenin neresinde 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 Q dalgasız MI ve kararsız anginada trombositlerden, Q dalgalı 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(23-24). Plak rüptürü sonucu gelişen trombüs, koroner arterde total oklüzyon yaptığında, EKG’de ST elevasyonları oluşur ve etkilenen ventrikül duvarının tamamı ya da 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 A₂, 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’ya 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 kollateral 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 erken mortalite % 3-8 gibi daha düşük değerlerde iken, nekrozun genişlediği Q dalgalı MI'da bu değer % 6-15 arasında bildirilmektedir.

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

Eskiden plağın büyüyerek lümeni daraltıp damarı tıkadığını düşünülürken bugün bunun doğru olmadığı, damarda yeniden şekillenme "remodeling" olduğunu bilinmektedir. Plak büyürken damar genişler, bu nedenle koroner anjiyografide normal görünen damarda intravasküler ultrason (IVUS) ile yaygın ateroskleroz saptanabilir (25).

II.I.C. AKUT KORONER SENDROM TİPLERİ

AKS'li hastalar 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre 2 ana gruba ayrılır (26):

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'lı 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(27-29).

1.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 (preinfarction) angina", "akut koroner yetersizliği", "gittikçe şiddetlenen (kreşendo) 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 (Tablo 1) (30).

1. Şiddetine göre

- a) Klas I: Yeni başlayan şiddetli anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok
- b) Klas II: Son 1 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 antiisemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar

4. EKG değişikliklerine göre

Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar

Tablo 1: USAP'ta Braunwald Sınıflandırması (30)

1.b. Q Dalgasız MI: Bu terim, AMI'nın 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(31). 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(32). 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 kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve seyrinde tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Hastaların en az %30-35'i akut atak esnasında kaybedilmektedir. AMI'dan sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal riskten 8 kat daha fazladır ve %50'den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir(33).

II.I.D. MYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ

Myokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de, mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler(34). Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” 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(35).

Myokard dokusu hasarını hafiften şiddetliye 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:

MYOGLOBİN: Myoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı myokard hücrelerinden dolaşıma salınır, AMI'nın 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'nın erken tanısında, hala önemini korumaktadır.Yapılan klinik çalışmalarda, myokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin birlikte düzeylerinin belirlenmesinin, AMI'nın erken dışlanması için yararlı olduğu gösterilmiştir (36-38).

KREATİN KİNAZ (CK): CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın 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 (39,40). Kalp kasında ise hem MB, hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturur(41,42). 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: CKMB₁ ve CK-MB₂. Çeşitli araştırmacılar CK-MB₁ / CK-MB₂ oranını AMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve ark, CK-MB₂'nin 1 IU/L'den büyük olması veya CKMB₂ / CK-MB₁ > 1.5 olması halinde ilk 4 saatte %46.4'lük ve ilk 6 saatte %91.5'lik sensitiviteyle AMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir (39,40,43).

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(44,45).

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(46-48). 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(49,50).

KARDİYAK TROPONİNLER: Troponinler, iskelet kası ve kardiyak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin I , Troponin T, Troponin C (51).

Troponin I, aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder. Troponin T, tropomyozine bağlanır. Troponin C troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Troponin T ve Troponin I iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle kardiyak Troponin T (cTnT) ve kardiyak Troponin I (cTnI) kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru

bir biçimde ölçülebilmektedir(52). Buna karşılık cTnC düz kastaki izoformu ile aynı olduğu için kardiyak spesifiteye sahip değildir.

Kardiyak troponinler, myosit hücresi içinde iki havuzda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak buldukları havuzdur ve myokard hasarını izleyen dönemde bu havuzda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Bu birinci havuz total troponinlerin % 3-5 kadarını bulundurur ve miktar olarak az olduğu için erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktıl yapıya yapışık durumda bulunan ikinci havuz, çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponini çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci havuz nedeniyle, kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır(53).

cTnT myokard hasarını izleyen 3-12. saatte, cTnI myokard hasarını izleyen 6-12. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. cTnI yaklaşık 10 gün, cTnT 14 gün kadar yüksek kalır(52,53).

Troponinlerin yüksek kalma süresi ile infarktüsün yaygınlığı, tipi veya tedaviye olan yanıt arasında bir ilişki gösterilememiştir. Trombolitik tedavi ile reperfüzyon sonrası T ve I'nın zirve değerlerine tıpkı CK-MB gibi daha erken ulaştığı bilinmekte ise de, yüksek kalış süresinin reperfüzyon ile bağlantısı yoktur(53).

CK-MB'den farklı olarak kardiyak hasar olmadığı takdirde plazmada kardiyak troponinin hiç bulunmaması gerekir. Bu nedenle plazmada saptanan bütün değerler, analitik nedenlere bağlı artefaktlar hariç patolojik kabul edilmelidir. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) risk belirleme ölçütlerine göre kardiyak Troponin T'nin 0,01-0,1 ng/ml arasında olması bile prognostik açıdan orta derecede riski, 0,1 ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler. Kardiyak Troponin I için ise 0,1-1,5 ng/ml orta, 1,5 ng/ml'nin üstü ise, yüksek risk olarak kabul edilmektedir(54). Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin KAH dışı myokard hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği göz ardı edilmemelidir (Tablo 2).

- Myokarditler
- Perikarditler
- Kardiyomyopatiler
- Konjestif kalp yetmezliği (kompanse olsa bile)
- Pulmoner Emboli
- Göğüs travması
- Kalp cerrahisi
- Kardiyoversiyon
- Sepsis
- Rabdomyolizis
- Kronik böbrek yetmezliği

Tablo 2. Yanlış pozitif Troponin düzeyi elde edilebilen klinik durumlar

Kararsız angina pectorisi olan hastaların yaklaşık % 30'unda kardiyak troponinlerin yükseldiği görülmüştür. Genellikle ilk ölçümü yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla beraber, yapılan çalışmalarda 4-8 ve 12 saat sonra tekrarlanan ölçümlerde yükselme olmasının da diyagnostik ve prognostik olarak önem taşıdığı gösterilmiştir(35).

cTnI, AKS'li hastaların prognozunu belirlemede önemli bir belirteçtir. ST segment elevasyonu olmayan AKS ile başvuran ve cTnI değerleri yüksek olan hastalar, normal bulunan hastalarla kıyaslandığında ölüm ve tekrarlama riskinde yaklaşık 4 kat artış olmaktadır(55-57). ST segment yükselmesi olan hastalarda kısa dönem mortalite belirgin olarak artmıştır(58,59).

II.I.E. 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 düşünölen 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 yapılıp tedavi yaklaşımı ona göre planlanmalıdır(22). Göğüs ağrısı şikayeti olan ve ST elevasyonlu AMI geçirmediği görölen tüm hastalar KAH'ye 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 yararlılığı (costeffectivity) 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 (60). Bu çalışmada, yatıştan önce göğüs ağrısı olan, yattıktan sonra göğüs ağrısı tekrarlayan ve EKG'de ST-T değişikliği olan hastalarda bir yıllık mortalite, bu özelliği göstermeyen hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Ardından gelen birçok çalışmadan ve risk belirleme yönteminden en yaygın kullanılanı, USAP'da Braunwald sınıflamasıdır ve prognoz belirlemedeki yararı kanıtlanmıştır. Son yıllarda ise, basit klinik ve EKG bulgularının ötesinde çok daha hassas belirteçler olduğu ortaya çıkmıştır. Bu belirteçler tek başına veya klinik bulgularla birleştirilince risk yükünü ve prognozunu belirlemede değerli bilgiler verir.

Günümüzde risk ayırımında kullanılan belirteçler şunlardır:

I. Demografik ve Klinik Özellikler: Hastaların yaşı, cinsiyeti, sol ventrikül sistolik fonksiyonu, diyabetes mellitus ve eşlik eden diğer hastalıkların bulunması önemli prognoz belirleyicileridir. 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'nın prognozu daha kötüdür. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu göstergesi fizik muayene bulguları da prognozu etkiler. Hastalarda S₃ duyulması, akciğerde kreptan 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(61). 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(62). 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(63).

IV. Plak Bütünlüğünün Bozulduğunun ve İnflamasyonun Göstergeleri: Gerek anjiyografi olarak plak morfolojisinde bozulma, gerekse biyokimyasal göstergelerden

CRP, interlökin 6 ve serum amiloid A düzeylerindeki artışın prognozu belirlediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir(64-67). 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(68,69).

V. Trombositlerin ve Koagülasyon Sisteminin Aktive Olduğunun Göstergeleri: Fibrin, fibrinopeptid A, VWF düzeylerinin intra koroner trombüs mevcudiyetinin iyi bir göstergesi olduğu ve prognozu belirlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (70-72).

VI. Natriüretik Peptidler: Yapılan çalışmalarda yüksek BNP ve NT-pro-BNP değerlerinin hem kısa dönem hem de uzun dönem prognozu (mortalite, yeni rekürren MI, yeni ve kötüleşen kalp yetersizliği) öngörmede bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir (5-9).

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 klavuzuna göre ise düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır. Bu klavuzların risk sınıflaması Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

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

Tablo 3. ACC/AHA Klavuzuna göre risk sınıflaması

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

Tablo 4: Avrupa Kardiyoloji Derneği Klavuzuna göre AKS'de risk sınıflaması

Sınıf 1- Yürümek, merdiven çıkmak gibi sıradan fizik aktivite anginaya neden olmaz. Angina; zorlu, hızlı ve uzun süreli aktivitelerde ortaya çıkar.

Sınıf 2- 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.

Sınıf 3- Sıradan fizik aktivitede belirgin kısıtlanma vardır. Angina düz yolda bir iki blok mesafe yürümekle ya da bir kat merdiven çıkmakla ortaya çıkar.

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

Tablo 5. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti(CCS) Angina Pectoris Derecelendirmesi

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 değerlendirilmesinde, EKG, fizik muayene ve biyokimyasal bulgular beraber değerlendirilmelidir.

2. Kardiyak troponin, risk değerlendirilmesinde tercih edilen bir belirteçtir ve AKS şüphesi olan tüm hastalarda yapılabilirse 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 yüksekse bu durumun ölüm ve reküran iskemik atak oluşumu riskinin arttığının göstergesi olarak kabul edilir.

2. Myokard iskemi belirteçlerinin, kardiyak troponin ve EKG'ye ek olarak ölçümü, 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 ölçümü, AKS ile uyumlu hastaların riskinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. BNP ve hsCRP çalışılmış en iyi belirteçlerdir. 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 için 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 kriterler dikkate alınarak konulmalıdır:

a. cTnI, 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 beklememek 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 peptidlerin 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.

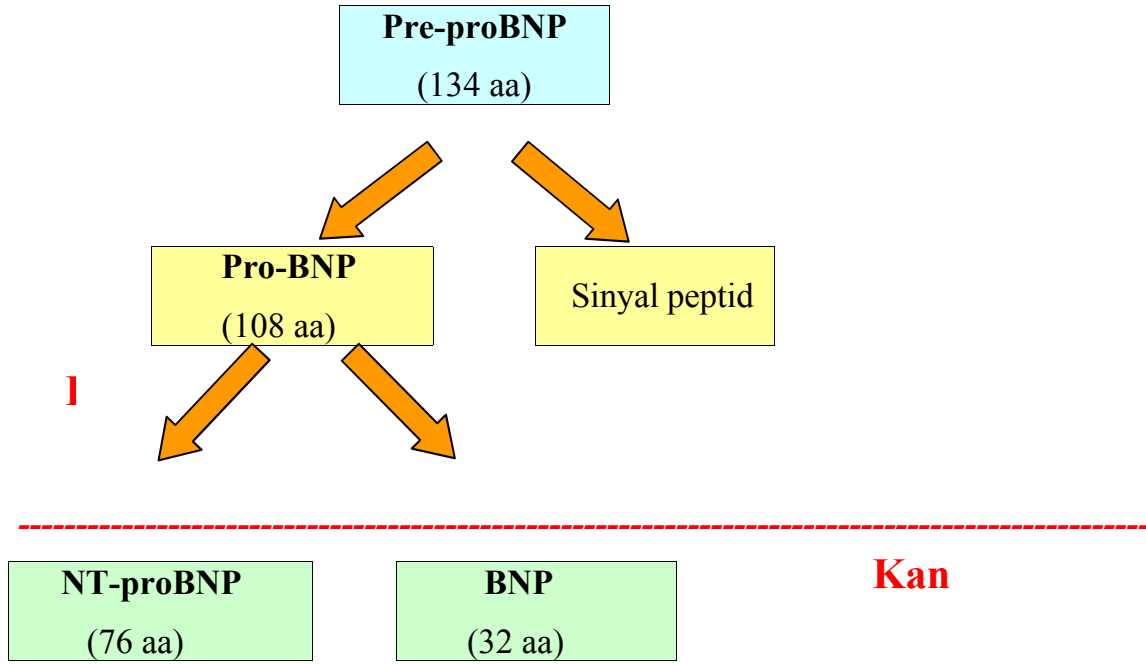
II.II. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

1981 yılında De Bold ve ark, sıçanlarda atriyal ekstrelerin intravenöz uygulamalarının sodyum atılımında belirgin artışa neden olduğunu tespit ettiği zaman, bu keşif bilim adamlarınca büyük heyecanla karşılandı. Çünkü kalp ile böbrek arasında böyle bir humoral bağlantının varlığı uzun süredir tahmin ediliyordu. De Bold'un raporları kalbin endokrin rolüne yönelik yoğun araştırmaları başlattı. Bunlar, yapısal olarak benzer, fakat genetik olarak ayrı peptidler olan natriüretik peptidler ailesinin

ANP ve BNP temelde dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. CNP ise vasküler dokular üzerine vazorelaksan ve antiproliferatif etkileri olan bir parakrin faktör olarak davranır. Yakın zamanda yeşil mamba yılanı zehirinden elde edilen ve bu ortak yapıyı içeren, ailenin yeni üyesi DNP'dir. Ama henüz insanlarda DNP'nin endojen varlığının olup olmadığı kesin bilinmemektedir. Gastrointestinal sistem mukozasında su ve tuz transportundan sorumlu olduğu sanılmaktadır(77).

