

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ

MİYOKARD CANLILIĞI VE PLAZMA NT-PROBNP DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. KUDRET KESKİN

TEZ DANIŞMANI: PROF DR. DENİZ GÜZELSOY

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince ve tezimin gerçekleştirilmesinde destek ve teşviklerini esirgemeyen, her zaman yapıcı katkılarda bulunan hocalarım Sayın Prof. Dr. Deniz Güzelsoy ve Prof. Dr. Zerrin Yiğit'e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aşamasında emeği geçen, ilgi ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Lab. sorumlusu Sayın Ayşem Kaya'ya şükranlarımı sunarım.

Nükleer Kardiyoloji Laboratuvarı'mızın değerli çalışanları Dr. Cumhuriyet Heper, hemşire Gülay Altıntepe, fizik doktoru Şenay Akbeniz, teknisyenler Özcan Sarıyel ve Ömer Faruk Kудay'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

| KONULAR | SAYFA |
|------------------------|-------|
| KISALTMALAR..... | 3 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 4 |
| GENEL BİLGİLER..... | 6 |
| MATERYAL VE METOD..... | 31 |
| BULGULAR..... | 34 |
| TARTIŞMA..... | 41 |
| SONUÇ..... | 45 |
| KAYNAKLAR..... | 46 |

KISALTMALAR

BNP: B-tip natriüretik peptid

LV: Sol ventrikül

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MI: Miyokard Enfarktüsü

MIACD: Miyokard enfarktüsü alanında canlı doku

MIAİ: Miyokard enfarktüsü alanında iskemi

MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi

NT-proBNP: N terimal pro b-tip natriüretik peptid

NP: Natriüretik Peptid

SPECT: Single photon emission tomography

GİRİŞ VE AMAÇ

Özellikle gelişmiş toplumlarda sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği giderek artmaktadır. Sol ventrikül disfonksiyonunun en sık sebebi koroner arter hastalığıdır. Enfarktüs sonrasında ortaya çıkan LV disfonksiyonu; yaşam kalitesini düşürmekte, konjestif kalp yetersizliği sebebiyle sık hastane yatışlarına sebep olmakta ve dolayısıyla mortaliteyi artırmaktadır. Son yıllarda kalp yetersizliği konusunda ümit verici tedavi yaklaşımları olmakla birlikte yıllık mortalite oranı %10-50 arasında olup hala oldukça yüksektir(1). Etkin tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından enfarktüs sonrası dönemde iskemik ve sağlam miyokard dokusunun tespiti, gerek hastanın prognozunu belirlemede gerekse özellikle revaskülarizasyonu planlamada önemlidir. Çeşitli çalışmalarda bozulmuş LV fonksiyonlarının revaskülarizasyon işlemi sonrasında düzelebileceği gösterilmiştir(2,3) Bu sebeple günümüzde çok sayıda revaskülarizasyon işlemi yapılmaktadır. LV fonksiyonları azaldıkça işlem riski artmakla birlikte revaskülarizasyonun yararı da artmaktadır. Bu noktada miyokard canlılığının gösterilmesi, iskemik bölgenin yaygınlığının tespit edilmesi işlem kararı vermek ve prognozu öngermek açısından çok önemlidir.

Günümüzde miyokard canlılığını araştırmada dobutamin stres ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi ve kardiyak manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bu noktada ilgili kliniğin işlem ile bilgi ve deneyimi, merkezin sahip olduğu teknolojik imkanlar ve maddi ölçüler görüntüleme yönteminin seçiminde etkili olmaktadır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi gerek uzun süredir kullanımda olması gerekse teknik olarak kolay yapılabilir olması ve fiyat avantajı nedeniyle ön plana geçmektedir. Bu sebeple birçok merkezde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaktadır.

Natriüretik peptidler (BNP ve NT-proBNP) ise ventrikül miyokardından salınan nörohormon yapısında maddelerdir. Ventrikül miyokardının artmış basınç ya da volüm yüküne yanıt olarak salgılanarak su ve tuz atılımını artırırken diğer taraftan vazodilatatör yanıt ile sempatik sistemin etkilerini nötralize etmeye çalışırlar(4). Yaklaşık 30 yıl önce keşfedilmiş olmalarına rağmen fonksiyonları hakkındaki bilgiler ve dolayısıyla kullanım alanları genişlemektedir. En iyi bilinen ve en çok araştırılmış kullanım yeri acil ünitelerinde kalp yetersizliğinin tanısıdır(5). Çalışmaların artmasıyla birlikte kalp yetersizliğinin takibinde, prognozun öngörülmesinde ve girişimsel tedaviden fayda görece hastaların seçiminde kullanılmaya başlanmıştır(6,7). Diğer taraftan akut koroner sendrom ve kronik iskemik kalp

hastalığı başta olmak üzere kalp yetersizliği dışında çeşitli durumlarda da plazma seviyelerinin değişebildiği gösterilmiştir(8).

NP'lerin egzersiz testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(9,10). Çalışmamızda NT-proBNP düzeylerinin enfarktüs sonrası dönemde miyokard canlılığını göstermedeki yeri araştırılmıştır. Rezidü miyokard canlılığı ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki incelenerek bir "cut-off" değeri olup olmadığı incelenmiştir. Bu sayede görüntüleme yöntemlerinin dışında kolay ve ucuz bir biyokimyasal parametre ile daha fazla sayıda hastanın taranabileceğini, tedavi ve prognozu öngörmede klinikte kullanım yeri olup olamayacağı araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

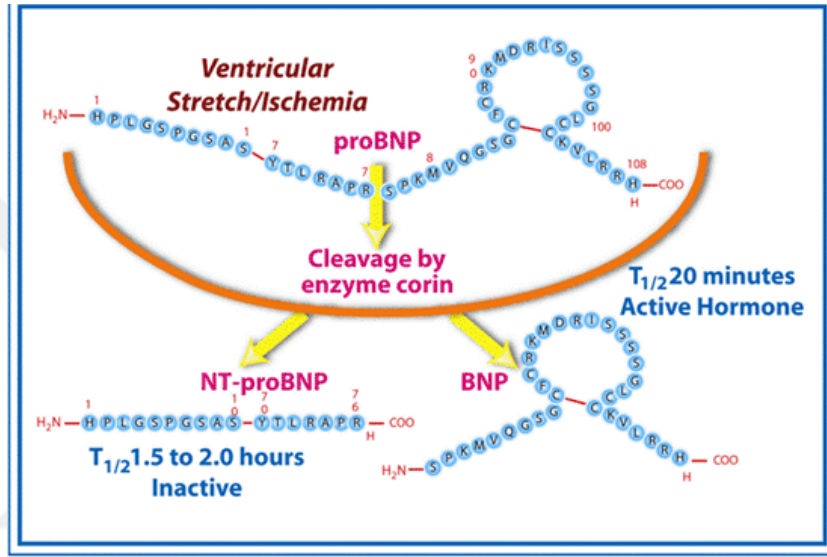
Natriüretik Peptidlerin Fizyolojisi:

Şimdiye kadar tanımlanmış 3 çeşit natriüretik peptid bulunmakta olup bunlar sırasıyla atrial natriüretik peptid, B-tip natriüretik peptid ve C-tip natriüretik peptiddir. Üçünün ortak yapısında 17 aminoasitten oluşan bir peptid halkası bulunmakta olup temel görevleri kardiyovasküler sistemi volüm yükünden korumaktır. ANP ve BNP kalpten salındıktan sonra vücudun çeşitli dokularına etki etmek yoluyla vazodilatasyon, natriürez ve diürez meydana getirirler(11). Temelde ANP atriumdan, BNP ise ventrikülden sentezlenmesine karşın patolojik durumlarda her iki odacıktan da sentezlenebilirler(12). Atriyal natriüretik peptid depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi minör bir uyararla bile kan dolaşımına salınır. B-tip natriüretik peptidin ise çok azı depo granüllerinde bulunur. Salınım kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme aşamasında değildir. B-tip natriüretik peptid'in sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir(13). C-tip natriüretik peptid ise esas olarak endotelden sentezlenmekle birlikte kısmen miyokard dokusundan sentezlenebildiği ve post MI dönemde ventrikülün yeniden şekillenmesine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir(14).

Volüm ya da basınç artışı varlığında, duvar stresinin artmasıyla birlikte miyokard dokusundan pre-proBNP sentezi artmaktadır. Sürecin devamında peptidin kırılmasıyla sırasıyla proBNP₁₋₁₀₈ ve biyolojik olarak aktif olan BNP₁₋₃₂ ve inaktif formu olan Nt-proBNP oluşmaktadır(Şekil1). BNP'nin salınımı ile birlikte ventrikül relaksasyonu ve vazodilatasyon sağlanarak akut volüm yükünün yarattığı hemodinamik etkiler deşelenmeye çalışılır(15). Natriüretik peptidlerin biyolojik etkileri membrana bağı natriüretik peptid reseptörleri(NPR) aracılığı ile hücre içi cGMP artırmak şeklindedir. NPR-A reseptörleri daha çok ANP ve BNP'ye affinite gösterirken , NPR-B reseptörleri ise C-tip natriüretik peptide affinite gösterir. Klirens büyük bir kısmı NPR-C reseptörleri aracılığı ile olmakta iken diğer taraftan nötral endopeptidazlar ile peptid halkasının parçalanması, direkt renal filtrasyon ve pasif atılım da rol oynamaktadır.

Kalp yetersizliği bulunan hastalarda plazma BNP seviyeleri yüksek ölçülmesine karşın son dönemde yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu hastalar rölatif olarak BNP yetersizliği içinde olabilir(16). Göreceli BNP yetersizliği kavramı yapılan moleküler çalışmalara dayanmaktadır. Araştırmalarda 2 çeşit BNP olduğu gösterilmiş olup büyük molekül ağırlıklı olan pro-BNP 1-108 ve biyolojik olarak aktif ve küçük olan BNP 1-32'dir(17). Rutin kullanımdaki natriüretik peptid kitleri bu iki formu ayırt etmeksizin ölçtüğü

için gerçekte biyolojik olarak aktif olan BNP1-32 seviyesi düşük olsa bile laboratuvar sonuçlarına total BNP seviyesi yansıdığından düzeyler yüksek çıkmaktadır. Dolayısıyla aslında bu hastalar gerçek anlamda BNP yetersizliği içinde olabilirler(18,19). Diğer taraftan son dönemde yapılan bazı hayvan çalışmalarında natriüretik peptid salınımının artmasına rağmen hücre içi CGMP seviyelerinin düşük seyrettiği gösterilerek olası bir natriüretik peptid rezistansından bahsedilmektedir(20).