II.II.A. ANP SEKRESYONU: ANP temel olarak kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofiye, ventrikül dokusundan da köken alır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Ayrıca, bazı hormonlar (arjinin, vazopressin, katekolaminler) ANP sekresyonunu doğrudan stimüle eder. ANP, atrial kardiyomyositler içerisindeki granüllerde depolanır. ANP salınımının düzenlenmesi, temel olarak hormon sekresyonunda olduğu gibidir. Sekresyonu takiben, 126 aminoasit dizisine sahip pro-atrial natriüretik peptid (pro-ANP) membrana bağlı proteaz tarafından (atriopeptidaz) 98 aminoasitten (amino-terminal uç) ve 28 aminoasitten (karboksi-terminal uç) oluşan iki fragmana parçalanır. 28 aminoasitten meydana gelen C-terminal-ANP fizyolojik olarak aktif hormondur.

II.II.B. BNP SEKRESYONU: BNP'nin temel kökeni ventriküllerdir. Sol ventrikül gerilimi veya duvar gerginliği, BNP salınımı için primer düzenleyicilerdir. Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP, 134 aminoasitten oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. ProANP'nin aksine, proBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu yüzden BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır(Şekil 3).



Şekil 3. *NT-proBNP ve BNP'nin sentez ve sekresyonu (aa: aminoasit)*

Ailenin üçüncü üyesi CNP'nin aynı öncül pro-CNP'nin derivasyonu olan 22 aminoasit ve 53 aminoasit dizisi ihtiva eden iki tipi vardır. 22 aminoasit tipinin plazma konsantrasyonu daha yüksektir ve daha potenttir.

II.II.C. NATRİÜRETİK PEPTİD RESEPTÖRLERİ: Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler aracılık eder. Üç tip natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bilinmektedir. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcıları siklik guanozin monofosfattır. NPR-C ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz; lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptid yıkımında rol alır. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan ANP, sonra BNP ve en az CNP'dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir. NPR-C, natriüretik peptidlerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmeyen üçüncü reseptör tipidir. Bunun dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının

düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve böylece plazma natriüretik peptidlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Natriüretik peptidlerin NPR-C'ye afinitesi benzer düzeydedir.

Natriüretik peptidlerin bağlanmasından sonra, ligant-reseptör kompleksi internalize olur ve natriüretik peptidler enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. Natriüretik peptidleri temizleyen bir başka mekanizma ise, nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak myositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ile beyinde bulunur. Bu enzime en yüksek afiniteyi CNP gösterir, onu ANP ve BNP izler(74,76). Bununla birlikte, nötral endopeptidazın düzenlediği yıkımın BNP'nin baskın metabolik yolu olduğu görülmektedir. En kısa biyolojik yarı ömür, ANP için (yaklaşık 3 dakika) bildirilmiştir ve bunu 20 dakikalık yarılanma ömrüyle BNP izler. ANP ve BNP'nin N-terminali pro-ANP yaklaşık 1 saat, N-terminali pro-BNP halen net olarak bilinmemekte, 1-2 saat olarak tahmin edilmektedir (73).

II.II.D. KARDİYAK NATRİÜRETİK PEPTİD SİSTEMİNİN FİZYOLOJİSİ :

ANP ve BNP, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nin antagonistleridir. Mineralokortikoidlerin ve tuzun uyardığı hipertansiyona ve plazma hacim genişlemesine karşı vücut savunmasında önemli bir role sahiptirler. Bu yüzden bunlar kan basıncının, kan hacminin ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde büyük işlev görürler. Natriüretik peptidler vücudu fazla tuz ve su birikimine karşı savunurlar, vazokonstrüktör peptidlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ederlerken vasküler gevşemeyi aktive, sempatik akışı inhibe ederler. ANP üretiminin genetik kaybı veya NPR-A reseptörünün yıkımı, hipertansiyon ve ventriküler hipertrofi ile sonuçlanır(78).

RAAS, vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve sıvı dengesini sağlar, böylece kan basıncını düzenler. Fizyolojik antagonistleri olarak ANP ve BNP, tuz ve su yüklenmesi veya yükselmiş kan basıncını ilgilendiren durumlarda bu sistemlere karşı koyarlar. Bunlar ACTH salınımını ve santral sinir sistemi içerisinde sempatik sinir sistemini inhibe eder ve periferik olarak glomerüler filtrasyon hızını, diürezi ve

natriüresi arttırır iken, sistemik vasküler direnci ve plazma hacmini kalbi akut hacim yüklenmesinden korumak için azaltırlar(73).

Sağlıklı bebeklerde plazma BNP düzeyleri, doğumdan hemen sonra zirve yapmakta ve 3 ay içinde erişkin düzeylere ulaşmaktadır. Doğum sırasında, perinatal dolaşım değişiklikleri sol ventrikül volüm ve basıncındaki artma, BNP sentez ve salınımının artmasına neden olmaktadır(79).

BNP düzeyleri yaşlılarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda BNP düzeylerinin erkeklerde biraz daha yüksek olduğu saptanmıştır(80,81).

II.II.E. AKS'DE NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN YERİ: BNP ve NT-proBNP ventriküler duvar stresindeki artışa cevap olarak kardiyak myositlerden salınırlar. Bir odadaki duvar stresi odanın çapı ve transmural basınçla direkt olarak ilişkilidir. Geniş MI sonrası, infarktüs ve infarktüs olmayan bölgelerdeki yapısal veya fonksiyonel değişiklikler sonucu sol ventrikülde genişleme ve kalp yetersizliğini ifade eden ventrikül remodellingi AMI'nın önemli bir komplikasyonudur(82).

Ventriküler duvar stresi; kardiyak siklus süresince, her birim ventrikül kitlesine düşen volüm olarak tanımlanmaktadır. Duvar stresi myokardın oksijen tüketimi ile yakından ilgili olup, akut infarkt genişlemesi ve ventrikül dilatasyonunun kronik sürecinde önemli rolü vardır. İnfarktüs ile birlikte bu bölgenin kontraksiyonlarının azalması sonucu canlı segmentlerin iş yükü artar. Bunlar daha güçlü kasılabilmek için myosit sayısı artmaksızın, hipertrofiye uğrarlar. Adrenerjik uyarı ve diyastol sonu basıncın artışı, atım hacmini normal değerlerde tutar. Başlangıçta hemodinamik stabilizasyonu sağlamayı amaçlayan bu kompensatuar mekanizma, erken evrede intrakaviter sistolik basıncı ve diyastolik volümü artırarak genişlemeyi hızlandırır. Geç evrede ise hipertrofik segmentlerin aşırı yüklenmesi sonucu fonksiyonlarını kaybetmeleri ile ventrikül genişler, volümü daha da artar. Bu şekilde myokard kaybının devam etmesi progresif ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonuna neden olur(83). AMI sonrası prognozun en güçlü göstergeleri; sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, KAH'nın yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır(83).

AMI'dan hemen sonra önce sempatik sistem, sonra RAAS aktive olmaktadır. İnfarktüstten birkaç gün sonra, her iki aktivasyonun da şiddeti azalırken, sol ventrikül

fonksiyonları bozuk olanlarda, plazma anjiyotensin-II ve noradrenalin düzeyleri uzun süre yüksek kalmaya devam etmektedir.

Nörohormonal aktivasyon başlangıçta kompensatuvar değişikliklere yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda remodelling sürecinin de önemli bir bileşenidir. Aldosteron, norepinefrin, plazma renin, atriyal natriüretik faktör ve beyin natriüretik faktör düzeylerinin takip edildiği çalışmalarda nörohormonal aktivasyon düzeyinin yüksekliği kötü prognoz lehine yorumlanmıştır(84).

AMI'ya bağlı gelişen akut dekompanseasyon tablosunda kullanılan Killip sınıflaması, akciğer oskültasyon bulguları kullanılarak yapılır. Sol ventrikül yetersizliği ve/veya kompliansının azaldığı durumda, göğüs muayenesinde yaş raller duyulabilir. Killip-Kimball, AMI ile gelenlerde prognostik açıdan önemi olan bir sınıflama yapmışlardır (85) (Tablo 6).

		SIKLIK	MORTALİTE
Killip 1	Kalp yetersizliği bulgusu yok	% 40-50	%6
Killip 2	S ₃ (+), bilateral raller akciğer ½'sinin altında	% 30-40	%17
Killip 3	S ₃ (+), bilateral raller akciğerde yaygın (akut pulmoner ödem)	% 10-15	%38
Killip 4	Kardiyojenik şok	% 5-10	%81

Tablo 6. Akut MI'da Killip sınıflaması

Kardiyak iskemi neticesindeki miyokardial beslenme bozukluğu, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu durum da ventriküler hacim ve dolayısıyla basınç artışı yaparak iskemik olayın boyutuna ve şiddetine göre ventriküllerden BNP ve NT-proBNP salınımına neden olur. BNP ve NT-proBNP, AKS sonrası hem kompensatuvar nöroendokrin sistemin bir parçası olarak, hem de doğrudan myokard hasarı sonucunda salınırlar. Natriüretik peptidler kardiyak doluş volüm ve basınçları ile doğru, ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olarak artar.

MI sonrası bölgesel myokard performansındaki değişiklikler klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirilemeyebilir. Bölgesel duvar gerilimi ile BNP salınımının artması nedeniyle, progresif sol ventrikül dilatasyonunu öngörmede (8,86)

ve MI sonrası erken dönem risk sınıflamasında BNP düzeyi ölçümünün pratik ve güvenilir bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Nitekim, BNP'nin prognozu öngörmede sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (Left ventricular ejection fraction, LVEF) ve Killip sınıflamasından daha güçlü bir parametre olduğunu saptayan çalışmalar sonuçlanmıştır (87-90).

AKS, myokardial nekrozun biyokimyasal kanıtı olmayan kararsız angina pectoristen, ST elevasyonlu MI'a kadar kardiyak iskemik olayların bütünü kapsar. AKS bir aterosklerotik plağın rüptürü, değişmiş koroner vazomotor tonus, trombosit agregasyonu ve tromboz ile karakterize bir süreçtir. AKS'li hastaların prognozu geniş çapta değişir. Risk değerlendirmesi klinik hikaye, muayene bulguları, EKG değişiklikleri ve özellikle kardiyak troponin gibi myokard hasar belirteçlerine dayanır. Prognostik göstergeler erken risk değerlendirmesinin potansiyel faydasını en üst düzeye çıkarmak için hasta değerlendirmesinin başlangıç zamanında mevcut olmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda natriüretik peptid ölçümlerinin (özellikle BNP ve NT-proBNP) AKS'li hastalar için değerli prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (4-9,86-92).

AKS'li bazı hastalarda BNP'nin yükselmiş seviyeleri direkt olarak AMI'dan kaynaklanan sol ventriküler disfonksiyonun derecesini yansıtır. BNP/NT-proBNP seviyesi geri dönüşümsüz hasar meydana gelmediğinde bile, iskeminin boyutunu ve şiddetini yansıtabilir (91, 92).

BNP ve NT-proBNP arasındaki farklar

- NT-proBNP kan konsantrasyonu BNP'ye göre 20-50 kat daha yüksektir.
- NT-proBNP değerleri pozisyonla değişmez.
- NT-proBNP kan yarı ömrü daha uzundur.
- NT-proBNP için alınan daha az kan örneği ve oda sıcaklığında 3 gün stabil kalabilir.
- Ventriküler fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP salınımı daha fazladır.
- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda:
NT-proBNP > BNP (2-10 kat)
- NT-proBNP, BNP'ye göre GFR'den daha fazla etkilenir.

60 ml/dk/m² GFR'de kalp yetmezliği tanısındaki doğruluk derecesi azalır.

II.II.F. KALP YETERSİZLİĞİNDE NATRİÜRETİK PEPTİDLER: Orta veya ileri kalp yetersizliğini klinik muayene ile saptamak nispeten kolaydır. Ancak hafif, asemptomatik kalp yetersizliğinin tanısını koymak güçtür. 45 yaşı üstündeki bireylerin %3'ünde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu söz konusudur ve bu olguların yarısının hastalık ile ilişkili yakınması yoktur (94).

SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup yakınmasız seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize hümorale faaliyet artışının olduğu bildirilmektedir(95). Kronik kalp yetmezliği (KKY) semptomları ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinin başlarında, BNP düzeyinin yükselmeye başlaması, bu peptidin tanısale açıdan duyarlılığını arttırmaktadır (96).

Günümüzde sol kalp fonksiyon bozukluğu tanısını koymada en sık kullanılan yöntem ekokardiyografidir. Ancak pahalı olması ve toplumun çoğunluğuna rutin uygulanamaması nedeniyle, bu yöntem tarama testi olmaktan uzaktır. Ekokardiyografi ile BNP düzeyini karşılaştırmak açısından Kaan ve ark, yaptığı çalışma önemlidir. Bu çalışmada (97), sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografi istenen olgularda eş zamanlı plazma BNP düzeyi tayin edilmiştir. KKY olduğu bilinmeyen ve daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmamış gruptaki olguların yarısında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu olgularda plazma BNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KKY olduğu bilinen ya da daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmış ve bu grubun BNP düzeyi daha da yüksek bulunmuştur. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı KKY olan hastalar yanında, diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda da, plazma BNP düzeyi yükselmektedir.

Maisel ve ark, nefes darlığı şikayetiyle acil üniteye başvuran 250 hastada plazma BNP düzeyini tayin etmişlerdir. Bu hastalar alanında uzman iki kardiyolog tarafından kayıtları, tetkik ve tedavileriyle birlikte değerlendirilmiştir. Bu uzmanlar nefes darlığıyla gelen hastaları KKY olanlar ya da olmayanlar diye ayırdıklarında KKY tanısı alanlarda plazma BNP düzeyi 1076 ±138 pg/ml, KKY saptanmayan grup

hastalarında BNP düzeyi 38 ± 4 pg/ml, kalp yetersizliği alevlenmesi olmayan, ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda BNP düzeyi 141 ± 31 pg/ml, akciğer hastalığı tanısı alanlarda BNP 86 ± 39 pg/ml saptanmıştır (98). Acil ünitesine başvurmuş olan KKY düşünülen, ancak dispne yapan başka hastalıkları bulunan hastalarda ise, BNP düzeyi 46 ± 13 pg/ml bulunmuştur. Bu çalışmada 80 pg/ml sınır alındığında KKY tanısını koymada BNP'nin duyarlılığı %98, özgüllüğü %92 olarak bildirilmektedir (98).

Plazma BNP, KKY tanısı için, ACC/AHA'nın ilgili klavuzlarında yer alan kıymetli bir tanı aracıdır. Bununla birlikte KKY tanısını koymada plazma BNP düzeyi değerlendirilirken; hastanın yaşı, cinsiyeti, böbrek fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar ve doğum kontrol ilaçları kullanımı gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (99,100). Sonuç olarak, kalp yetersizliğinin erken evrelerde tanı ve tedavisinin, klinik kalp yetersizliğinin ortaya çıkmasını durdurabileceği ya da geciktirebileceği anlaşıldıkça, BNP'nin tanısal açıdan önemi daha da artacaktır.

Tsutamoto ve ark, LVEF < 0.45 olan 85 hastayı iki yıl takip etmişlerdir. Sonuç olarak, yalnızca plazma BNP düzeyi ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCWP) bağımsız mortalite belirleyicisi olarak saptamışlardır. Bu çalışmada ölen hastalarda, plazma BNP düzeyi hayatta kalan hastalara oranla 5 kat fazla iken, cGMP düzeyi iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu durum guanilat siklaz üzerinden çalışan BNP reseptörünün yüksek BNP düzeyine muhtemelen reseptör sayısının azalması (down regulation) nedeniyle eşit ağırlıkta yanıt vermediğini göstermektedir (101).

Kalp yetersizliği tedavisini yoğunlaştırmanın, serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Serum BNP düzeyi sol ventrikül hemodinamik fonksiyon bozukluğu ciddiyetini yansıttığından, serum BNP düzeyini düşüren tedavinin sol ventrikül yükünü hafiflettiği, sol ventrikül duvar stresi ve kalp kası oksijen gereksinimini azalttığı varsayılır. Bu durum tedrici kalp kası fonksiyon kaybının azaltıldığı şeklinde yorumlanmaktadır. Hastanın kalp yetersizliği etkin şekilde tedavi edildiğinde plazma BNP düzeyinin sol ventrikül hacim yükü ve geriliminin azalmasına paralel olarak düşmesi, kalp yetersizliği tedavisinin etkinliğinin plazma BNP düzeyi ile izlenebileceğini düşündürmektedir. Tedavi sonrası plazma BNP düzeyi azalıyorsa

tedavi etkin, düzey değişmiyor ya da artıyorsa ventrikül stres altında kalmaya devam ediyor, şeklinde düşünülebilir (102,103).

Maeda ve ark, 102 ciddi KKY olan hastada (NYHA sınıf III-IV / Tablo 7) optimal tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında nörohormonal belirteçlerini tayin etmişlerdir. Tedaviye rağmen plazma BNP ve IL-6 düzeylerinde yüksekliğin devam etmesi, KKY mortalitesi için bağımsız bir tahmin değerine sahip olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, LVEF'de ve hastanın şikayetlerinde düzelme olsa bile, yüksek plazma BNP ve IL-6 düzeylerinin kötü prognozu belirtmesi, kalp yetersizliği tedavisinin klinik iyileşme yerine, nörohormonal aktivasyon göstergeleri klavuzluğunda yapılmasının daha yararlı olacağını düşündürmüştür (104).

Class-I	Kalp hastalığı olan ancak olağan fiziksel aktivitede semptomların oluşmaması
Class-II	Fiziksel aktivitenin hafif olarak kısıtlandığı, aktivite sırasında yorgunluk, çarpıntı, dispne ve anginal ağrının gelişmesi
Class-III	Olağan fiziksel aktivitelerden daha hafif aktivitelerde yorgunluk, çarpıntı, dispne ve anginal ağrının gelişmesi
Class-IV	Hiçbir fiziksel aktivitenin semptomsuz yapılamaması ve istirahat de devam etmesi

Tablo 7. *New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması*

Plazma BNP düzeyinin kalbin yükünü hafifletmeye yönelik fizyolojik özellikleri, kalp yetersizliğinde, bu molekülün tedavi edici özelliğinden yararlanma fikrini doğurmuştur. Sentetik bir rekombinant BNP olan Nesiritid, KKY hastalarında hacim yüklenmesi ve kalp dekompanseasyonunun semptom ve bulgularının iyileştirilmesinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Kuruluşu (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmıştır. Nesiritid damar içi verildiğinde hücre seviyesinde cGMP düzeyini arttırarak, düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olur. Hemodinamik olarak bu etkiler tolerans olmaksızın dengeli vazodilatasyon yaparak sistemik vasküler direnç ve santral venöz basıncın düşmesini sağlar. Diğer vazodilatör ajanlarda görüldüğü gibi bu dengeli vazodilatör etki mitral yetersizliğini azaltarak düşük doluş basıncıyla daha iyi ileri kardiyak debinin sağlanmasına katkıda bulunur. Ek olarak ventrikül doluş basıncının azaltılması, özellikle tıkaçıcı koroner arter hastalığı olanlarda kalp kası kanlanmasını düzelterek, sol ventrikül diyastolik ve

sistolik fonksiyonlarını iyileştirir. Nesiritid, tüm bu olumlu etkileri yaparken kan basıncı, ya da kalp hızını etkilemediğinden kalp kası oksijen tüketimini arttırmaz (105).

VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) çalışmasında, akut dekompanse kalp yetersizliği tanısıyla yatırılan ve standart tedavi uygulanan hastalarda hemodinamik değerlere etkileri yönünden nesiritid ile nitrogliserin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Tedavinin 3. saatinde nesiritid pulmoner kapiller uç basıncını diğerlerinden daha etkin düşürmüştür. Nesiritid alan grupta 3. saatte dispne anlamlı olarak düzelmiş, nitrogliserin ve plasebo arasında bu açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. VMAC çalışmasında, nesiritid ile nitrogliserine göre, daha az yan etki görülmesine, daha çok hemodinamik düzelmeye ve semptomatik iyileşme sağlanmasına rağmen, 6 aylık mortalite açısından aralarında fark bulunamamıştır (106).

Plazma BNP düzeyi tayininin mortalite üzerine olumlu etkisini destekleyen PREDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor Therapy) çalışmasında ise, dobutamin ve nesiritid proaritmi yapmaları yönünden karşılaştırıldığında; dobutamin alan grupta ilk 24 saatte daha sık ventriküler taşikardi atağı kaydedilmiş, saatlik ardışık ventriküler atım sayısı ve ventriküler erken atım miktarı da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (107). Dobutamin kalp hızını artırırken, nesiritid, tansiyonda daha fazla düşüş yapmasına rağmen, kalp hızını etkilememektedir. Bu çalışmada dobutaminin proaritmik ve kronotrop etkisine karşılık, nesiritid, ventriküler erken atım sayısını azaltmış ya da nötral etki göstermiştir. Sonuç olarak, BNP akut dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde umut veren yeni bir tedavi yaklaşımı olup, gelecekte kalp yetersizliğinde kullanım endikasyonlarının artması söz konusu olabilir.

III. MATERYAL VE METOD

III.A. MATERYAL

Nisan 2004/Mayıs 2004 tarihleri arasında, Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi'ne başvuran:

Hasta grubu: 23'ü STEMI'li, 15'i NSTEMI'li, 24'ü USAP' lı olan toplam 62 AKS'li hasta (yaş ortalaması 57.90±13.88, 46'sı erkek, 16'sı kadın)

Kontrol grubu: Göğüs ağrısıyla Hastane Acil Ünitesine başvurup, EKG' de bir değişiklik saptanmaması, Troponin I ve CK-MB değerlerinde yükselme olmaması

Dışlama kriteri: Renal yetersizliği (kreatinin > 2 mg/dl), ağır kalp yetersizliği (Killip > 2) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kliniğe yatırılan AKS'li hastalarda ağrının başladığı saat göz önünde tutularak 4-12. saatler arasında kuru tüpe alınan kanlarda serum CK-MB aktivite ölçümü, heparinli tüpe alınan venöz kanlarda plazma Troponin I çalışıldı. Ağrının başlangıcından itibaren 12-24. saatler arasında heparinli 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.

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 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 yeni çıkan patolojik Q dalgası olanlara ise, STEMI tanısı konuldu.

III.B. METOD

Plazma NT-proBNP ölçümleri Roche Diagnostics'in NT-proBNP kiti kullanılarak Modular Analytics E170 'de yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Plazma cTnI düzey tayini, Beckman-Coulter firmasına ait Access cihazında kendilerine ait TnI tayini için hazırlanan reaktifleri kullanılarak yapıldı.

Serum CK-MB aktivite ölçümü, Beckman-Coulter firmasına ait Access cihazında kendilerine ait CK-MB tayini için hazırlanan reaktifleri kullanılarak yapıldı.

III. B. 1. CİHAZLARIN ÖLÇÜM PRENSİPLERİ

1. Modular Analytics E170'de NT-proBNP Tayini:

Ölçüm elektrokemiluminesans immunoassay prensibi ile yapılmaktadır. Temel prensip, 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 enerjiden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir.

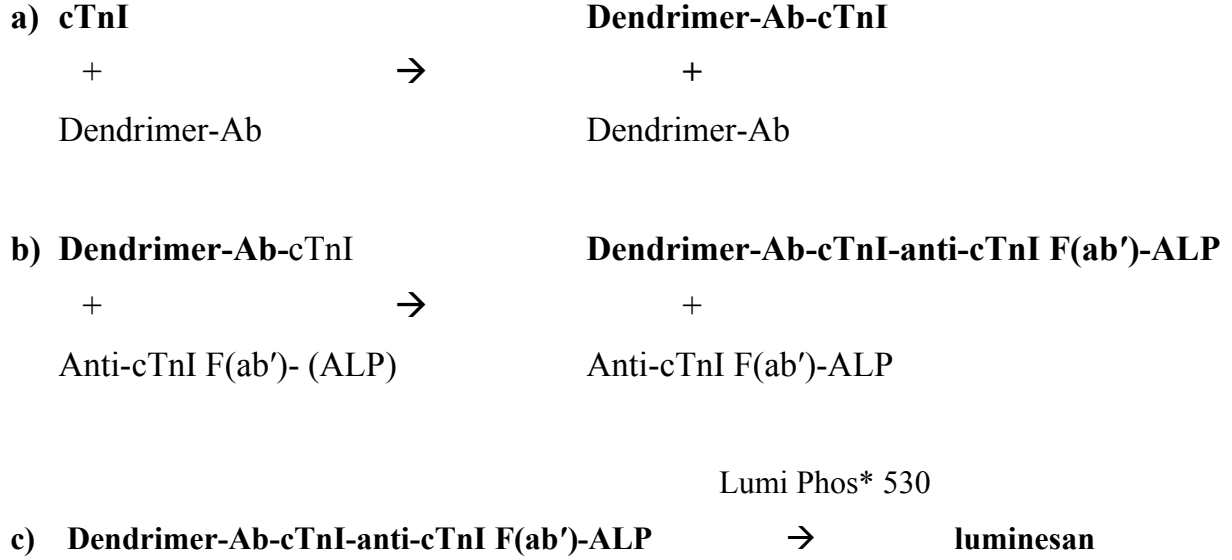
İlk olarak numunedeki antijen (NT-proBNP), biotinlenmiş poliklonal NT-proBNP spesifik antikor ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal NT-proBNP spesifik antikoru ile bir sandiwich kompleksi oluşturur. Daha sonra oluşan sandwich kompleksi, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle 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. Reaksiyon tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır.