Şekil 1: ProBNP nin parçalanarak BNP ve NT-proBNP oluşumu

Nt-proBNP ve BNP:

Birçok klinik tabloda gerek BNP gerekse Nt-proBNP düzeyleri benzer bulunmaktadır. Klinik kullanımda birinin diğerine üstünlüğü olmamakla birlikte eşik değerleri farklı olup hastaya ve klinik duruma göre değerlendirilmelidir. Hangisinin tercih edileceği laboratuvarın çalışma şartlarına göre değişebilir.

Tablo 1: BNP ve NT-proBNP'nin karşılaştırması

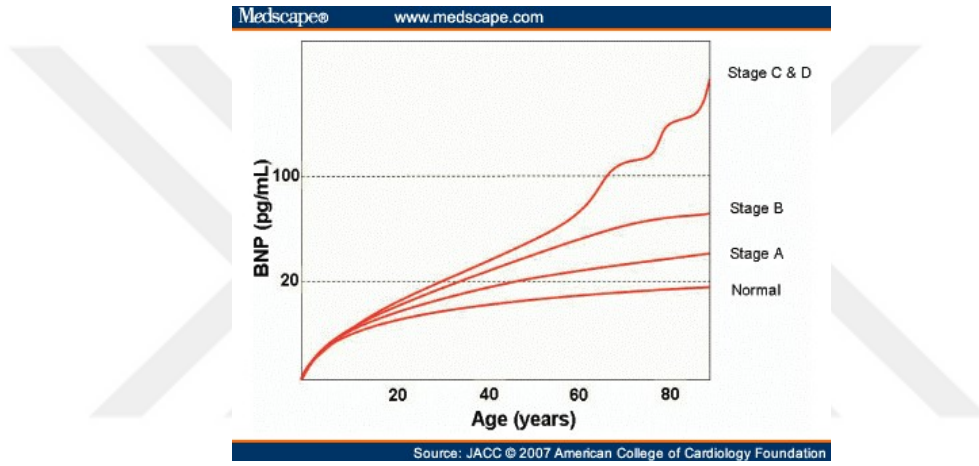
BNP'nin yarılanma ömrü 20 dk. gibi kısa bir süre olup başta nötral endopeptidazlar olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile yıkılmaktadır. Öte yandan Nt-proBNP'nin yarılanma ömrü 1-2 saat arasında olduğu için plazma seviyesi daha yüksek olmakta ve daha az dalgalanma göstermektedir. Her iki natriüretik peptid renal klirensten etkileniyor gözükmele birlikte bu durum NT-proBNP için daha ağırlıklı olabilir(21). Yine de kalp yetersizliği varlığında bu etkinin sonuçlara etkisi fazla olmamaktadır. BNP ve NT-proBN'nin özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Natriüretik peptidlerin normal değerleri:

Natriüretik peptidlerin normal değerleri araştırılan klinik duruma ve test edilen popülasyondaki prevelansa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir(örn: ileri semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu veya subklinik LV disfonksiyonu). Dahası özellikle sağlıklı bireylerin incelendiği toplum taramalarında sonuçların normale yakın değerlerde olmasından dolayı kullanılan krite bağlı olarak (BNP ya da Nt-proBNP) sonuçlar etkilenebilir.

Natriüretik peptidler yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. İki çalışmada hiçbir hastalığı olmayan kişilerin BNP seviyeleri incelenmiş olup yaş ve kadın cinsiyetin değerleri artırdığı görülmüştür(22,23).

Genel olarak genç ve sağlıklı bireylerin %90'ında BNP <25 pg/ml, NT-proBNP'nin ise <70 pg/ml'nin altında olmalıdır(13). Bazı çalışmalarda akut dispne gelişen hastalarda BNP için <100, NT-proBNP için ise <300 pg/ml nin altındaki değerler kalp yetersizliğini ekarte etmek için önerilmiştir(24,25). Şekil 2'de kalp yetersizliği evrelerine göre BNP seviyeleri gösterilmiştir.



Şekil 2: Kalp yetersizliği evrelerine göre BNP seviyeleri

NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN KALP YETERSİZLİĞİNDE KULLANIMLARI

Dispne:

Acil servise akut dispne yakınması ile başvuran hastanın, doğru ve hızlı bir değerlendirme ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Yanlış tanı ve kaybedilen zaman kişiyi yüksek mortalite ve morbidite ile karşı karşıya bırakır. Semptomların özgül olmaması ve fizik muayene bulgularının da fazla duyarlı olmaması nedeniyle kalp yetersizliği tanısı her zaman kolay konamayabilir. Özellikle semptomları hafif olan yaşlı, obez bireyler ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda KY tanısı oldukça zordur. Rutin laboratuvar

bulguları, akciğer grafisi ve elektrokardiyografi tanı için yeterli olamayabilir. Ekokardiyografi sol ventrikül (LV) disfonksiyonu tanısında altın standart olmakla birlikte her yerde bulunmaması, pahalı oluşu, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve obezite gibi görüntü kalitesini bozan durumların varlığı, dispneik hastanın uzun süre aynı pozisyonda tutulamaması ve hipertansif akciğer ödeminde akut durumu her zaman yansıtması gibi nedenlerle bu tetkikin kullanımı sınırlıdır. Bu gibi durumlarda yüksek negatif prediktif değere sahip BNP, acil servis hekimi için dispnenin ayırıcı tanısında güçlü bir silah olarak karşımıza çıkmaktadır. B-tip natriüretik peptid, kalp yetersizliği ve akciğer hastalıkları arasında büyük bir özgüllük, duyarlılık ve doğruluk payı ile ayırıcı tanı yapma olanağı sağlar.

Dispnenin ayırıcı tanısında BNP ilk kez Davis ve ark. tarafından kullanılmıştır(26). Davis ve ark. akut dispne ile başvuran 52 hastada ANP ve BNP düzeylerini ölçmüşler ve plazma BNP düzeylerinin, ejeksiyon fraksiyonu ve plazma ANP düzeylerine göre kesin tanıyı koymada daha hassas olduğunu bulmuşlardır. Dao ve ark.'nın dispne ile başvuran 250 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; kalp yetersizliği(KY) bulunan grupta ortalama BNP konsantrasyonu 1076 ± 138 pg/ml iken, KY olmayan grupta bu değer 38 ± 4 pg/ml bulunmuştur(27). Ventrikül disfonksiyonu bulunan ancak akut KY epizodu olmayan olgularda ise ortalama BNP konsantrasyonu 141 ± 31 pg/ml olarak ölçülmüştür. Bu çalışmadaki önemli sonuçlardan biri de BNP değerinin kesin tanısı akciğer hastalığı olan grupta (86 ± 39 pg/ml), KY olan gruba göre (1076 ± 138 pg/ml) çok daha düşük olmasıdır. Ayrıca KOAH ve KY tanısı olan hastalarda akut dispnenin nedeni KY dekompanasyonu ise KOAH alevlenmelerine göre BNP daha yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliği tanısı için 80 pg/ml'den yüksek BNP düzeyleri oldukça duyarlı (%98) ve özgül (%92)'dir. Bu değer altındaki BNP düzeylerinin KY tanısında negatif prediktif değeri %98'dir. Akciğer hastalıkları içinde BNP'yi en çok artıranlar sırasıyla pulmoner emboli, maligniteler ve tüberkülozdur. Ancak bu artışlar KY olgularına göre çok daha azdır. Bu çalışmalar konu ile ilgili en büyük çalışmalardan biri olan "Breathing Not Properly" çalışmasının yapılması için uygun ortam hazırlamıştır(24). Bu çalışmada plazma BNP düzeyleri, dispne nedeni olarak KY tanısını yüksek özgüllük ve duyarlılık oranları ile diğer nedenlerden ayırt edebilme imkanı sağlamıştır. Alan Maisel ve ark. bu çalışmadan yola çıkarak KY tanısı için acil serviste kullanılmak üzere bir algoritma geliştirmişlerdir(28). Bu algoritmaya göre BNP düzeyi 100 pg/ml'den az olan hastalarda genellikle KY yoktur; 400 pg/ml den fazla olanların ise yüksek olasılıkla KY oldukları söylenebilir; $100-400$ pg/ml arasında ise birkaç tanı olasılığı dikkate alınmalıdır. Daha önceden LV disfonksiyonu olduğu biliniyorsa BNP genellikle 100 pg/ml' den yüksektir.

Ancak dispne akut alevlenmeden başka bir nedene bağlıysa BNP genellikle 400'pg/ml'den düşük olur. Akciğere ait nedenler (kor pulmonale, pulmoner emboli, malignite) ekarte edilebilirse 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde KY olasılığı çok yüksektir. En yüksek BNP düzeyleri dekompanse KY (657±450 pg/ml) olgularında, orta düzeydeki değerler LV disfonksiyonu olan ancak akut KY atağı olmayanlarda (346±390 pg/ml), en düşük değerler ise LV disfonksiyonu bulunmayan grupta saptanmıştır.

PRIDE (ProBNP investigation of Dyspnea in the ED) çalışması ise NT-proBNP ile yapılan benzer bir çalışma olup nefes darlığı ile acile başvuran 600 hasta incelenmiştir(25). Bu çalışmada NT-proBNP'nin kalp yetersizliği tanısında sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir. Kalp yetersizliği olan hastaların ortalama NT-proBNP değerleri 4000 pg/ml iken kalp yetersizliği olmayanlarda bu değer ortalama 130 pg/ml olarak bulunmuştur. Buradan yola çıkarak 300 pg/ml'nin kalp yetersizliğini dışlamak için kullanılabilir bir eşik değer olabileceği öne sürülmüştür.

Acil ünitelerinde kalp yetersizliği tanısı koymada BNP kullanımının mali sonuçları BASEL (BNP for Acute Shortness of breath Evaluation) çalışmasında incelenmiştir(29). Akut gelişen dispne nedeni ile acile başvuran 452 hastanın incelendiği bu çalışmada BNP ölçümü ile yatışların %10 daha az olduğu ve yine ortalama yatış süresinin ortalama 3 gün azaldığı gösterilmiştir. Sonuçta hasta başına ortalama 1800 dolar kar sağladığı belirtilmiştir. Benzer sonuçlar acilde NT-proBNP kullanımını araştıran IMPROVE-CHF(Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure) çalışmasında da gösterilmiştir(30).