2. Access (Beckman Coulter)' de TnI Ölçümü:

Ölçüm, sandwich tekniği olan solid faz radyal partiyon enzimimmunoassay prensibi ile yapılmaktadır. Bu prosedürde, solid faza bağlı monoklonal cTnI antikorları (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.

Üç aşamalı olarak gerçekleşen ölçüm işlemi şöyle özetlenebilir:



3. Access (Beckman Coulter)' de CK-MB Aktivite Ölçümü:

CK-MB tayini immünoinhibisyon teknolojisi ile yapılmaktadır. Bu ölçümde, M subünitini inhibe edilmekte, sonrasında B aktivitesi ölçülmektedir. Elde edilen değer 2 ile çarpılarak CK-MB aktivitesi bulunur.

IV. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME ve BULGULAR

IV.A. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

NT-proBNP, yaş, Troponin I ve CK-MB değerlerinin varyans homojenliği (Levene testi) ve normal dağılıma uygunluğu (Kolmogorov Smirnov testi, dal-yaprak grafiği, histogram ve normal eğrisi) test edildi, incelenen bu verilerin varyanslarının homojen olmadığı ve normal dağılım göstermedikleri belirlendi. Yaş değişkeni için “karesi (güç:1.028)”, NT-proBNP ve CK-MB değerleri için “karekökünün evrik değerinin karekökü (güç:0.912)”, Troponin I değerleri için “logaritmik değerinin karesi alındı ve bu değer karekökünün logaritması (güç:1.282)” hesaplanarak dönüştürme uygulandı ve 1’e yakın güç değerleri elde edildi. Dönüştürme uygulandıktan sonra bu değişkenler sürekli değişken olarak analize alındı.

NT-proBNP değerleri, sınıflandırılmış değişken (çeyreklik grupları ve median altı/üstü grupları) olarak da incelendi:

İncelenen değişkenlerin ortalamaları veya oranları her NT-proBNP çeyrekliği için belirlendi. Çeyreklikler arası istatistiksel kıyaslamada devamlı değişkenler için “Lineer regresyon”, sınıflandırılmış değişkenler için “Multinomial regresyon analizi” uygulandı.

NT-proBNP değeri, median değerinin üzerinde (>327 pg/mL) olan hastalar ile median değerinin altında veya eşit (≤ 327 pg/mL) olan hastalar kıyaslanırken, sürekli değişkenler için Mann Whitney-U testi, gruplandırılmış veriler için χ^2 testi kullanıldı.

Sekiz aylık bir izlem sonunda herhangi bir nedenle oluşan ölümler (n:6) belirlendi ve “Kaplan Meier testi Log-Rank metodu” ile gruplandırılmış veriler arasında yaşam süreleri kıyaslandı. İzlem süresi sonunda, ölen ve yaşayan hastalara ait dönüştürülmüş sürekli değişken ortalamaları “student-t testi” ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak ele alındı.

IV.B. BULGULAR

Çalışma grubu 82 kişiden oluşuyordu. Bunlardan 24' ü USAP, 15'i NSTEMI'li, 23'ü STEMI'li olgulardı. KKY'si olmayan 20 hasta da kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların %18.3 (n:15) ünde MI, %42.7 (n:35)'sinde sigara içimi, %41.5 (n:34)'inde hipertansiyon, %15.9 (n:13)'unda diyabet öyküsü belirlendi.

NT-proBNP düzeyi 16 ile 26205 pg/mL arasında değişiyordu; aritmetik ortalama 1414.53 pg/mL, standart sapma 3941.71 pg/mL, median değeri 327 pg/mL idi. 25. ve 75. yüzde değerleri sırasıyla, 205 ve 1225 pg/mL olarak belirlendi. NT-proBNP değerlerinin çeyreklik değerlerine göre hastaların yaş, troponin ve CK-MB ortalama ve standart sapma değerleri (mean±SD) ve cinsiyet, tanı, öykü ve sigara içimi ile ilgili dağılım (n ve %) değerleri tablo 8'de verildi.

Hastaların NT-proBNP çeyrekliklerine dağılımını belirlemede, nominal değişkenlerden hangisinin istatistiksel olarak anlamlı rol oynadığı “multinomial lojistik regresyon testi” ile incelendi. Ele alınan nominal değişkenlerin bu dağılımda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($\chi^2=81.385$, $P=0.000$). Bu farklılığı hangi grupların oluşturduğu “Likelihood Ratio Test” ile incelendi (Tablo 8). Sonuçlar, istatistiksel anlamlılık düzeyi en fazla olandan başlayarak incelenecek olursa;

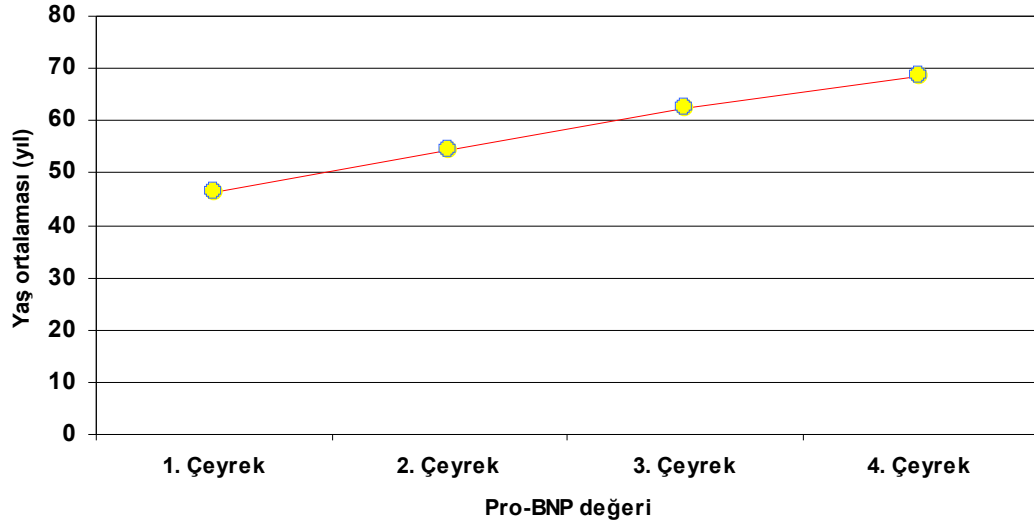
- Yaş ortalaması (Beta:0.595, $t=5.739$, $P=0.000$) çeyreklikler arasında anlamlı lineer regresyon gösteriyordu (Şekil 4).
- Anjiyo sonucu ($\chi^2=23.975$, $sd=6$, $P=0.001$) çeyreklikleri belirlemede etkin idi. Birinci çeyreklikteki hastaların %40'ı bir damar hastası, %56'sı iki damar hastası grubunda yer alırken, 4. çeyreklikte yer alan hastaların %80'i 3 damar hastası idi (Şekil 5).

NT-proBNP	1. Çeyreklik (16-204 pg/mL)	2. Çeyreklik (205-509 pg/mL)	3. Çeyreklik (210-1224 pg/mL)	4. Çeyreklik (1225-26205 pg/mL)	P değeri
N	15	16	16	15	
Yaş (yıl)	46.27±10.86	54.44±13.66	62.38±11.42	68.47±8.94	0.000
Kadın	14 (93.3)	12 (75.0)	13 (81.3)	6 (40.0)	0.032
Öykü					
MI	-	2 (12.5)	6 (37.5)	7 (46.7)	0.002
DM	-	3 (18.8)	3 (18.8)	7 (46.7)	0.157
HT	2 (13.3)	9 (56.3)	11 (68.8)	12 (80.0)	0.009
Sigara	11 (73.3)	10 (62.5)	10 (62.5)	4 (26.7)	0.538
Troponin	18.51±31.88	28.68±42.83	3.80±6.82	18.77±31.94	0.058
CK-MB	151.0±139.38	220.06±353.27	48.06±40.97	89.60±97.25	0.669
Angio sonucu					0.001
1 damar hast.	6 (40.0)	9 (56.3)	4 (25.0)	2 (13.3)	
2 damar hast.	5 (33.3)	3 (18.7)	4 (25.0)	1 (6.7)	
3 damar hast.	4 (26.7)	4 (25.0)	8 (50.0)	12 (80.0)	
Tanı grubu					0.011
STEMI	9 (60.0)	7 (43.8)	2 (12.5)	5 (33.3)	
NSTEMI	1 (6.7)	4 (25.0)	8 (50.0)	2 (13.3)	
USAP	5 (33.3)	5 (31.3)	6 (37.5)	8 (53.3)	

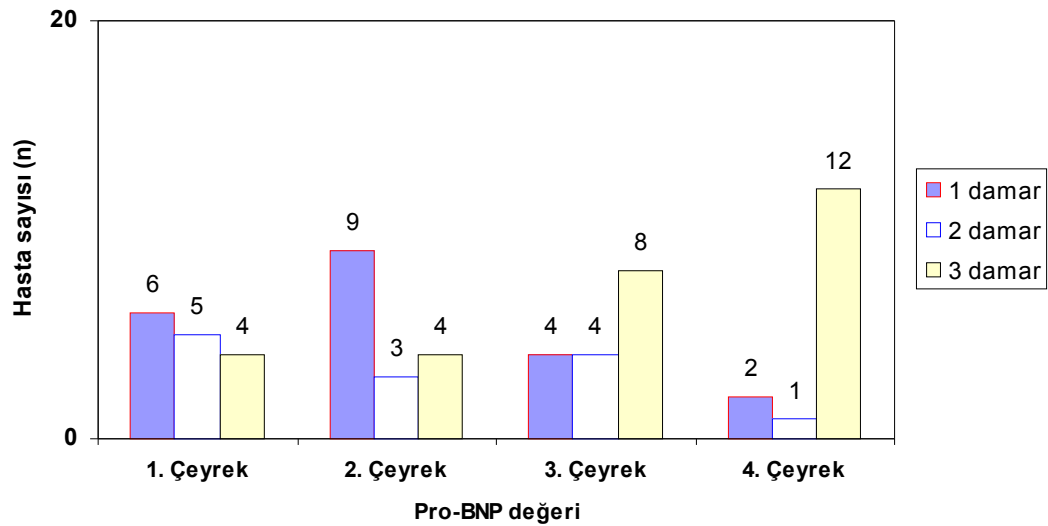
Tablo 8. NT-proBNP değerlerinin çeyreklik gruplarına göre hastaların klinik özellikleri

- MI öyküsü ($\chi^2=14.363$, $sd=3$, $P=0.002$): Dördüncü çeyreklikte yer alan hastaların %46.7'sinde MI öyküsü varken, 1. çeyreklikte MI öyküsü pozitif olan hasta yoktu, 2. çeyreklikte ise bu oran %12.5 idi (Şekil 6).
- Hipertansiyon (HT) öyküsü ($\chi^2=11.553$, $sd=3$, $P=0.009$): HT olan hasta oranı, 1. (%13.3), 2. (%56.3), 3. (%68.8) ve 4. (%80.0) çeyrekliklere göre gittikçe artıyordu (Şekil 6).
- Tanı grubu ($\chi^2=16.544$, $sd=6$, $P=0.011$): 1. çeyreklikteki hastaların %60'ı, 2. çeyreklikteki hastaların %43.8'i STEMI grubunda iken; 3. çeyreklikteki hastaların %50'si NSTEMI grubunda; 4. çeyreklikteki hastaların ise %53.3'ü USAP grubunda idi (Şekil 7)

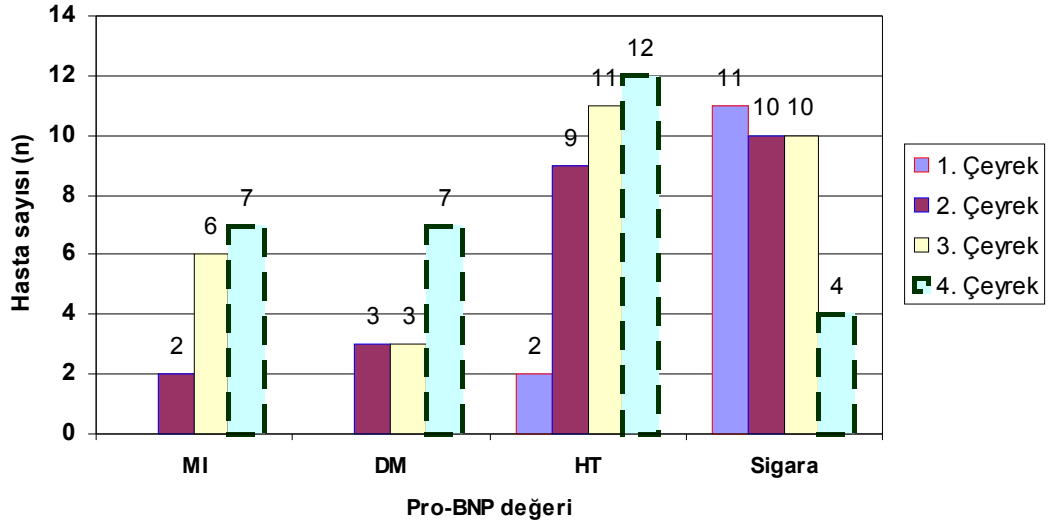
- Erkek hasta ($\chi^2=8.794$, $sd=3$, $P=0.032$): Erkek hastaların oranı 1. çeyreklikte %93.3, 2. çeyreklikte %75, 3. çeyreklikte %81.3 ve 4. çeyreklikte %40 oranla idi (Şekil 8).
- Sigara içimi, diyabet öyküsü ve troponin düzeyi çeyreklik grupları için anlamlı bir ilişki göstermiyordu ($P>0.05$).