Kalp Yetersizliği Tanısında BNP'nin Sınır Değeri:

Kalp yetersizliği tanısı için BNP sınır değeri 100 pg/ml olarak önerilmektedir. Bu değer KY tanısı için özgüllüğü %95'dir. Tüm KY olguları için duyarlılığı %82, New York Heart Association (NYHA)'na göre sınıf IV olanlarda ise %99'dur. Yapılan çalışmalarda bu değer diğer tüm parametrelerden daha güvenilir bulunmuştur. Ayrıca 100 pg/ml'nin altında negatif prediktif değer çok yüksektir, 50pg/ml'nin altında ise bu değer yaklaşık %96'dır. Genel bir kural olarak sağlık genç bireylerin %90'ında BNP <25, NT-proBNP ise < 70pg/ml'nin altında olmalıdır(31).

Kalp Yetersizliğinde Prognostik Faktör Olarak BNP:

B-tip natriüretik peptid düzeylerinin KY'de prognoz ve risk değerlendirmesi bakımından güçlü bir gösterge olduğu ortaya konmuştur(32). BNP değerindeki her 100pg/ml değerindeki artış beraberinde ani kardiyak ölüm riskini %35 oranında artırmaktadır(32). 464 hastanın incelendiği REDHOT (Rapid ED Heart Failure Outpatient Trial) çalışmasında acil ünitelerinde BNP ölçümünün prognostik önemi gösterilmiştir(33). B-tip natriüretik peptid ölçümü hastaneye yatış ve mortaliteyi hekimin değerlendirmesinden daha üstün olarak öngörebilmiştir. Kronik yetersizlik durumlarında da natriüretik peptidlerin prognostik önemi devam etmektedir(34,35) Nitekim 4300 hastanın takip edildiği Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) çalışmasında tedaviye rağmen BNP değerleri yükselmeye devam eden hastaların morbidite ve mortalitelerinin de daha yüksek olduğu görülmüştür(35).

KY'li hastalarda yapılan çalışmalar ölümlerin neredeyse %50'sinin pompa yetersizliğinden çok aritmilere bağlı olduğunu göstermiştir(34). İmplantabl kardiyak defibrilatörlerin kullanımı ile ani kardiyak ölümlerin önlenmesi konusuna duyulan ilgi, dikkatleri BNP üzerine çekmiştir. İmplantabl kardiyak defibrilatörlerden hangi hastaların daha fazla yarar göreceğini öngörmeye BNP düzeylerinin yeri araştırılmaktadır. B-tip natriüretik peptid patofizyolojik değişiklikleri kompanse eden bir hormon olduğu için, KY'de mortaliteyi öngörmeye yeri olabileceği düşünülmektedir. Berger ve ark.'nın ejeksiyon fraksiyonu %35 veya altında olan 452 hastayı üç yıl süreyle izlediği çalışmalarında ani kardiyak ölümün tek bağımsız belirleyicisinin BNP olduğu bulunmuştur(36). Yüksek BNP düzeyleri kronik KY'li hastalarda önemli mortalite göstergelerinden olan LV ejeksiyon fraksiyonu, yaş, miyokard infarktüsü öyküsü ve NYHA'dan ayrı olarak tek başına kardiyovasküler ve total mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (37,38). Tedaviye rağmen dirençli BNP yüksekliğinde major kardiyovasküler olay sıklığı da artmaktadır. BNP, sistolik disfonksiyon dışında LV diyastolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül disfonksiyonu yapan kor pulmonale, primer pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda da prognostik öneme sahiptir(39).

LV disfonksiyonu dışında NP seviyelerini etkileyen diğer durumlar:

Böbrek yetersizliği:

Natriüretik peptid seviyeleri ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Böbrek yetersizliği durumunda NP seviyelerinin yükselişi; volüm yüküne, sol ventrikül kitlesindeki artışa ve yüksek sistemik vasküler rezistansa bağlı olarak fizyolojik bir yanıt olabileceği gibi, renal filtrasyonun azalması, NPR-C reseptörü ve diğer endopeptidazlar tarafından yeterince yıkılmamasına da bağlı olabilir.

Çeşitli çalışmalarda glomeruler filtrasyonun 60 ml/dk'nın altına inmesiyle BNP değerlerinin yükselmeye başladığı gösterilmiş, aynı zamanda bu değerlerin gerek sistolik, gerekse diyastolik kalp yetersizliğinin başlangıcı için de risk oluşturduğu ifade edilmiştir(40). Kronik renal yetersizliği olan hastalarda NP seviyelerinin yükselişi aynı zamanda sol ventrikül hipertrofisi ve koroner arter hastalığına da işaret ediyor olabilir(40). Özellikle BNP'nin sadece renal yolla temizlenmediği göz önüne alındığında bu yükselişin multifaktöriyel olabileceği düşünülmektedir. BNP (Breathing Not Properly) çalışmasında GFR<60 ml/dk/1,7 m² olduğunda kalp yetersizliği tanısı için daha yüksek BNP eşik değerleri tespit edilmesi gerektiği savunulmuştur(41).

NT-proBNP'nin NPR-C reseptörü ya da nötral endopeptidazlar ile temizlenmediği göz önüne alınırsa, renal filtrasyondaki azalmalara daha duyarlı olması beklenir(42). Nitekim bir çalışmada NT-proBNP ile GFR arasındaki korelasyon BNP'ye göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır(43). Bu sebeple PRIDE çalışmasında da belirtildiği üzere renal yetersizlik varlığında kalp yetersizliği tanısı koymada 1200 pg/ml gibi yüksek bir eşik değeri daha duyarlı olmaktadır(43).

İleri yaş:

Gerek BNP gerekse NT-proBNP yaş ile beraber artmaktadır(23,44). Yapılan çalışmalarda bu artışın sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ile ilişkili olmadığı görülmektedir. Redfield ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yaşa bağlı diyastolik disfonksiyon ekarte edildikten sonra dahi yaş ile birlikte BNP düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir(22). Renal klirensin azalması, üretim, salgı ve metabolizma aşamasındaki değişiklikler bu yükselmeden sorumlu olabilir. Bir çalışmada ise yaşa bağlı olarak yıkımdan sorumlu NPR-C reseptörünün azalması olası etken olarak öne sürülmüştür(45).

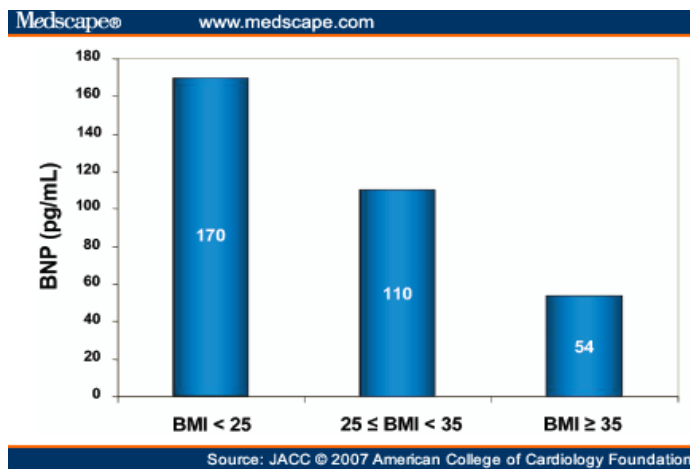
Cinsiyet:

Yapılan çalışmalar kadınlarda B-tip natriüretik peptid seviyelerinin erkeklere oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sebebi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte

kadınlarda östrojenin yüksek olması bir etken olabilir. Yapılan bir çalışmada postmenapozal dönemde östrojen ile hormon replasman tedavisi alan kadınların almayanlara oranla daha yüksek BNP seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir(22). Öte yandan benzer çalışmalarda olası sebebin östrojen fazlalığından ziyade serbest testosteron düşüklüğü olabileceği vurgulanmıştır(46).

Obezite:

Obez kişilerde obez olmayanlara kıyasla daha düşük BNP seviyeleri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(47). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bir teoriye göre klirensten sorumlu NPR_C reseptörlerinin yağ dokusunda daha fazla olması sebebiyle klirensin artmış olabileceği ifade edilmektedir(48). Öte yandan Das ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada asıl sorumlunun yağ kitlesinden çok artmış vücut kitlesi olduğu iddia edilmektedir(49). NT-proBNP'nin obezite olan ilişkisi ise daha karmaşık görülmektedir. Klirensinin NPR-C reseptörü tarafından olmamasına rağmen obez bireylerde daha düşük olma eğilimi olası başka mekanizmaları düşündürmektedir(49). Nitekim bariatrik cerrahi sonrasında gerek BNP gerekse Nt-proBNP seviyelerinin yükselmesi olası mekanizmanın klirensten çok azalmış üretime bağlı olabileceğini düşündürmektedir(50). Düşük plazma seviyelerine karşın obez bireylerde de BNP ve NT-proBNP kalp yetersizliği açısından diagnostik ve prognostik önemini korumaktadır(51). Sonuçlar değerlendirilirken vücut kitle indeksine uygun eşik değerler göz önüne alınmalıdır. Çeşitli vücut kitle indekslerine göre BNP eşik değerleri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Vücut kitle indeksine göre BNP eşik değerleri (BNP çalışması)

LV disfonksiyonu dışındaki KY sebepleri:

Kardiyak kökenli dispne etyolojileri arasında BNP'nin normal olduğu birkaç durum vardır. Mitral darlığı ve atriyal miksoma gibi sol ventrikül miyokardının etkilenmediği durumlarda dispne nedeni kardiyak kökenli olduğu halde BNP normaldir. Akut mitral yetersizliği gibi LV fonksiyonlarının henüz normal olduğu durumlarda da akut KY tablosuna rağmen BNP normal bulunabilir. Benzer şekilde perikard hastalıklarında da kalp yetersizliği semptom ve bulguları olmasına rağmen miyokard gerilimi olmadığı için BNP düzeyleri normal sınırlarda kalabilir(52). Akut akciğer ödeminin erken döneminde de BNP seviyeleri düşük bulunabilir. Bunun sebebi BNP'nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekmesidir(13).

Asemptomatik LV Sistolik Disfonksiyonu ve Natriüretik Peptidler:

Asemptomatik LV disfonksiyonunun erken evrede saptanması son derece önemlidir. Beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi erken dönemde uygulanan tedavi stratejileri sayesinde semptomatik kalp yetersizliğinin gelişmesi önlenmektedir. Diyabetes mellitus, geçirilmiş miyokard infarktüsü, son dönem böbrek yetersizliği ve antrasiklin kemoterapisi LV disfonksiyonu için predispozisyon yaratan durumların başında gelir. 1635 olgunun alındığı bir toplum taramasında sistolik disfonksiyon için 18 pg/ml'nin altındaki BNP düzeyinin negatif prediktif değeri %97 bulunmuştur(53). Ekokardiyografi'nin bu amaçla kullanımı daha önce de belirtildiği gibi pahalı oluşu ve her yerde bulunmaması nedeniyle pratik değildir. Maisel ve ark.'nın BNP düzeyi ile ekokardiyografik verileri karşılaştıran çalışmalarında KY öyküsü olmayan ve önceden LV disfonksiyonu saptanmamış hastaların %51'inde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmıştır(54). Bu grubun BNP düzeyleri (328 ± 29 pg/ml), %49'luk grubu oluşturan KY öyküsü bulunmayan ve ekokardiyografik özellikleri normal bulunan hastalara göre (30 ± 3 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliği öyküsü olan ve önceden LV disfonksiyonu olduğu bilinen hastaların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara ve yüksek BNP düzeylerine (545 ± 45 pg/ml) rastlanmıştır, ancak BNP LV disfonksiyonunun hafif olduğu durumlarda normal olabilir. BNP konsantrasyonlarının normal olması, NYHA sınıfı ve hemodinamik parametrelerden PCWP ile LV end-diyastolik basıncının düşük olması ile açıklanabilir(55). Bu nedenle BNP düzeyleri normal bulunduğunda, yüksek riskli kişilerde semptom olmasa bile ekokardiyografi yapılmalıdır. Diğer taraftan BNP düzeylerinin yüksek bulunduğu hastalarda etyolojinin aydınlatılması için ileri kardiyak incelemelerin yapılması uygun olur(56). Sonuç

olarak BNP'nin LV disfonksiyonu gelişimini izlemede tarama testi olarak ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için kullanılabilenği söylenebilir.

LV Diyastolik Disfonksiyonu ve Natriüretik Peptidler:

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomyopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. Natriüretik peptid düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır(57). Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu tespit edilen hastalarda diyastolik disfonksiyonun en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır(58). B-tip natriüretik peptid tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak diyastolik disfonksiyon olasılığını dışlar.

Akciğer hastalıkları ve Sağ Ventrikül Disfonksiyonu:

Dispne etyolojisi araştırılırken sebebin akciğer ya da kalp kökenli olduğunun tespiti her zaman kolay olmamakta, üstelik her iki tabloda da natriüretik peptid seviyeleri yüksek çıkabileceği için tanı aşaması zorlaşmaktadır. Primer akciğer hastalarında NP seviyeleri yüksek çıkmakla birlikte bu artış kalp yetersizliği durumlarındaki gibi çok yüksek olmamakta, genellikle “gri bölge” olarak adlandırılan sınırlar içerisinde kalmaktadır(59). Yine de natriüretik peptidler KOAH ve kalp yetersizliği birlikteliği olan hastalarda sadece KOAH olan hastalara göre daha yüksek çıktığı için diagnostik önemini korumaktadır. BNP(Breathing Not Properly) çalışmasında sadece akciğer hastalığı olanların ortalama BNP değeri: 109 pg/ml bulunurken beraberinde kalp yetersizliği olanlarda bu değer 587 pg/ml olarak daha yüksek çıkmıştır(60).

Akut pulmoner embolide sağ ventrikülde basınç artışına bağlı olarak NP seviyeleri artmaktadır(61). Aynı şekilde etyolojisi farklı olmakla birlikte kor pulmonale ile sonuçlanan tablolar sağ ventrikül miyokardından NP salınımı artırmaktadır(62). Dolayısıyla dispneik bir hastada NP sonuçları yorumlanırken yüksek değerler kalp yetersizliği için spesifik olmayıp özellikle gri bölge (BNP: 100-500 pg/ml, NT-proBNP: 300-900 pg/ml) içinde kalan

değerlerde hayatı tehdit eden pulmoner emboli gibi diğer etyolojilerin göz önüne alınması gerekir(63).

NP'lerin Tanısal Amaçlı Kullanımını Sınırlayan Faktörler:

- 1.Yüksek NP düzeyleri KY'ne eşlik eden diğer akciğer hastalıklarını dışlayamaz (örneğin pnömoni).
2. Yeterli tedaviye rağmen NP düzeyinin yüksek bulunduğu kronik KY olgularında doğru tanı için bazal BNP düzeylerine ihtiyaç duyulur. Tek ölçüm yeterli olmayabilir.
3. Asemptomatik hastalarda NP'deki küçük artışlar LV disfonksiyonuna spesifik değildir. Sağ ventrikül hastalıkları ve LV hipertrofisi de bu artışlardan sorumlu olabilir.

Kalp yetersizliğinde NP Düzeylerinin Tedaviye Yön Vermedeki Etkinliği:

Çeşitli çalışmalarda natriüretik peptidlerin gerek stabil kalp yetersizliği olan hastalarda gerekse sağlıklı bireylerde dalgalanmalar gösterdiği ortaya konmuştur(64,65). Bu sebeple bir haftalık takip süresince BNP için en az %70, NT-proBNP için ise en az %50 oranında bir değişiklik olması anlamlı kabul edilmelidir (66,67). Akut dekompanse kalp yetersizliği durumundaki ölçümlerde ise biyolojik değişkenliğe çok önem verilmemektedir; çünkü hastanın klinik durumunun düzelmesi ile NP seviyelerinde büyük değişiklik beklenilmektedir.

Birçok çalışma plazma NP seviyeleri ile pulmoner kapiller wedge basıncı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. NP seviyeleri yüksek olan bütün hastaların wedge basınçları yüksek bulunmamaktadır; çünkü kalp yetersizliği kliniği dışında başka patolojilerde de NP'ler yükselebilmektedir. Dolayısıyla klinikte bu iki parametre her zaman korele değildir.(68) Öte yandan hipervolemik KY hastalarında özellikle ilk 24 saatte wedge basıncındaki düşüşü hemen her zaman NP seviyesindeki düşüş izler(69). Bu hastalarda NP seviyesinin 2 temel komponenti olduğu düşünülür. İlki hastanın kuru ağırlığının oluşturduğu bazal NP seviyesi, ikincisi ise akut volüm ya da basınç yükünü kompanse etmek için artmış olan bölümdür.

Hastanın yatışı süresince hergün NP ölçmenin bir yararı gösterilememiş olmakla birlikte yatış müddetince düşmemesi kötü prognostik gösterge olarak kabul edilir(70,71).

Tekrarlayan NP ölçümü yerine hastaneen çıkışa yakın bir kez bakılması daha yararlı gözükmektedir. Çıkış aşamasındaki tek bir BNP ölçümü, mortalite ve tekrar hastaneye yatışı öngörmede geliş BNP seviyesi ve ekokardiyografi bulgularından daha kuvvetli bir göstergedir(72). 114 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaneden çıkış aşamasında ölçülen BNP seviyesi 700 pg/ml'den yüksek olan hastaların ilk 6 ayda ölüm veya hastaneye yeniden yatış olasılığının BNP değeri < 300 pg/ml olanlara kıyasla 15 kat fazla olduğu gösterilmiştir(73).

Dekompanse KY nedeniyle yatan hastaların takibinde en uygun yöntem hastanın geliş ve çıkış NP seviyelerini kontrol ederek prognoz öngörüsünde bulunmak ve çıkış tedavisini optimize etmek olabilir(74). Bu sayede hastanın kuru ağırlığına yakın NP seviyeleri de belirlenmiş olur. Yatış müddetince klinik durumda ani bir bozulma olması durumunda kontrol NP seviyeleri ölçülebilir ancak bunun yararı çalışmalarda gösterilememiştir.

Ayaktan hastaların takibinde NP'lerin kullanılması ile tedavi etkinliğinin artırabileceği düşünülmekle birlikte prospektif çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. LV disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği olan 220 hastanın incelendiği STARS_BNP çalışmasında BNP değeri < 100 pg/ml olacak şekilde BNP ile takip edilen grubun mortalitesi konvansiyonel şekilde takip edilen gruba göre daha düşük bulunmuştur(75). Diğer taraftan 110 hastanın incelendiği nispeten daha küçük bir çalışma olan STARBITE çalışmasında iki grup arasında fark bulunamamıştır(76). Her iki çalışmada da BNP sonuçlarına göre tedavi düzenlenen grupta daha yüksek doz ACE-i ve β bloker kullanımı dikkati çekmektedir.

Düzenli kontrol edilen hastaların bazal NP seviyelerinin belirlenmesi hasta takibinde önemli yararlar sağlayabilir. Her hastanın yaşına ve klinik durumuna uygun NP seviyesinin bilinmesi ile kardiyak dekompanse fizik muayene gibi klasik yöntemlere göre daha erken farkedilip müdahale edilebilir(77). Bu noktada fikir birliği olmamakla birlikte en az %50 oranındaki bir artışın dekompanse lehine yorumlanması önerilmektedir. Aynı şekilde NP seviyeleri yüksek olduğu bilinen bir hastanın değerlerinde düşüklük saptanması rölatif olarak hipovolemik kaldığına işaret edebilir.