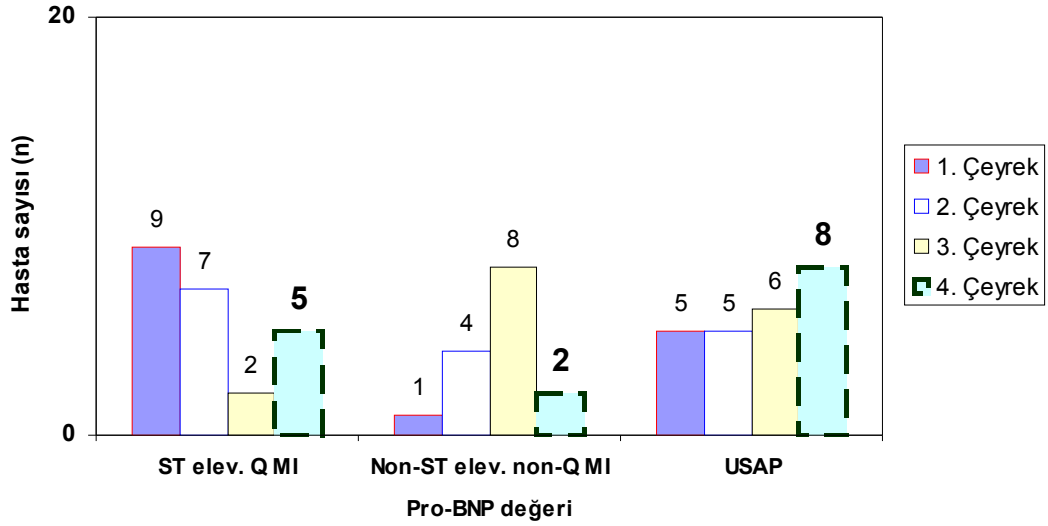
Şekil 4. *NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların yaş ortalamalarının değişimi*



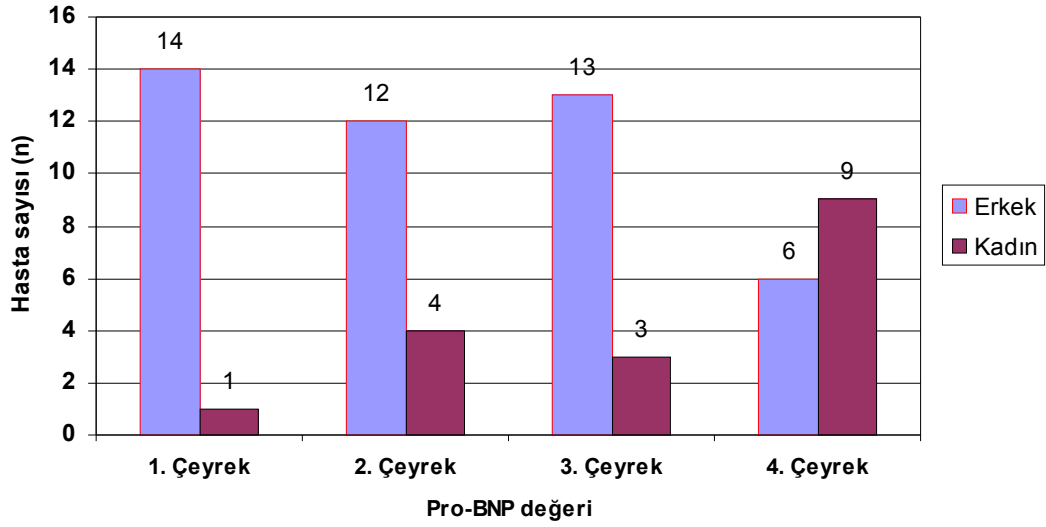
Şekil 5. *NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların anjiyografi bulgularının değişimi*



Şekil 6. NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların anamnez bulgularının (MI, DM, HT ve sigara öyküleri pozitif olan hastaların sayılarının) değişimi



Şekil 7. NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların tanı gruplarının değişimi



Şekil 8. *NT-proBNP çeyrekliklerine göre hastaların cinsiyet dağılımları*

NT-proBNP değeri, median değerine (327 pg/mL) eşit veya daha düşük olan hastalar (alt grup) ile median değerinin üzerinde NT-proBNP değeri olan hastalar (üst grup) olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 9). Sürekli değişken median değerlerinin bu iki grup arasında anlamlı fark oluşturup oluşturmadığı Mann Whitney-U testi ile incelendi:

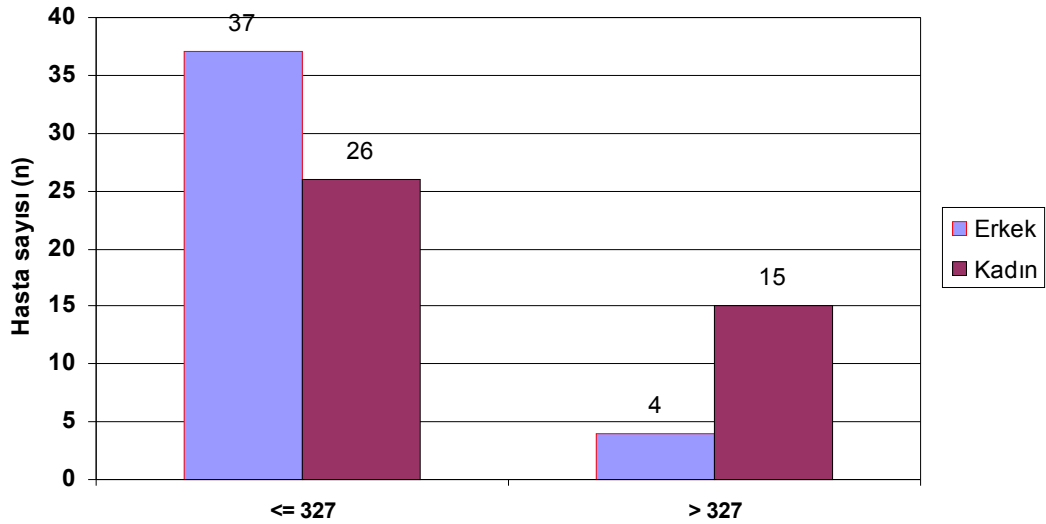
- Yaş medyan değeri, alt grupta 49 yıl iken, üst grupta 64 yıl idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($Z=-4.361$, $P=0.000$),
- CK-MB medyan değeri, alt grupta 72, üst grupta 34 olarak belirlendi, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ($Z=-2.274$, $P=0.023$)
- Troponin düzeyi ise gruplar arasında anlamlı bir fark göstermiyordu. ($Z=-0.368$, $P=0.713$),

Gruplandırılmış değişkenlere ilişkin kıyaslamada χ^2 testi uygulandı:

- Erkek hastaların oranı, alt grupta (%90.2), üst gruba (%63.4) kıyasla (Şekil 9) istatistiksel olarak daha yüksek idi ($\chi^2=6.850$, $P=0.009$).
- Üst grupta MI %32.5, DM %30 ve HT %70 oranlarıyla, alt grupta ise sırasıyla %9.1, %4.5 ve %27.3 oranlarındaydı (Şekil 10,11,12). Üst grupta MI, DM ve HT istatistiksel olarak daha sık gözlenmekteydi (MI için

$\chi^2=3.061$, $P=0.080$), (DM için Fisher kesin χ^2 testi, $P=0.023$), (HT için $\chi^2=8.809$, $P=0.003$).

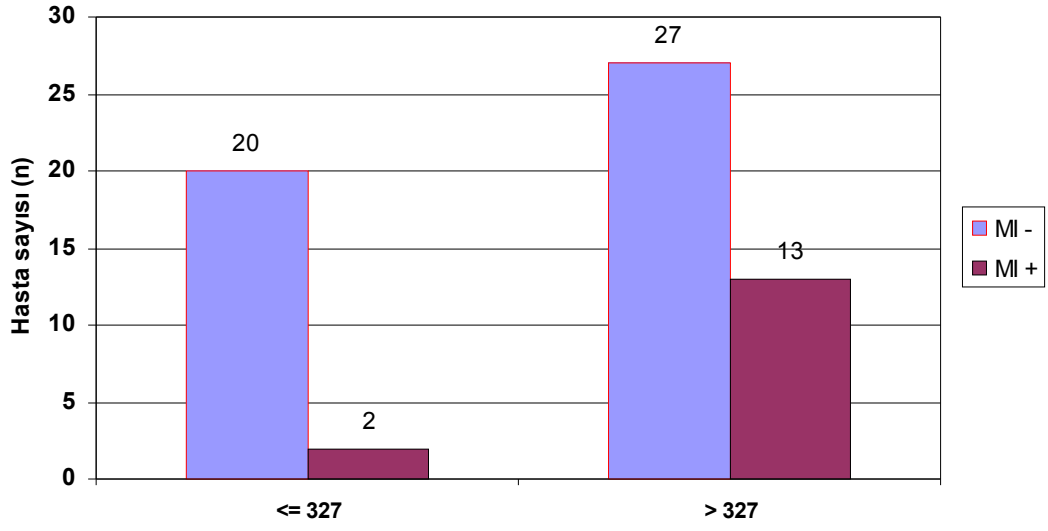
- Alt grupta, anjiografi sonucuna göre 1 damar hastalığı olanların oranı (% 45.5) yüksek iken (Şekil 13), üst grupta 3 damar hastalığı olanların oranı (% 57.5) yüksek idi ($\chi^2=7.363$, $P=0.025$).
- Tanı gruplarına göre hastaların dağılımı NT-proBNP alt ve üst grupları arasında karşılaştırıldı. STEMI ve NSTEMI olan hastalara ait oranlar, üst NT-proBNP grubunda yüksek iken (sırasıyla %26.8 ve %41.5); USAP grubunda NT-proBNP düzeyi düşük (%26.8) ve yüksek (%29.3) olan hastaların oranları istatistiksel olarak benzer düzeyde idi. Kontrol grubunda, yalnızca bir olguda NT-proBNP düzeyi medyan değerinin altında, diğer olgularda ise yüksek idi (Şekil 14).
- Hastaların, sigara öyküsü, EKG grupları ve tedavi gruplarına dağılımları iki grup arasında istatistiksel olarak fark göstermiyordu ($P>0.05$).



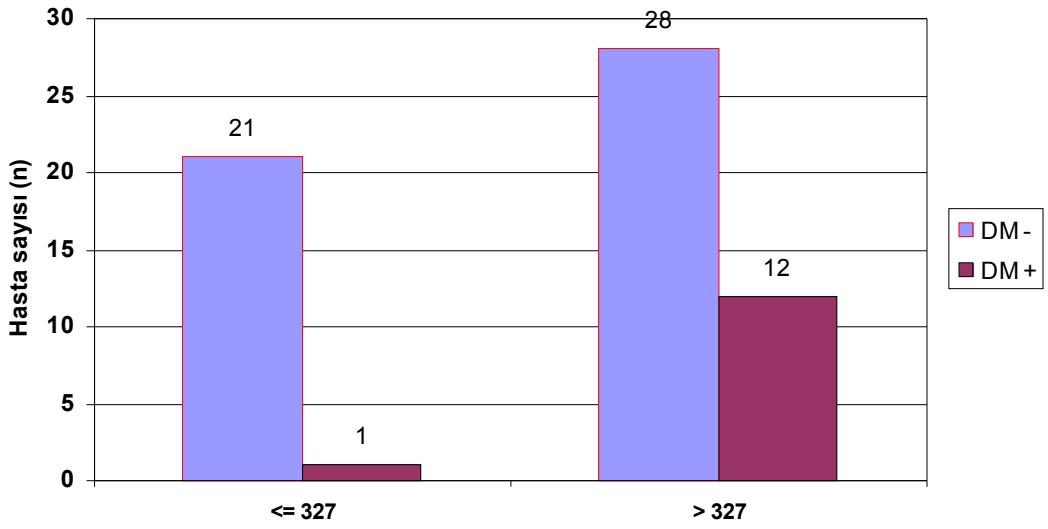
Şekil 9. *NT-proBNP medyan değerine göre hastaların cinsiyet dağılımının değişimi*

Değişken	Pro-BNP ≤327 pg/mL	Pro-BNP >327 pg/mL	P değeri
Yaş (median)	49	64	0.000
Erkek (%)	90.2	63.4	0.009
Öykü			
MI (%)	2 (9.1)	13 (32.5)	0.080
DM (%)	1 (4.5)	12 (30.0)	0.023
HT (%)	6 (27.3)	28 (70.0)	0.003
Sigara (%)	15 (68.2)	20 (50.0)	0.265
Troponin (median)	2.56	2.67	0.713
CK-MB (median)	72	34	0.023
EKG sonucu			0.801
ST-elevasyonu	8 (42.1)	12 (33.3)	
ST-depresyonu	6 (31.6)	19 (27.8)	
Q-dalgası	1 (5.3)	2 (5.6)	
NSR	4 (21.1)	12 (33.3)	
Angio sonucu			0.025
1 damar hast. (%)	10 (45.5)	11 (27.5)	
2 damar hast. (%)	7 (31.8)	6 (15.0)	
3 damar hast. (%)	5 (22.7)	23 (57.5)	
Tanı grubu			0.000
STEMI (%)	4 (9.8)	11 (26.8)	
NSTEMI (%)	7 (17.1)	17 (41.5)	
USAP (%)	11 (26.8)	12 (29.3)	
Kontrol (%)	19 (46.3)	1 (2.4)	

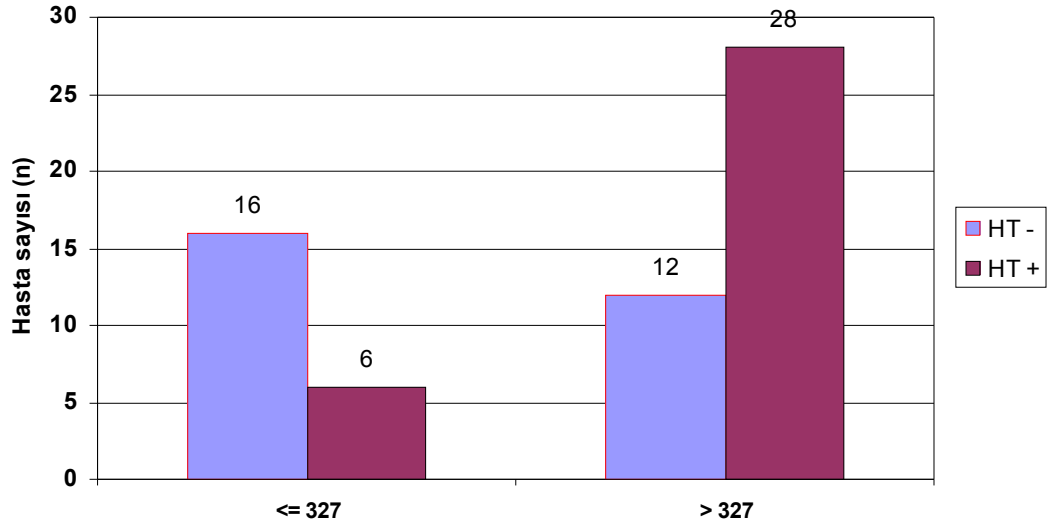
Tablo 9. NT-proBNP değerlerinin medyan gruplarına göre hastaların klinik özellikleri



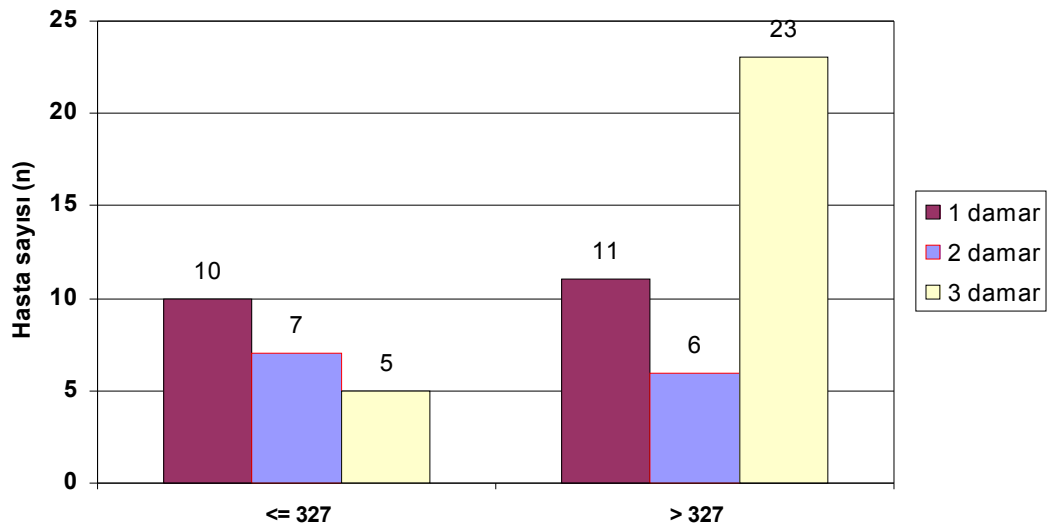
Şekil 10. *NT-proBNP medyan değerine göre hastaların MI öyküsünün değişimi*



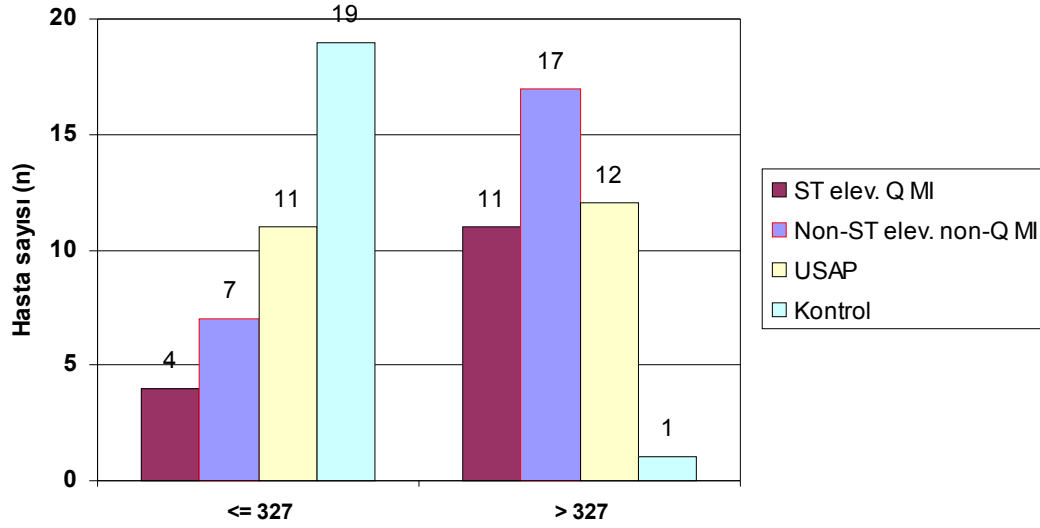
Şekil 11. *NT-proBNP medyan değerine göre hastaların diyabet öyküsünün değişimi*



Şekil 12. *NT-proBNP medyan değerine göre hastaların hipertansiyon öyküsünün değişimi*



Şekil 13. *NT-proBNP medyan değerine göre hastaların anjiyografi sonuçlarının değişimi*

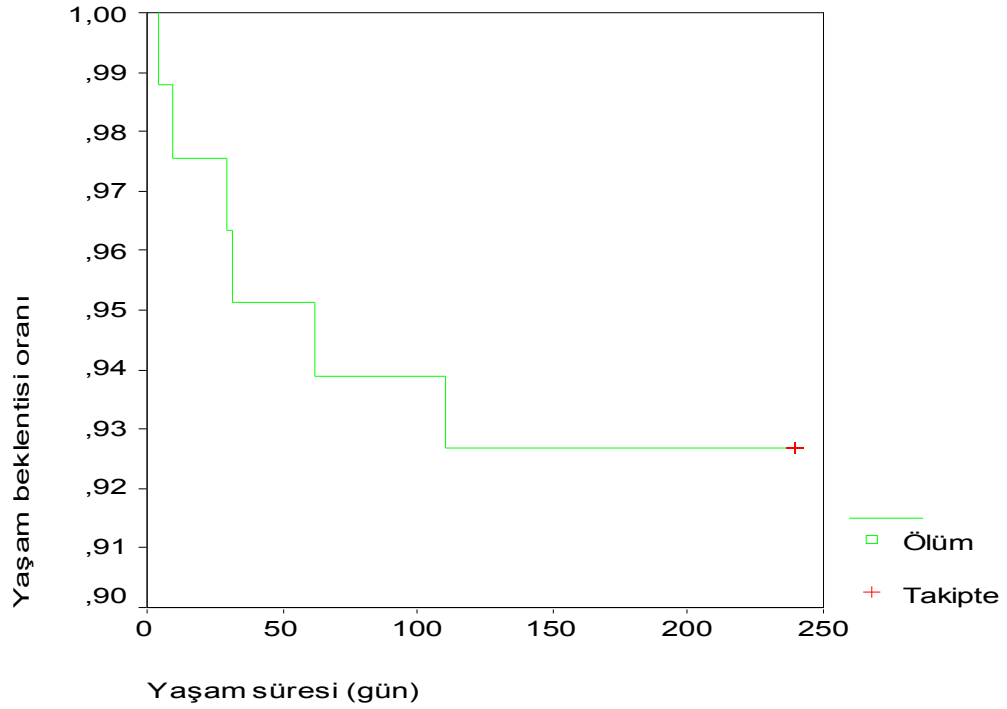


Şekil 14. *NT-proBNP medyan değerine göre hastaların tanı gruplarının değişimi*

Hastalar sekiz ay izlendiğinde olguların 6 sının (% 9,7) öldüğü belirlendi. Bu izleme ait yaşam beklentisi oranlarının değişimi Şekil 15’de verildi.

Ölen hastaların 3’ü kadın, 3’ü erkekti ve bu olguların yaşları küçükten büyüğe doğru sırasıyla 57, 59, 66, 72, 74 ve 77 idi. Ölen tüm olguların NT-proBNP değerleri medyan değerinin üzerinde yer alıyordu (607, 651, 1250, 2112, 4748 ve 26204 pg/mL).

Olgulardan 2’sinin NSTEMI, 3’ünün USAP, 1 olgunun ise STEMI olduğu belirlendi.



Şekil 15. Hastaların 8 aylık izlem sonucuna göre yaşam grafiği

Yaşam süresinin yaş, cinsiyet, tanı grupları ve diğer değişkenlere göre değişip değişmediği “Kaplan Meier Yöntemi ile incelendi (Tablo 10). Sonuç olarak;

- Diyabet varlığında yaşam süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu ($P=0.004$),
- Sigara içmeyenlerde MI sonrası yaşam süresinin daha kısa olduğu ($P=0.042$) belirlendi.
- Cinsiyet, MI öyküsü, HT varlığı, tanı , EKG ve anjiyografi sonucu ile tedavi seçeneklerinin yaşam süresi üzerine etkili olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Değişken	Yaşam süresi (ortalama gün)	Logrank	P
Cinsiyet			
Erkek	229	2.46	0.117
Kız	213		
MI			
Var	202	1.23	0.126
Yok	227		
DM			
Var	184	8.09	0.004
Yok	230		
HT			
Var	212	2.04	0.154
Yok	232		
Sigara			
Var	233	4.15	0.042
Yok	204		
EKG sonucu			
ST-elevasyonu	228	1.06	0.787
ST-depresyonu	214		
Q-dalgası	-		
NSR	219		
Angio sonucu			
1 damar hast.	229	1.23	0.542
2 damar hast.	224		
3 damar hast.	213		
Tanı grubu			
STEMI	230	1.10	0.578
NSTEMI	216		
USAP	215		

Tablo 10. Yaşam süresinin değişkenlere göre değişimi

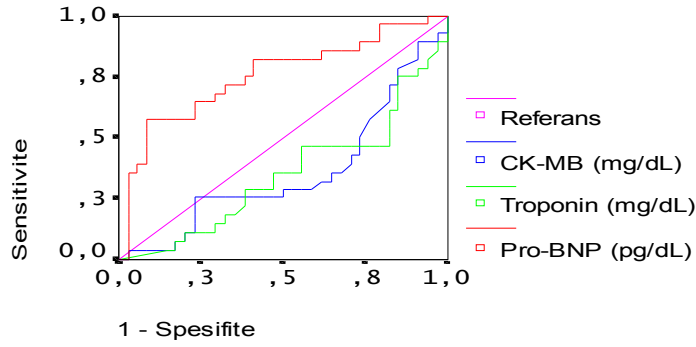
Yaşayan ve ölen olgulara ait sürekli değişken ortalama ve standart sapma değerleri tablo 11’de verilmiştir. Dönüştürülmüş değişkenler kullanılarak yapılan istatistiksel kıyaslamada NT-proBNP değerlerine ait ortalamaların bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark oluşturduğu gözlemlendi (P=0.034). Yaş, CK-MB ve troponin ortalamaları gruplarda benzer olarak değerlendirildi (P>0.05)

Değişken	Yaşayan olgular	Ölen olgular	İstatistiksel kıyaslama
Yaş	56.88±14.01	67.50±8.22	t=-1.786, P=0.079
NT-proBNP	1400.07±3292.25	5928.67±10051.01	t=2.176, P=0.034
CK-MB	134.00±212.95	65.83±100.14	t=-1.559, P=0.124
Troponin	17.36±31.23	17.83±40.31	t=-0.119, P=0.906

Tablo 11. Ölüm gözlenen ve gözlenmeyen olgularda yaş ortalaması ve biyokimya sonuçlarının kıyaslanması

Anjio sonucuna göre üç damar hastalığına tanı koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri:

Üç damar hastalığını ayırmada CK-MB (P=0.049) ve Troponin (P=0,038) ve pro-BNP (P=0,001) değerlerinin sensitivite ve spesifite değerleri yüksektir(Şekil 16).