Natriüretik Peptid ve Akut Koroner Sendromlar:

Natriüretik peptidler, akut koroner sendromlarda da artmaktadır(78). Akut miyokard infarktüsü sonrası BNP bifazik artış gösterir. İlk artış 24. saatte olur. Bu nekrotik miyokarddan salınan BNP'ye bağlıdır. Üç-yedinci günlerde ise infarkt alanı çevresindeki miyositlerden sentezlenen BNP'ye bağlı olarak ikinci artış olur. Akut miyokard infarktüsü'nde artan BNP düzeyleri infarkt alanı ve CK-MB düzeyi ile orantılıdır. Akut MI sonrası bir ve dördüncü günlerde ölçülen BNP düzeyi, LV remodelingi, LV disfonksiyonu, kalp yetersizliği gelişimi ve ölüm riski açısından yaş, EF, KY öyküsünden ayrı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir(78). Miyokard infarktüsünden 2-8 gün sonra BNP 52 pg/ml'nin üzerinde bulunduğu %84 duyarlılık ve %62 özgüllük ile LVEF değerinin % 40'ın altında olduğu söylenebilir. OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 16 Study) çalışmasında BNP düzeyi ile orantılı olarak mortalitenin de arttığı bulunmuştur(79). Aynı çalışmada kararsız anjina pektoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü dahil tüm AKS'larda otuz günlük ve on aylık ölüm riski, KY gelişimi ve reinfarkt oranı bazal BNP değeri 80 pg/ml'nin üzerinde olanlarda daha fazla bulunmuştur (79). Bu artış, risk altındaki miyokard dokusunda gelişen diyastolik disfonksiyon ve risk altındaki iskemik alanın genişliği ile ilişkili olabilir. Miyokard infarktüsünden sonra artan BNP düzeyi aynı zamanda ACE-I tedavisinden fayda görecekten hastaları belirlemede oldukça yararlıdır. Natriüretik peptidler miyonekroz olmasa bile iskemik olaylar sonucu gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyon nedeniyle artabilmektedir. Kararlı anjina pektorisli hastalarda egzersiz testi sırasında BNP değerlerinde yükselme saptanmış olup, bu artışın pozitron emisyon tomografisi ile belirlenen iskemik alan genişliği ile orantılı olduğu bulunmuştur. ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda BNP, troponin-I, C-reaktif protein'den oluşan multimarker risk stratifikasyonu çalışmasında bu üç parametrenin 6 aylık miyokard infarktüsü, KY gelişimi ve mortalite açısından bağımsız risk faktörleri oldukları kabul edilmiştir (80). Akut koroner sendromlarda BNP düzeyleri yüksek bulunduğu yoğun antiplatelet-antitrombotik tedaviye, erken revaskülarizasyon prosedürlerine öncelik tanınmalı, beta-bloker ve ACE-I tedavisi ile yoğun nörohumoral antagonizma yapılmalıdır. Bu sayede uzun dönem prognoz üzerinde olumlu etkilerde bulunulabilir.

Stabil Angina:

Hem BNP hem de Nt-proBNP stabil koroner arter hastalarının prognozunu öngörmede büyük öneme sahiptir(81). Çalışmalar her iki hormonun da KY hastalarında tüm

sebeplere bağlı mortaliteyi öngörmeye etkili olduğunu göstermiştir. 1085 stabil koroner arter hastasının 2,5 yıllık bir süre ile takip edildiği bir çalışmada ileride oluşabilecek kardiyovasküler olayları öngörmeye BNP ve LVEF'nin en önemli kriterler olduğu gösterilmiştir(82). Benzer sonuçlar Nt-proBNP için de geçerlidir.

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi:

Evre 4 kalp yetersizliği hastalarında BNP düzeyinin 447 pg/ml'nin üzerinde olması, resenkronizasyon ile klinik fayda sağlanabilecek hastaları öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olabilir(83). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile hastalarda BNP seviyelerinin düşme eğiliminde olduğu gösterilmiş olup bu bulgu yapılan işlemin olumlu etkilerini yansıtır olabilir. İleride yapılacak büyük çaplı alışmalar, BNP ölçümü ile kardiyak resenkronizasyon tedavisinden fayda görebilecek hastaların seçimi ve sonrasında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini aydınlatılabilir.

Ani Kardiyak Ölüm:

Birçok alışma natriüretik peptidlerin ani kardiyak ölümü öngörmeye yeri olabileceğini göstermiştir. LVEF %35'in altında olan 452 kalp yetersizliği hastasının incelendiği bir çalışmada plazma natriüretik peptid seviyelerinin ani kardiyak ölümü öngörebileceği gösterilmiştir(84). Bu alışmada BNP seviyesi 130 pg/ml'nin altındaki hastaların sadece %1'inde ani ölüm görülürken, 130 pg/ml'nin üzerindeki seviyelerde ani kardiyak ölümün %19 olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise akut MI sonrasında natriüretik peptidlerin ani kardiyak ölüm için LVEF'den bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiştir(85).

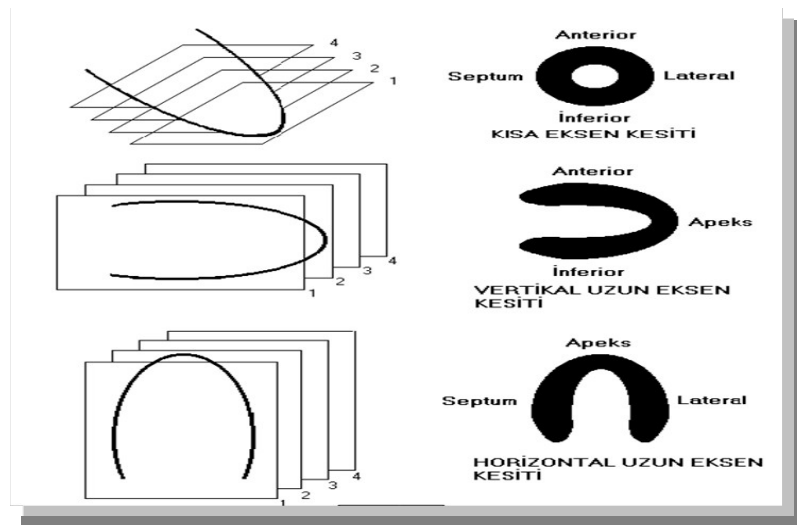
“İmplantabl kardioverter defibrilatör” implantasyonu yapılan kardiyomiyopati hastalarında işlem öncesindeki BNP seviyelerinin takip döneminde çok sıklığı ile uyumlu olduğu, buradan yola çıkarak implantasyon yapılacak hastaların seçiminde gelecekte bir parametre olarak kullanılabileceği düşünölmektedir(86).

Sonuç olarak; natriüretik peptidler, ekokardiyografinin bulunuşundan bu yana kalp yetersizliği tanısında en önemli gelişme olarak kabul edilebilir. Kardiyak hastaların takibi, tedavilerinin düzenlenmesi, nörohumoral kompensasyon durumlarının değerlendirilmesi, tarama testi olarak asemptomatik LV disfonksiyonunun saptanması ve akut koroner

sendromlarda sağladığı önemli prognostik veriler bakımından natriüretik peptidlerin ileride de kardiyolojide önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir

KORONER ARTER HASTALIĞINDA MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİNİN YERİ

Günümüzde, koroner arter hastalığının sıklığı göz önüne alındığında hastalığın tanı, değerlendirme ve takibi sırasında doğru, ucuz ve non-invaziv görüntüleme yöntemlerine gereksinim olduğu açıktır. Koroner anjiyografi, ekokardiyografi, MPS, pozitron emisyon tomografi, manyetik rezonans görüntülemesi, spektroskopisi ve anjiyografisi ve son zamanlarda kullanıma giren çok kesitli bilgisayarlı tomografi olmak üzere, farklı üstün özellikleri olan görüntüleme yöntemleri koroner arter hastalığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. İlk defa 70'li yıllarda Lebowitz tarafından Talyum 201'in koroner dolaşım ile paralel olarak miyokard tarafından tutulduğunun gösterilmesiyle birlikte miyokard perfüzyon SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) görüntülemesi; koroner arter hastalığının yaygınlığı, şiddeti, iskemik ve nekrotik bölgelerin ayırımı, tedavi (özellikle revaskülarizasyon) endikasyonu, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozu belirlemede kullanılan bir yöntem olmuştur(87). MPS, günümüzde radyofarmasötik verilen hastanın etrafında gamma kameranın toplam 180° açı ile elde ettiği seri görüntülerden oluşan SPECT tekniği kullanılarak yapılmaktadır. Elde edilen ham verilerden organın üç boyutlu görüntüleri oluşturulmakta ve radyofarmasötüğün miyokardda rölatif dağılımı tomografik kesitlerde (kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen) analiz edilebilmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: MPS'de kullanılan tomografik kesitler

MPS’de Temel Fizyopatolojik Mekanizmalar:

KAH’da koroner arter lümeninde darlık %90’a ulaşınca kadar istirahat debisi azalmamaktadır(88). Bununla beraber, koroner lümen darlığı %50’yi aştığında koroner rezerv azalmaktadır. Bu nedenle, koroner arterlerinde ciddi darlık olan hastalarda bile istirahatte miyokard kan akımı genellikle homojen dağılım göstermektedir. Buna karşın, aynı darlık derecesinde fizik egzersiz sırasında koroner rezervde azalma meydana gelir. Miyokard kan akımının uygun olarak artmaması stres sırasında miyokard kanlanması non-homojen dağılıma sebep olur. Koroner akım normal istirahat akımının 4-5 katı artış oluşturacak şekilde uyarılırsa, miyokarda farklı bölgeler arasındaki akım eşitsizliği maksimum düzeye ulaşır. Kan akımının heterojenliği ne kadar yüksekse testin duyarlılığı o ölçüde artmaktadır(89).

Koroner anjiyografi koroner arter darlığının belirlenmesinde altın standart yöntemdir. Anjiyografi ile epikardial koroner anatomi değerlendirilmektedir, ancak MPS, damar darlığının hemodinamik önemini belirlemekte ve küçük damar fonksiyonları hakkında bilgi vermektedir. MPS’de anjiyografi sonucundan farklı sonuçlar elde edilmesi yöntemin başarısızlığından değil verdiği fonksiyonel bilgiden kaynaklanmaktadır(89).

MPS’de Uygulanan Stres Testleri:

A) Fizik Egzersiz:

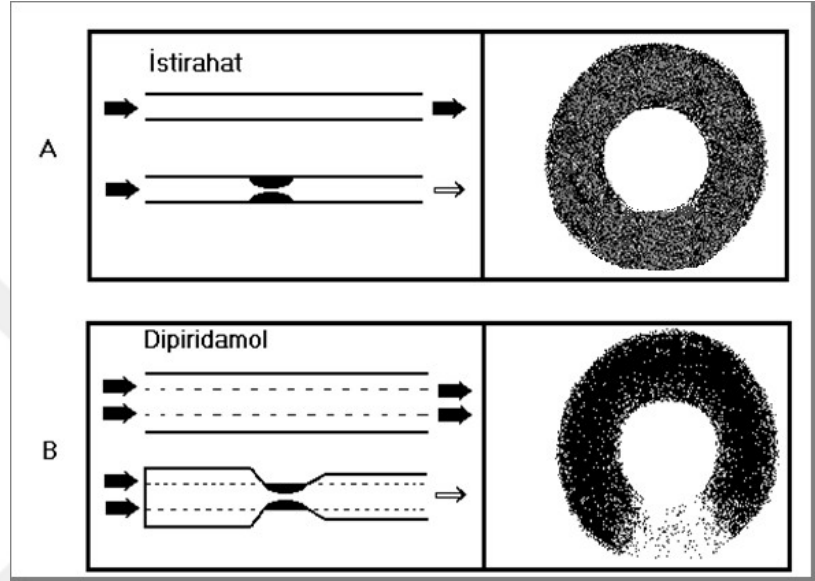
MPS genellikle fizik egzersizle birlikte yapılmakta olup, bu işlem için koşu bandı (treadmill) ya da sabit bir bisiklet kullanılmaktadır (90). Esas olarak egzersizin amacı kalbin iş yükü ile birlikte metabolik ihtiyaçlarının artırılması ve bu ihtiyaçlar karşısında koroner dolaşımın, miyokarda kan akım artışı sağlama yeteneğinin test edilmesidir. MPS için fizik egzersizin tepe noktasında radyofarmasötik ajan i.v. bolus enjekte edilmekte ve enjeksiyon sonrası 1-2 dk. daha aynı seviyede egzersize devam edilmektedir. Egzersiz testi sırasında “Hedef Kalp Hızı=220–Yaş (yıl)” formülünden hedef kalp hızı hesaplanmakta olup, yüksek test sensitivitesi için egzersiz sırasında kalp hızının hedef değerinin %85’inden fazlasına çıkması amaç edinilmektedir.

B) Farmakolojik Stress Testleri:

MPS'de öncelikle egzersiz testi tercih edilmesine karşın, ortopedik, nörolojik ya da periferik vasküler problemleri nedeniyle fizik egzersiz yapması uygun olmayan veya KAH'ı bilinen ya da kuşkulanan ancak egzersiz testi suboptimal değerlendirilebilecek hastalarda farmakolojik stres alternatif bir yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Farmakolojik stres için dipiridamol-adenozin gibi koroner vazodilatör ajanlar ve dobutamin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır (91).

1) Dipiridamol: Dipiridamol kolaylaştırılmış adenzin transportunu ve yıkımını inhibe ederek interstisyel endojen adenzin seviyesini artırmaktadır. Hücre dışı seviyeleri artan adenzin ise hücre içi siklik adenzinmonofosfat (cAMP) seviyesini artırarak koroner vazodilatasyon oluşturmaktadır. Dipiridamol uygulamasını takiben arter basıncında ve sistemik damar direncinde düşme, kalp hızında, pulmoner kapiller basınçta, kardiyak indekste ve koroner kan akımında artış olmaktadır. Büyük epikardial koroner damarlarda da vazodilatasyon yapmasına rağmen dipiridamolün primer etkisi küçük çaplı koroner damarlar üzerinedir (92). Dipiridamol koroner kan akımını 2.5-6 kat artırmaktadır. Bu akım egzersizle oluşturulan hiperemiden daha fazla olup, miyokardın oksijen gereksinimi dipiridamol uygulaması sırasında belirgin olarak daha azdır. Günümüzde i.v. yolla 0.142 mg/kg/dk dozda (4 dk süreyle, 0.57 mg/kg) ve pompa yardımıyla verilmektedir(93). Dipiridamol MPS sırasında oral yolla tek doz (400 mg) halinde de verilebilmektedir. Oral verilmesini takiben absorpsiyonu ve kan seviyeleri değişken olup 30-90.dk'larda kan seviyesi pik yapmaktadır. Maksimum koroner akım zamanı tam olarak bilinmemekte ve bu şekilde kullanımını güvenilir kılmamaktadır(93). Koroner arter darlığında egzersiz veya vazodilatör uygulandığında, koroner akım artarken basınç farkı da artar ve distal koroner basınçta azalma oluşur ki bu durum yüksek epikardial akıma rağmen azalmış subendokardial perfüzyona sebep olur ve iskemi ile sonuçlanır. Dipiridamol ile en sık izlenen perfüzyon anormalliği, iskemi olsun ya da olmasın, normal ve patolojik arter bölgelerinde izlenen akım oransızlığıdır (Şekil 5). Koronerler arası "çalma" olayı da akımdaki bu oransızlıkta rol oynar(92). Dipiridamolün tepe etkisi infüzyondan sonraki 2-3.dk'lar olup MPS'de radyofarmasötik, dipiridamol infüzyonunun başlangıcından itibaren 7.dk'da veya infüzyonun bitiminden 3 dk sonra i.v. yolla verilmektedir(92). Dipiridamol infüzyonu ile birlikte submaksimal egzersiz veya elle kavrama (handgrip test) testleri de uygulanabilmektedir (Hibrid test)(94). Dipiridamol ile MPS yapılan hastaların yaklaşık %51'inde yan etki oluşmakla birlikte ciddi yan etki nadirdir.

Yan etkiler i.v. ve oral protokollerde benzer sıklıkta izlenmektedir. En sık görülen yan etkiler epigastrik ağrı, göğüs ağrısı, sıcaklık hissi, bulantı, baş dönmesi ve baş ağrısıdır (92). Yan etkiler ciddi ise, 100-300 mg aminofilinin yavaş infüzyonu ile tedavi edilebilir. Astım veya KOAH'ı olanlarda, bronkospazm riskini artırması; hipotansiyonu olanlarda, daha ciddi hipotansiyon geliştirmesi nedeniyle dipiridamol kontrendikedir(92). Kararsız anjinası olan veya yeni MI geçirmiş olgularda, risk/yarar oranı dikkate alınmalıdır.



Şekil 5: Dipiridamolün koroner damarlara etkisi

2) **Adenozin**: Farmakolojik stres testinde kullanımı giderek artmakta olup dipiridamolün yerini almaya başlamıştır. Düşük dozlarda vagal inhibisyona ve kalp hızında artışa sebep olurken, yüksek dozlarda sinüs ve atrioventriküler (AV) nod iletimini inhibe ederek bradikardi ve AV blok oluşturur. Renal afferent arterioller ve hepatic venlerde vazokonstriksiyon, diğer tüm arteriollerde belirgin vazodilatasyon oluşturur. Etki mekanizmasının spesifik reseptörlerin aktivasyonu ile olduğu düşünülmekte olup adenozin infüzyonu kalp üzerinde, α_1 agonisti olarak negatif kronotropik, dromotropik ve inotropik etkilere, α_2 agonisti olarak vazodilatasyon etkilerine sahiptir. 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ i.v. infüzyon dozunda koroner kan akımını bazal seviyenin 4 katından fazla artırır. Adenozin 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ sabit hızda 6 dk süreyle verilmekte olup, MPS ajanı infüzyonun 3. veya 4.dk'sında enjekte edilir. Biyolojik yarı ömrünün çok kısa (2-10 sn) olması nedeniyle, infüzyonun kesilmesini takiben 1-2 dk içerisinde vazodilatasyon ve yan etkilerin hızlı kontrolü mümkündür. Yan etkileri dipiridamolün yan etkileri ile benzer olup aminofilin ile giderilebilmektedir. Adenozin 2. veya 3.derece AV bloğu olan hastalarda kontrendikedir. Astım veya KOAH'ı olanlarda

farmakolojik streste dobutamin tercih edilmelidir. Hipotansiyon rölatif bir kontrendikasyondur. Hasta sinüs sendromu olanlar adenozin stres uygulaması için yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Adenozin kullanılan MPS'lerde bildirilen tanısal doğruluk, dipiridamol ile yapılan MPS'ler ile benzer düzeyde olup rapor edilen sensitivitelere %83-97 ve spesifisitelere %38-94 düzeyindedir(95).

3) Dobutamin: Dobutamin, günümüzde KAH'nın tanısında ve lokalizasyonunu belirlemede MPS ajanları, ekokardiografi ve manyetik rezonans görüntülemesi ile birlikte güvenle kullanılmaktadır. Esas olarak β_1 reseptörler, daha az olarak α_1 ve β_2 reseptörler aracılığıyla etki etmektedir. Düşük dozda pozitif inotrop etkinliği, yüksek dozda ise pozitif kronotropik etkinliği belirgindir. Kalp kasılma gücünde, kalp hızında ve sistolik kan basıncındaki artış miyokardın oksijen gereksinimini artırmaktadır. Koroner arter darlığında miyokarda gelen oksijen gereksinimi karşılayamayacak ve iskemi oluşacaktır. Bu nedenle dobutamin miyokarda iskemi oluşturan bir farmakolojik ajan olup bu etkisi fizik egzersizin oluşturduğu etki ile aynıdır. Dipiridamol vazodilatasyon etkisi ve hasta arterden sağlam artere doğru oluşturduğu çalma akımı nedeni ile perfüzyon defektleri oluştururken, dobutamin miyokardın oksijen gereksinimini artırarak tıkalı arter alanında gerçek iskemi oluşturmaktadır. Dobutamin infüzyonu 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ doz ile başlanarak ve her 3 dk'da bir 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'lık artışlarla maksimum doz 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ olacak şekilde, vital bulgu ve EKG takibi ile uygulanmaktadır. Genellikle 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ doza çıkılana kadar belirgin hemodinamik cevap oluşmamaktadır. Biyolojik yarı ömrü kısa olup (120 sn) oluşabilecek yan etkiler infüzyonun kesilmesiyle kontrol altına alınabilmektedir. Hemodinamik cevap oluşan ya da kardiyak semptomlar gelişen hastalarda, radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben dobutamin infüzyonuna yaklaşık 1-2 dk daha devam edilmektedir. Dobutamin ile ideal MPS yapılabilecek hasta grubu; KOAH ve bronkospazmı olanlar, ksantin içeren ilaç kullanan veya test öncesi kafeinli içecek alanlar, karotid arter darlığı olanlar ve ayrıca sistolik kan basıncı 100 mmHg'den düşük olduğu için vazodilatör ajanlarla farmakolojik stres yapılamayanlardır. Ayrıca ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda, sabit ventriküler supraventriküler aritmiler ve bradiaritmilerde, sinüs nodu disfonksiyonu olan veya negatif kronotrop ilaç kullanımı nedeniyle kalp hızı cevabı yetersiz olacak hastalarda da kullanılabilir. Kalp hızı artışı olmayan olgularda tanısal doğruluğu artırmak için teste 0.25-1 mg atropin ilave edilebilir. Dobutaminin uygulaması sırasında ventriküler ve atrial prematüre atımlar görülebilmektedir. Kalp ile ilişkili olarak çarpıntı hissi ve nefes darlığı görülmektedir. Nadiren

ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon da görülebilmektedir. Oluşan yan etkiler için metoprolol kullanılmaktadır .