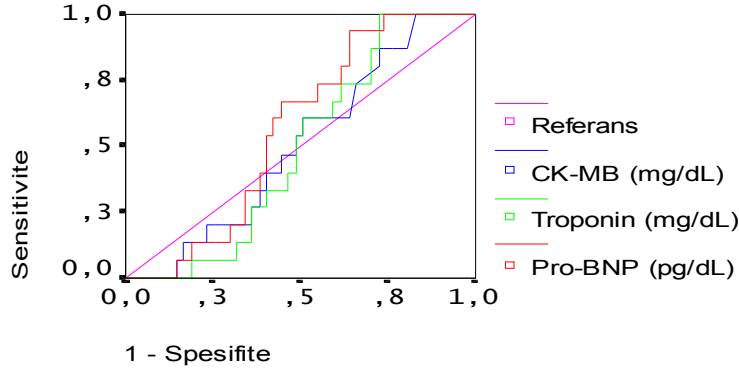
Şekil 16. Anjio sonucuna göre üç damar hastalığına tanı koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

NT-proBNP (pg/ml)	SENSİTİVİTE (%)	SPESİFİTE (%)
102	89	21
155	89	27
207	85	33
250	82	39
316	82	48
352	82	59

Tablo 12. Üç damar hastalığını ayırmada NT-proBNP değerlerinin sensitivite ve spesifite değerleri

NSTEMI tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri:

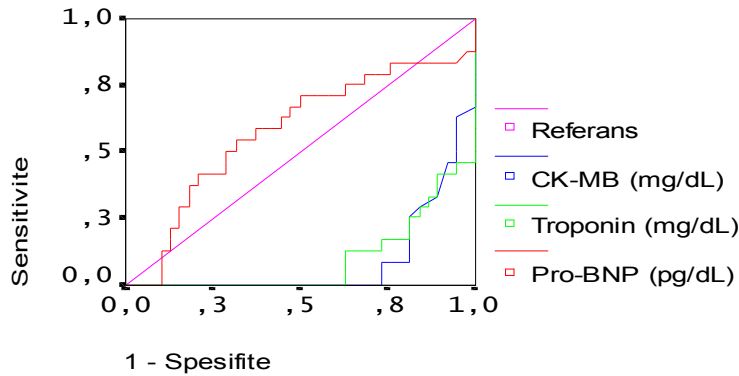
Ayırmada CK-MB ve Troponin ve pro-BNP değerlerinin sensitivite ve spesifite değerleri düşüktür ($P>0,05$)(Şekil 17).



Şekil 17. NSTEMI tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

USAP tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri:

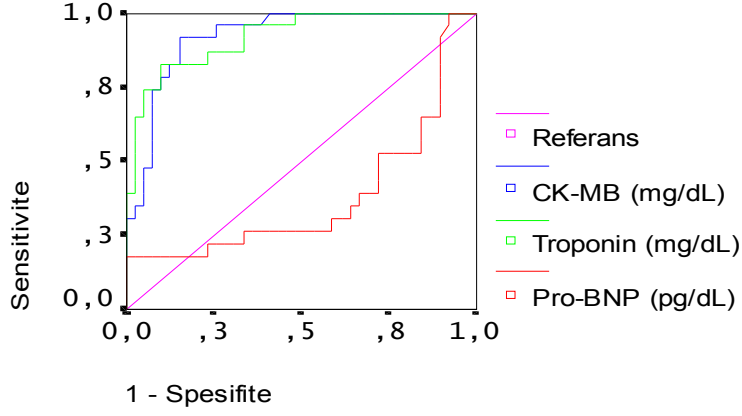
Ayırmada CK-MB ($P=0,000$) ve Troponin ($P=0,000$) sensitivite ve spesifite değerleri yüksek ve pro-BNP sensitivite ve spesifite değerleri düşüktür ($P>0,05$)(Şekil 18).



Şekil 18. USAP tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

STEMI tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

Ayırmada CK-MB (P=0,000) ve Troponin (P=0,000) sensitivite ve spesifite değerleri yüksek ve pro-BNP sensitivite ve spesifite değerleri düşüktür (P>0,05)(Şekil 19).



Şekil 19. STEMI tanısını koymada biyokimyasal testlerin ROC eğrileri

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların tanısı ve riskin belirlenmesinde NT-proBNP'nin değerini ve klinik kullanımını ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

BNP ve NT-proBNP'nin AKS'li hastalarda yükseldiğini ve önemli prognostik değere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen(4-16), bu peptidlerin AKS'li hastalardaki tanısal değerini araştıran çalışma sayısı daha azdır (111).

AKS sonrası prognoz değerlendirmesi önemli bir konudur. AKS sonrası prognozun en güçlü göstergeleri; sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, KAH'nin yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır. Sol ventrikül remodellingi, kalp boşluklarının genişlemesi, geometrisinin değişmesi ve ventrikül fonksiyonunun giderek kötüleşmesi ile karakterize MI'ın istenmeyen bir komplikasyonudur. Sol ventrikül remodellingin mortalite ve kalp yetersizliği ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle remodelling açısından yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi önem arz etmektedir(108).

BNP ve NT-proBNP, duvar gerilimindeki artışa bağlı olarak ventrikül myokardından 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 disfoksyonunu, MI sonrası remodellingi öngörmeye önemli bir parametere olduğu, yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlanan çalışmalar giderek artmıştır(4-16).

AKS'de BNP ile ilgili olarak, başlangıçta ST elevasyonlu MI'lı hastalarda küçük vaka kontrollü çalışmalar yapılmıştır. 1992'de Morita ve ark, 50 ard arda gelen ST elevasyonlu MI'lı hastada seri olarak serum BNP düzeylerini tayin etmişlerdir. BNP düzeylerinin, MI sonrası direkt myokard hasarı ve kompensatuvar 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 (90).

Talwar ve ark, AMI'yı takiben 60 hastada 14-48. saat, 49-72. saat, 73-120. saat, 121-192. saatte ve hayatta kalanlarda 6. haftada NT-proBNP ölçümü yapmışlardır. Inferior 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 (91).

Horio ve ark tarafından, STEMI'lı hastalarda yapılan çalışmada, kronik kalp yetmezlikli hastalarda gözlenen benzer şekilde, plazma BNP seviyelerinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuyla ters ilişkili olduğu bildirilmektedir (92).

Arakawa ve ark, AMI'lı hastalarda başvuruda ve 2. günde plazma BNP seviyelerini tayin etmişlerdir. Hem başvuruda hem de 2. günde plazma BNP seviyeleri yüksek olan hastaların, BNP yükselmesi olmayanlara göre ölüm oranlarının anlamlı olarak daha yüksek rapor edilmektedir(93).

Omland ve ark, AMI'lı olduğu belgelenen 131 hastada hastaneye yatırıldıktan 3 gün sonra plazma BNP, ANP ve NT-proANP seviyelerini belirlemişlerdir. Bu çalışma sonucunda, her bir hormonun yükselmesi artmış mortalite ile uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte, sadece BNP'nin, LVEF'den daha güçlü bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir(81). NT-proBNP ile yapılan sonraki çalışmalarda, plazma NT-proBNP düzeyi yükselmesinin artmış mortalite ile birlikte olduğu desteklenmektedir (6,8,9,79,88,91).

2001'de Lemos ve ark, AKS tanısıyla hastaneye yatırılan 2525 vakanın değerlendirildiği çalışmalarında (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes=OPUS –TIMI- 16) iskemik semptomların başlamasından yaklaşık 40 saat sonra ölçülen plazma BNP seviyelerine dayanarak hastaları gruplandırılmıştır. Doğrusal bir şekilde artmış plazma BNP seviyelerinin, 10 aylık dönem içindeki mortaliteyle uyumlu olduğu bildirilmektedir. Bu ilişki, tüm AKS spektrumunda (ST elevasyonlu, non-ST elevasyonlu ve kararsız angina) vardı. Kalp yetmezliği tanısında

kullanılan seviyeye benzer şekilde, plazma BNP düzeyi için 80 pg/ml eşik değeri, kalp yetmezliğine gidişi ya da ölümü daha olası AKS'li hastaları saptamada faydalı bir eşik olarak bildirilmektedir. Bu çalışma ile, plazma BNP düzeylerinin, myokard nekrozu ve sol ventrikül disfonksiyonu olmayan iskemik durumlarda bile yükseldiği ve uzun dönem prognozu (mortalite, yeni rekürren MI, yeni ve kötüleşen kalp yetersizliği) öngörmede bağımsız bir parametre olduğu rapor edilmektedir(5).

Jernberg ve ark, semptomların başlamasından ortalama 6 saat sonra ST segment elevasyonu olmayan ve göğüs ağrısından dolayı koroner bakım ünitesine kabul edilen 775 hastada plazma 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(85).

Benzer şekilde, Galvani ve ark, 1756 hastada, göğüs ağrısının başlamasından ortalama 3 saat sonra plazma NT-proBNP seviyelerini tayin etmişlerdir. 113 hastanın 30 gün içinde öldüğü (% 6,4) bu çalışmada, ortalama NT-proBNP seviyeleri 353 ng/L (107-1357ng/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'du. Bu çalışmanın sonucunda, AKS'li hastaların erken risk değerlendirmesinde başvuruda NT-proBNP ölçümünün tedavi stratejileri belirlemek için gerekli olduğu ileri sürülmektedir(6).

Yine Galvani ve ark, natriüretik peptidlerin prognostik değerini inceleyen mevcut çalışmaların meta-analizini yaparak şu sonuçlara varmışlardır(7):

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.

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(80).

Bu çalışmada hastalar sekiz ay izlendiğinde olguların 6'sının (% 9,7) öldüğü belirlendi. Ölen tüm olguların NT-proBNP değerleri, tüm hasta verileri medyan değerinin (327 pg/ml) üzerinde yer alıyordu.

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 (115) ve kadınlarda (116), göğüs ağrısı tipik olmayabilir. EKG ucuz, invaziv olmayan, objektif bilgi sunan bir testtir, ancak akut MI'nın özellikle erken dönemlerinde duyarlılığı düşüktür(117). Kardiyak biyokimyasal belirteçler, göğüs ağrısı ile başvuran hastaların tanı ve risk belirlemede çok önemli role sahiptirler. İdeal bir marker; yüksek klinik duyarlılık ve özgüllük ile AMI'nın erken dönemlerinde yükselerek erken tanıyı sağlamalı, AMI sonrası birkaç gün yüksek kalmalı, hızlı çalışılmalı ve ucuz olmalıdır. Bu özelliklerin tamamını kapsayan marker henüz mevcut değildir. Bugün en sık kullanılan markerlar; CK-MB ve kardiyak troponinlerdir.

Acil servise başvuran hastaların %5-8'inde başvuru nedeni göğüs ağrısıdır(112). Bu şikayetle başvuran hastaların üçte ikisinin hastaneye yatırıldığı, ancak bunların sadece %15'inde AMI teşhisi konulduğu görülmüştür(113). Hastaneye yatırılmayan % 40 hastanın %2-10'unda ise gerçekte akut MI olduğu halde tanı konmadan acil servisten taburcu edildiği tespit edilmiştir(113-114). 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 olmadığına, BNP'nin standart kardiyak belirteçlere ek bir yardım sağladığını göstermişlerdir(111). BNP için 100 pg/ml eşik değer olarak alındığında, sonradan NSTEMI tanısı alan hastaların yaklaşık %70'nin 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'nın 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, semptomların kardiyak nedeni olma olasılığını artırır. Üçüncüsü; plazma BNP seviyesi, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği için, güçlü bağımsız bir göstergedir.

Bu çalışmada USAP, STEMI ya da NSTEMI tanısını koymada, NT-proBNP'nin hem sensitivite hem de spesifite değerleri düşük bulundu. 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.

Weber ve ark, SAP' lı 94 hastada NT-proBNP'nin tanısız bir değere sahip olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında koroner anjiyografi ile tespit edilen etkilenmiş damar sayısı arttıkça, NT-proBNP seviyesinin yükseldiğini öne sürmüşlerdir.(\geq %70 darlık olan 1 yada 2 damar hastalığı olanlarda NT-proBNP=269 \pm 50 pg/ml , \geq %70 darlık olan 3 damar hastalığı olanlarda NT-proBNP=624 \pm 186 pg/ml). Egzersiz testi ile NT-proBNP'nin birlikte değerlendirilmesinin KAH'nın derecesini saptamada daha yararlı olacağını tavsiye etmişlerdir(110).

Jernberg ve ark, NSTEMI ve USAP olan toplam 2019 hastada yaptıkları çalışmada daha yüksek NT-proBNP değerine sahip olan hastalarda anjiyografi ile daha fazla damar tutulumunun olduğunu saptamışlardır(109).

Bu çalışmada hastalar NT-proBNP değerlerine göre çeyreklik gruplara bölündüğünde, birinci çeyreklikteki hastaların (16-204 pg/ml) %40'ı bir damar hastası, %56'sı iki damar hastası grubunda yer alırken, dördüncü çeyreklikte yer alan hastaların (1225-26205 pg/ml) %80'i 3 damar hastasıydı (p=0.001). Anjiyo sonucuna göre 3 damar hastalığı tanısını koymada NT-proBNP'nin sensitivite ve spesifite değerleri yüksek bulundu (eşik değer olarak 352 pg/ml alındığında sensitivite % 82, spesifite % 59). Damar tutulumu arttıkça NT-proBNP düzeyinin artmasının olası nedeni etkilenen duvar genişliğinin artmasından kaynaklanabilir.