Miyokard Perfüzyon Görüntülemesinde Kullanılan Ajanlar:

MPS’de en sık kullanılan radyofarmasotik ajanlar; talyum-201 (Tl-201) ve teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli katyonik komplekslerdir. Tl-201 potasyum analogu olup miyokarda tutulumu koroner kan akımı ve hücre canlılığı ile ilgilidir. Kapiller yatakta ilk geçiş tutulumu %85 oranındadır. K⁺ gibi, Na-K ATPase pompası ile aktif transportla hücre membranını geçerek hücre içine girer. Tl- 201’in miyokarddaki dağılımı zamana bağlı olarak değişir. Dağılımdaki bu değişime redistribusyon denir. Miyokarddaki başlangıç tutulumdan sonra yavaşça miyokarddan ayrılarak vasküler bölüme geçer. Buna Tl-201’in miyokarddan “washout”u denir. İskemik bölgede Tl-201’in washout hızı azalır. Böylece başlangıçta iskemik ve normal olan bölgeler arasında geç dönemde traser aktivitesi dengelenir. Tl-201 miyokard kan akımının değerlendirilmesinde en çok kullanılan ajan olmasına karşın fizik özellikleri suboptimaldir. Düşük enerji düzeyi nedeniyle atenuasyon problemleri ve rölatif uzun fiziksel yarı ömrü nedeniyle radyasyon dozunun yüksek olması ile karşı karşıya kalınmaktadır. Maksimum efor düzeyinde Tl-201’in enjekte edilmesinden 10 dakika sonra stres, ve 3-4 saat sonra istirahat görüntüleri alınır. Eğer stres ve istirahat görüntülerinde sabit perfüzyon defekti izleniyorsa ek doz Tl-201 enjekte edilerek (reenjeksiyon), reenjeksiyon görüntüleri alınır. Stres ve istirahat görüntülerinde izlenen sabit perfüzyon defektlerinin yaklaşık %50’sinin reenjeksiyon görüntülerinde düzeldiği bilinmektedir (96).

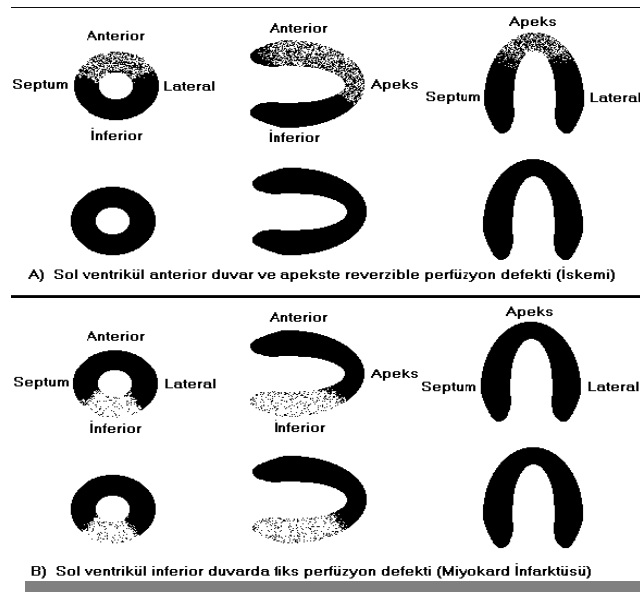
MPS’de sık kullanılan Tc-99m bileşikler ise; Tc-99m metoksiizobutilizonitril (MIBI) ve Tc-99m tetrafosmindir. Tc-99m MIBI’nin başlangıç miyokardiyal tutulumu bölgesel kan akımına bağlıdır. İlk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu Tl-201’den düşüktür. MIBI’nin parankimal hücre permeabilitesi ve dağılım volümü Tl-201’den daha geniştir. Bu durum miyokard hücreleri içinde daha uzun süre kalmasına yol açar.. Tl-201’in yüksek ve daha hızlı ekstraksiyonuna rağmen traser enjeksiyonu sonrası görüntüleme anında Tl ve MIBI’nin net miyokardiyal traser konsantrasyonu benzerdir. Tc-99m MIBI’nin miyokarddaki washout’u oldukça yavaştır ve enjeksiyondan 3-4 saat sonraki redistribusyonu yok denecek kadar azdır. Reversibilitenin gösterilmesi için stres ve istirahat esnasında olmak üzere iki ayrı enjeksiyon yapılması gerekir. Teknesyumun uygun enerji seviyesi yumuşak doku atenuasyon

problemlerini ortadan kaldırır. Yarı ömrü kısa olduğu için Tl-201'e göre daha fazla dozda enjekte edilebilir.

Tc-99m tetrofosmin'in başlangıç miyokardiyal tutulumu bölgesel kan akımı bağımlıdır ancak ilk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu Tl-201 ve Tc-99m MIBI'den düşüktür. MIBI gibi hızlı miyokardiyal uptake ve stabil retansiyon gösterir. MIBI çalışmasında olduğu gibi, stres ve istirahat esnasında olmak üzere iki ayrı enjeksiyon yapılması gerekir. MIBI'ye göre daha erken görüntüleme avantajına sahiptir (97).

MPS'nin KAH'nın saptanmasında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %90 ve %80 civarında bildirilmektedir (98). MPS'de kullanılan radyoaktif ajanların önemli bir yan etkisi bilinmemektedir. MPS'de dinamik egzersiz ve farmakolojik stresin komplikasyon oranları çok düşüktür. (%0.01 ölüm ve % 0.02 morbidite) (99). Perfüzyon görüntülemesinin radyasyon dışında bir riski yoktur.

Stres ve dinlenme görüntülerinde radyofarmasötik'in homojen miyokard dağılımı normal kabul edilir. Stres görüntülerinde verilen radyofarmasötik'in tutulum göstermediği, dinlenme görüntülerinde normal perfüzyon gösteren alanlar (geri-dönen defekt) iskemiye işaret eder. Hem stres hem de dinlenme görüntülerde izlenen ciddi perfüzyon kaybı görülen alanlar ise sabit defekt olarak tanımlanır ve çoğu kez geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı nekrotik miyokard dokusu olarak yorumlanır(şekil 6).



Şekil 6: Miyokard enfarktüsü ve iskeminin sintigrafik görüntüleri

Risk sınıflaması ve prognoz belirlemedeki rolü:

Klinik kardiyojide tanısal testlerin ortak amaçlarından birisi de riskli hastaların erken dönemde ayırt edilmesidir. Miyokard perfüzyon SPECT bu anlamda önemli prognostik bilgiler verebilen bir testtir. Anormal perfüzyon saptanan bölgenin yaygınlığı en önemli prognostik göstergedir. Defekt yaygınlığının yanı sıra akciğerlerde olağandan fazla radyofarmasötik tutulumu ve egzersiz sonrası geçici sol ventrikul dilatasyonu diğer önemli prognostik belirteçlerdir(100). Akciğer tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla kalp/akciğer sayım oranı hesaplanmaktadır; yeterli egzersiz düzeyine ulaşan olgularda bu oran 2'den büyükse anormal kabul edilmektedir. Sintigrafik olarak stres ile sol ventrikülde dilatasyon saptanması sol ventrikul disfonksiyonunu işaret eder. Normalde stres görüntülerinde sağ ventrikul aktivitesi izlenebilir. Ancak, dinlenme görüntülerinde izlenmesinin sağ ventrikül yüklenmesinin göstergesi olabileceği bildirilmektedir (101).

Egzersiz veya farmakolojik stres ile perfüzyonun değerlendirilmesiyle riskli gruplar miyokard perfüzyon SPECT bulgularıyla etkin olarak tespit edilebilmektedir. Normal miyokard perfüzyonu saptanan olgularda miyokard enfarktüsü veya kardiyak nedenli ölüm riski yıllık % 0.3-1'dir (102). Anormal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptananlarda ise bu risk 5-10 kat artmaktadır. Stres perfüzyon görüntülemesinin negatif belirleyici değeri yüksek olduğu için tamamen normal perfüzyon saptanan olgularda daha ileri invazif incelemelerin yapılmasına gerek kalmamaktadır (103).

Birçok çalışmada gated SPECT ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül volümlerinin sayısal değerlerinin miyokard perfüzyon sintigrafisinin sağladığı prognostik verileri artırdığı gösterilmiştir. Sharir ve ark. çalışmalarında gated SPECT ile stres sonrası hesaplanan ejeksiyon fraksiyonunun mortalite açısından en önemli gösterge olduğunu saptamışlardır (103).

Miyokard perfüzyon sintigrafisinin özellikle diyabetikler ve kadınlar gibi yüksek risk gruplarının asemptomatik dönemde değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahip olduğu prospektif ve çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir. İskemik koroner arter hastalığı tanısında miyokard perfüzyon sintigrafisi cinsiyet gözetmeksizin yeterli doğruluğa sahiptir (104). Diyabetik hastalar koroner arter hastalığı yönünden en ciddi risk taşıyan gruptur. Perfüzyon sintigrafisinin asemptomatik diyabetli olgularda prognostik değeri birçok çalışmada gösterilmiştir. Literatürde 1371 diyabetli olgunun dahil edildiği bir çalışmada normal perfüzyon sintigrafisi saptanan olgular yılda %1-2 kardiyovasküler olay ile ilişki gösterirken anormal bulgular saptanan grupta insidans %7'den daha fazla saptanmıştır (105).

Geriatrik hastalarda efor kapasiteleri kısıtlı olduğu için farmakolojik stres ile uygulanan perfüzyon sintigrafisi koroner arter hastalığı tanı ve takibinde etkin bir yöntemdir. Son dönem böbrek yetmezliği olgularında kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin %40'nı oluşturmaktadır. Bu olgularda miyokard perfüzyon sintigrafisi ile koroner arter hastalığı tanısı özellikle transplant öncesi dönemde kardiyak olayların öngörülmesi açısından önem kazanmaktadır (106).