Marumoto ve ark, istirahat sol ventrikül fonksiyonları normal olan SAP' lı 35 hastada, istirahat ve egzersiz sırasındaki BNP seviyelerini değerlendirdi. Dinlenmede koroner arter hastalıklı grupta BNP seviyeleri, kontrol grubundaki seviyelerle benzerdi. Egzersizde, KAH'lı hastalarda BNP seviyeleri anlamlı olarak yükseldi ve daha sonra normale döndü. İlginç olarak egzersizdeki plazma BNP seviyeleri, talyum radyonüklid görüntüleme ile ölçülen myokardial iskeminin hem büyüklüğü, hem de derecesi ile iyi korele idi. Bu çalışma duvarda stres artışına neden olan iskeminin, BNP salınımı için tetikleyici faktör olabileceğini gösterdi (86). Bu teoriyi, perkütanöz koroner müdahaleyi takiben, geçici olarak salınan BNP'yi gösteren çalışmalar desteklemiştir (87,88).

Kyriakides ve ark, sol ventrikül disfonksiyonu olmayan SAP vakalarında koroner anjiyoplasti esnasında, BNP daha erken ve daha fazla olmak üzere, ANP ve BNP düzeylerinin yükselmesi ve işlem sonrası normale dönmesinde, işlem sırasında sol ventrikül diyastol sonu ve atrial basınçta artışın rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (88). Hipoksi BNP salınımı için başka bir bağımsız tetikleyici olarak gözükmemektedir ve kardiyak iskemide katkı sağlayıcı bir rol oynayabilir (89).

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta koroner kalp hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. Bu çalışmada benzer şekilde diyabet varlığında yaşam süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu belirlendi ($p=0.004$).

Sigara içimi, KAH'nın klasik risk faktörlerinden biridir. Çalışmada sigara içmeyenlerde, AKS sonrası yaşam süresinin daha kısa olduğu saptandı. Bu beklenmeyen sonucun nedeninin, hastadan anamnez alırken daha önce sigara içicisi olanların içmeyenler grubuna dahil edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte natriüretik peptid düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada benzer şekilde yaş arttıkça NT-proBNP düzeylerinin yükseldiği saptandı($p=0.000$).

AKS'li hastalarda tutarlı semptomların başlamasını takiben geniş bir zaman aralığında ölçülen BNP ve NT-proBNP seviyeleri ölüm ve kalp yetmezliğinin gelişmesi açısından güçlü ve prognostik bilgi sağlar. Bifazik profil görüldüğünden seri

NT-proBNP ya da BNP ölçümü gerekir. BNP ve NT-proBNP yükselmeleri olan yüksek riskli hastalara faydalı olabilmek amacıyla, yeni tedavi stratejileri geliştirmek için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

VI. ÖZET

AKS koroner damar lümeninin, aterosklerotik plaklar üzerinde oluşan trombüsler tarafından tıkanması sonucu ortaya çıkar. Buna bağlı olarak da klinikte STEMI, NSTEMI veya USAP tablosu ortaya çıkar.

BNP ve NT-proBNP duvar gerilimindeki artışa bağlı olarak ventrikül myokardından salınan biokimyasal belirteçlerdir. Son yıllarda BNP ve NT-proBNP'nin sol ventrikül disfoksiyonunu, MI sonrası remodellingi öngörmeye önemli bir parametere olduğu, yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlanan çalışmalar giderek artmıştır.

Bu çalışmanın amacı, AKS'li olgularda plazma NT-proBNP düzeylerini değerlendirmek ve anjiyo ile tanısı kesinleştirilen hastalarda, vakaların ayırımında bu parametrenin önemini araştırmaktır.

23'ü STEMI, 15'i NSTEMI, 24'ü USAP olan toplam 62 AKS'li hasta (yaş ort; 57.90±13.88) ve göğüs ağrısıyla acil ünitesine başvurup, EKG'de bir değişiklik saptanmaması, Troponin I ve CK-MB değerlerinde yükselme olmaması üzerine evine gönderilen 20 bireyde (yaş ort; 51.55±8.24) kontrol grubuna alındı. Kliniğe yatırılan AKS'li hastalarda ağrının başladığı saat göz önünde tutularak 4-12. saatler arasında kuru tüpe alınan kanlarda serum CK-MB aktivite ölçümü, heparinli tüpe alınan venöz kanlarda plazma Troponin I çalışıldı. Ağrının başlangıcından itibaren 12-24. saatler arasında heparinli tüpe alınan venöz kan örnekleri , ileride NT-proBNP çalışılmak üzere -20 °C'de donduruldu.

Bu çalışmada hastalar sekiz ay izlendiğinde olguların 6'sının (% 9,7) öldüğü belirlendi. Ölen tüm olguların NT-proBNP değerleri, tüm hasta verileri medyan değerinin (327 pg/ml) üzerinde yer alıyordu. Bu çalışmada anjiyo sonucuna göre 3 damar hastalığı tanısını koymada NT-proBNP'nin sensitivite ve spesifite değerleri yüksek olarak bulundu (eşik değer olarak 352 pg/ml alındığında sensitivite % 82, spesifite % 59). USAP, STEMI ya da NSTEMI tanısını koymada, NT-proBNP'nin hem sensitivite hem de spesifite değerleri düşük bulundu. 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. Bifazik profil görüldüğünden seri NT-proBNP ya da BNP ölçümü gerekir. BNP ve NT-proBNP yükselmeleri olan yüksek riskli hastalara faydalı olabilmek amacıyla, yeni tedavi stratejileri geliştirmek için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

VII. SUMMARY

AKS results from the congestion of the coronary vein lumen by the thrombosis forming on the atherosclerotic plaques. In relation to this there is STEMI, NSTEMI or USAP scene in clinicals.

The indication is the biochemical secreted from the ventricular myo card in relation to the increase in the wall tension of the BNP and NT-proBNP. In the recent years studies have increased which provided results that BNP and NT-proBNP's left ventricle dysfunction is an important parameter in the projection of the post MI remodeling and high BNP and NT-proBNP levels are related to mortality and morbidity.

The purpose of these studies is to evaluate the plasma NT-proBNP levels in AKS cases and to study the importance of this parameter in the patients whose diagnosis was determined through angio.

A total of 62 AKS patients, 23 suffering from STEMI, 15 from NSTEMI and 24 from USAP (average age: 57.90±13.88) and 20 patients who have applied to the emergency unit with chest pain and were sent home after observing no change in EKG and no rise in the Troponine I and CK-MB values (average age: 51.55±8.24) were taken into the control group. In the patients with AKS the time the pain started was observed in the blood taken into dry tube and serum CK-MB activity measurement and Plasma Troponin I was studied in the venous blood The blood samples taken into heparinated tubes between 12-24 hours after the start of the pain were frozen at -20°C to study NT-proBNP later.

In this study when the patients were observed for eight months it was determined that 6 of the cases (%9.7) died. The NT-proBNP values of all the cases that have died were above the median values of all the patients' data (327 pg/ml). In this study, according to angio results NT-proBNP's sensitivity and specificity values were found to be high in diagnosing 3 vein failure according to angio results (when 352 pg/ml was taken as the threshold value sensitivity is 82% and specificity is 59 %) in diagnosing USAP, STEMI or NSTEMI both the sensitivity and specificity values of NT-proBNP were found to be low. A possible explanation of this situation is that the

natriuretic peptides show biphasic rise and that the patients did not apply to the hospital immediately after the pain started and that the blood taking could not coincide with the peak level of the NT-proBNP. Because biphasic profile was observed fast NT-proBNP or BNP measurement is needed. In order to be helpful to high risk patients with BNP and NT-proBNP rise more study is needed to develop new treatment strategies.

VIII. KAYNAKLAR

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71
2. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26
3. 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
4. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assessment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Cardiol* 2003; 42: 1917-20
5. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-1021
6. 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. *Circulation* 2004; 110:128-34.
7. 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
8. Richards M, Nicholls G, Yandle G et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-29
9. Maewal P, de Lemos JA, Donald W. Natriuretic peptide hormone measurement in acute coronary syndromes. *Heart Fail Rev.* 2003 ; 8(4): 365-8
10. Nillson JC, Groenning BA, Nielsen G, Hansen TF, et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *AM Heart J* 2002; 143: 696-702

11. 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?
12. Omland T, Aakvaag A, Bonarje VVS, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DWT, et al. Plasma brain natriuretic peptides as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-9
13. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21-8
14. Richards AM, Nicholls G, Yandle TG, Frampton C, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81: 114-20
15. Morow DA, Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assesment in unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72
16. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptid on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 437-45
17. American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: *American Heart Association*; 1999
18. Myocardial infarction redefined – a concensus 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
19. MüderrisoğluH, Yıldırım A. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001;4(3):12-5
20. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 3 S1: 110-30

21. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50
22. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. *Circulation* 1998 ; 97: 1195-1206
23. 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
24. Fuster V, Lewis A.: Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46
25. Sansoy V, Öngen Z. Akut koroner sendromların teşhis ve tedavisindeki son gelişmeler. *Akut Koroner Sendromlar Sempozyum Bülteni* 2 Haziran 2001 Ankara; 1-5
26. 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.
27. 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
28. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes(OASIS) Registry investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-14
29. 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

30. Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In Braunwald Heart Disease 6 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71
31. 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
32. Haim M, Gottlieb S, Boyko V et al.: Prognosis of patients with a first non-Q wave myocardial infarction before and in the reperfusion era. SPRINT and the Israeli Trombolytic Survey Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipin Trial. *Am Heart J* 1998; 136:245-51
33. Gök H: Klinik Kardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:273-321
34. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1107-9
35. 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
36. 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.
37. Brogan GX, Jr., Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994;24:665-71.
38. Hamm CW. Oral D: New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:607-8
39. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88:750-63
40. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acut Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
41. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22:173-4

42. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem* 1983;29:310-3
43. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markerlar. Akut Koroner Sendromlar. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2001;1(3):20-32
44. Apple F, Preese L. 1 Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *Journal of Clinical Immunoassay* 1994;17(1):24-9
45. Adam JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. *Circulation* 1993;88(2):750-63
46. 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
47. Mercer DW, Varat MA. Detection of cardiac specific creatine kinase isoenzyme in sera with normal or slightly increased total creatine-kinase activity. *Clin Chem* 1975;21:1088-92
48. 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
49. Apple F, Preese L, Bennet R, Fredrickson A. Clinical and analytical evaluation of two immunoassays for direct measurement of creatine kinase MB with monoclonal anti-CK-MB antibodies. *Clin Chem* 1988;4:2364-67
50. 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
51. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acut Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
52. Newby LK, Gibler B, Chriztenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 1999: 147-71
53. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in Cardiology, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London; 2001: 137-38

54. Unstable Angina and Non-ST-elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Management of Patient with JACC 2002; 40:366-74
55. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:478-85
56. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535-42
57. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:916-24
58. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1333-41
59. 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
60. Gazes PC, Mobley M, Faris HM ve ark. Preinfarctional(Unstable) angina –a prospective study- Ten year follow up. *Circulation* 1973; XL8 : 331-7
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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

65. Morrow DA, et al.: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:1460-1465
66. Lindahl B, et al.: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000, 343:1139-1147
67. Lindmark E: Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2001, 286:2107-2113.
68. Corti R, Fuster V. New understanding, diagnosis, and prognosis of atherothrombosis and the role of imaging. *Am J Cardiol* 2003; 91: 17A-26A
69. Fayad ZA, Fuster V. The Human high risk plaque and its detection by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001; 88(2A): 42E-45E
70. 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
71. Monalescot G., Ankri A., Vicaut E. et al.: Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995, 92, 31-8
72. Blann A., Bignell A., McCollum.: von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1998, 139, 317-22
73. Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* . 1999; 59: 132-142
74. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine.* 1998; 339: 321-28
75. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988; 332: 78-81
76. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease.
77. Christian H. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal Heart Failure* 2004; 6: 257-60

78. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, Garbers DL, Beuve A. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature*. 1995; 378: 65-68
79. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Tema S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 207-9
80. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7
81. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, et al. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8 11.
82. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72
83. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü Komplikasyonları. İstanbul, Argos: 1999; 479-508
84. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *JACC* 2000; 35: 569-82
85. 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
86. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patient with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88: 551-56
87. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B- type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 776-780
88. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, et al. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 285-8
89. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266: H1572- H 1580

90. 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
91. 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
92. Horio T, Shimada K, Kohno M, Yoshimura T, Kawarabayashi T, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Ikeda M, Fukui T, et al. Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patient with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993;126:293-99
93. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994; 85: 334-340
94. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al: Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33
95. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82:1724-9
96. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 243-51
97. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al: A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 135:419A
98. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001;19:557-71
99. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82

100. Sayama H, Nakamura Y, Sito N, Kinoshita M: Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly patients is greater than normal. *Coron Art Dis* 1999;10:537-40
101. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patient with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16
102. Cheng BS, Kazanagra R, Garcia A, et al: A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patient admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-91
103. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al: B- type natriuretic peptide predicts future events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8
104. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al: High levels of plasma natriuretic peptide and interleukin 6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587-93
105. Chen HH, Grantham JA, Schirger JA, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC: Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1706-12
106. Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003;63:47-70
107. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al: Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8
108. 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
109. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, et al. N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect

- of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1909-16
110. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinçi O, et al. N-Terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patient with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004;148(4): 612-620
111. 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
112. Kontos MC, Jesse LR. Evaluation of the emergency department chest pain patient. *Am J Cardiol* 2000; 85: 32-39
113. McCarthy BD, Beshansky JR et al. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 579-582
114. Pope JH, Ruthazer R, Fedman J et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Eng J Med* 2000; 342: 1163-70
115. 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
116. Maynard C, Litwin PE, Martin JS. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1992;152: 972-6
117. Karlson BW, Herlitz J, Wiklund O et al. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. *Am J Cardiol* 1991;68: 171-175