Koroner anjiyografide saptanan lezyonların hepsinin fizyolojik önemi olmayabileceği uzun yıllar önce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Sınır lezyonların fizyolojik öneminin saptanması açısından miyokard perfüzyon sintigrafisi en uygun noninvazif tanı testidir. Alternatif teknikler arasında yer alan PET ile miyokardiyal akım rezervinin tayin edildiği 15O, 13N-Amonyak çalışmaları kolay ulaşılabilir olmadığı, intrakoroner Doppler akım ölçümleri de invazif ve pahalı olmaları nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Bu anlamda stres perfüzyon sintigrafisi etkin ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olarak günlük pratikte sıklıkla kullanım alanı bulmaktadır. Stres MPS, lezyonların risk açısından sınıflandırılması ve uygun tedavi yönteminin seçilmesinde de önemli rol oynar. Revaskularizasyon sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve restenozun saptanmasında da yararlıdır (89).

MPS'nin yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken faktörler:

MPS'nin doğru yorumlanabilmesi için, hastanın efor düzeyinin yeterli olması (maksimum kalp hızının %85'ine ulaşılması), verilen radyofarmasotik dozunun ve görüntüleme zamanının uygun olması, görüntüleme sırasında hareket olmaması gerekmektedir. Meme dokusu ve diyafragma atenuasyonu en sık karşılaşılan artefakt nedenleridir. Ayrıca, hipertansiyon, mitral kapak prolapsusu, kapak hastalıkları, idyopatik hipertrofik subaortik stenoz, kardiyomyopatiler, sol dal bloğu varlığı, miyokardit ve infiltratif kardiyomyopati gibi faktörlerin varlığında MPS'de yanlış pozitif sonuçların olabileceği unutulmamalıdır. Yetersiz stres uygulanması, test sırasında antianginal kullanımı, distal damar hastalığı, tek damar hastalığı ve darlık derecesinin düşük (%50-80) olduğu durumlarda yanlış negatif test sonuçları elde edilebilmektedir (107).

Sonuç:

MPS sol ventrikül miyokard dokusunun perfüzyonunu ve hücre canlılığını gösteren non-invaziv bir tetkik olup, KAH hakkında dolaylı olarak fikir vermektedir. KAH tanısında koroner angiografi koroner arterlerdeki anatomik değişiklikleri ortaya koyan bir “gold standart” olduğundan, bu iki tetkik birbirinin alternatifi olmayıp, birbirini tamamlayan tetkiklerdir. Koroner anjiyografi, koroner arterlerde makro patolojiyi gösterirken, MPS bu bölgedeki perfüzyonun durumu ve hücre canlılığı hakkında bilgi verir. Örneğin, tıkalı damarın beslediği miyokard bölgesi kollateraller nedeniyle canlılığını devam ettiriyor olabilir ve yapılacak girişim miyokard fonksiyonları açısından fayda sağlayabilir.

Sonuç olarak, miyokard canlılığı ve perfüzyonunu gösteren nükleer tıp uygulamaları;

1. KAH'nın saptanmasında,
2. Koroner angiografi ve koroner revaskülarizasyon uygulanacak hastaların seçiminde,
3. Koroner stenozun şiddeti, yaygınlığı ve dolayısıyla prognozun değerlendirilmesinde,
4. Revaskülarizasyondan fayda görebilecek olan canlı miyokard dokusunu ayırtetmede,
5. Tedavi etkinliği ve sonucunun değerlendirilmesinde

yararlı ve etkin yöntemler olarak nükleer kardiyoloji alanında güvenle uygulanabilmektedir.

MATERYAL VE METOD

Hasta Seçimi:

Çalışma 2008 ve 2009 yılları arasında yürütüldü. Çeşitli endikasyonlar ile poliklinikten miyokard perfüzyon sintigrafisi istenmiş olan hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Miyokard enfarktüsü geçirmiş ve ekokardiyografik incelemelerinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. İşlem günü MPS öncesinde hastalardan kan örneği alınarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında NT-proBNP, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, lipid profili ve hemogram bakıldı. MDRD formülü kullanılarak kreatinin değerlerinden GFR hesaplandı ve GFR değeri %30 ml/dk'nın altında olan hastalar çalışmaya alınmadı.

NT-proBNP çalışması için Vacuette marka lityum heparin içeren 4 ml toplam hacimli tüplere 21g vacutainer iğne ucu kullanılarak alınan kan örneği 5 dk oda ısısında bekletildikten sonra 3500 devirde 10dk santrifüj edildi. Kan örneklerinin lipemik ve hemolize olmamasına dikkat edildi. Santrifüj edilen örnekler -20 de saklandı. Tüm örneklerin toplanmasını takiben çalışma bir kerede IMMULITE -1000 model SIEMENS marka hormon cihazında kemilüminesans immunometrik kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar pg/ml olarak bulundu.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1-) İskemik kalp hastalığı ve MI hikayesi olan hastalar
- 2-) Ekokardiyografik incelemede LVEF<%45

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1-) Morbid obezite
- 2-) Kronik renal yetersizlik (GFR<%30)

3-) Primer kapak hastaları

4-) İskemi dışında sol ventrikül disfonksiyonu

Tc-99m-Sestamibi Görüntüleme Protokolü:

Bruce protokolüne göre egzersiz yapan hastaların pik egzersizleri esnasında 10 mCi Tc-99m-Sestamibi IV olarak verildi ve takiben 10 cc serum fizyolojik ile damar yolu yıkandı. Test bitiminden yaklaşık 45 dakika sonra egzersiz görüntüleri alındı. Dipiridamol alan hastalara ise testin 6. dakikasında 0,56 mg/kg dozunda Dipirdamol yapıldıktan sonra 10 mCi Tc-99m-Sestamibi yine IV olarak uygulandı ve arkasından serum fizyolojik ile damar yolu yıkandı. İlk testten 3 saat sonra 22 mCi Tc-99m-Sestamibi IV olarak verilerek istirahat perüzyon görüntüleri kaydedildi.

Miyokard spect görüntülerinin kaydında düşük enerjili, genel amaçlı, paralel delikli kollimatörü (LPC-35, 140keV, 8 mm, 1,76) bulunan geniş yüzeyli, birbirine 90 derece açıyla yerleştirilmiş iki gama kamera (Apex SPX Cardial, Elscint, İsrail) ve tomografik görüntü elde edilmesinde üretici firma tarafından donanımına yüklenmiş olan orijinal bilgisayar programları kullanıldı. Her 2 görüntüleme de birbirine 90 derece açıyla yerleştirilmiş iki gama kamerayla 3 derece açılık her basamakta stres görüntüler için 30 sn, istirahat görüntüler için 20 sn durup sayım alarak, 45 derece sağ ön oblik pozisyondan 45 derece sol arka oblik pozisyona kadar 180 derece taranacak şekilde yapıldı. Tüm basamaklarda yeterli sayım elde edildi. Elde edilen bilgiler hard diske kaydedildi.

MPS görüntülerinin semikantitatif değerlendirilmesi:

SPECT ile elde edilen tomografik görüntülerden bilgisayar programı aracılığı ile kısa eksen, yatay ve dikey uzun eksen görüntüleri oluşturuldu. Yatay eksen görüntülerinde bazal, orta ve apikal kesitler değerlendirilirken dikey uzun kesitlerde septum apeks ve lateral duvar, yatay uzun eksen kesitlerde ise anterior apeks ve inferior duvarlar değerlendirildi. Stres görüntülerinde tüm miyokard segmentlerinde homojen madde tutulumu görüldüğünde perfüzyon "normal" olarak değerlendirildi. Stres sonrası herhangi bir segmentte madde tutulumunda azalma saptanıp, perfüzyon azlığı istirahat görüntülerinde kayboluyorsa geçici

perfüzyon defekti “iskemi” olarak değerlendirildi. Stresle saptanan madde tutulum azlığı(defekt), istirahat görüntülerinde de devam ediyorsa, bu sabit defekt miyokard enfarktüsü veya nedbe dokusu olarak yorumlandı. Sabit defekt saptanan bölgelerdeki madde tutulumu semikantitatif değerlendirme ile normal bölgenin %40’ından fazla ise veya defekt %60’daz daha az ise MI alanında canlı doku varlığı olarak değerlendirildi. Stres görüntülerinde saptanan perfüzyonda istirahatle kısmen düzelme oluyor ancak defekt yine de belirgin ise MI alanında iskemi olarak yorumlandı.

Toplam segment sayısı 19 olacak şekilde kısa eksende bütün kesitler ve uzun eksen kesitlerde sadece apeks değerlendirmeye alındı. İlgili segmentlere uyan perfüzyon sonuçları rakamsal olarak toplandı.

İstatistik:

Hastaların demografik özellikleri için verilerin aritmetik ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı (ort \pm std). Temel klinik özelliklerden kategorik olanlar ki-kare (χ^2) testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ bulunması gruplar arasında anlamlı fark olarak kabul edildi. İki nicel değişkenler arasındaki ilişki korelasyon testi karşılaştırıldı. Pearson-Bravais korelasyon katsayısı (r değeri) ile ortaya konuldu. Pearson katsayısı -1,0 ile 1,0 arasında olan ve iki veri kümesi arasındaki doğrusal bir ilişkinin var olup olmadığını gösteren bir katsayıdır. “R” değerinin (-) olması ilişkinin ters yönde, (+) olması aynı yönde olduğunu göstermektedir. Mutlak değer olarak 0.30’dan küçük r değerler yok sayılabilecek düzeyde güçsüz birlikte değişimlerin göstergesidir. Yeterli düzeyde güçlü kestirim yapılabilecek, nedensellikten söz edilebilecek bağıntılar için en az 0.5 mutlak değer taşıyan r düzeyi aranmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 14,0 istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 62 olarak bulundu. Erkeklerin oranı %84 (n=50) iken kadınların oranı ise %16 (n= 10) idi. Tablo 2, 3 ve 4’de hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

TABLO 2: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

| | MİNİMUM | MAKSİMUM | ORTALAMA |
|------|---------|----------|---------------|
| YAŞ | 41 | 82 | 62±9,7 |
| LVEF | 20 | 45 | 36±8 |

TABLO 3: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

| | SAYI | YÜZDE |
|----------------|-------|----------|
| HİPERLİPİDEMİ | N=45 | (%75) |
| HİPERTANSİYON | N= 47 | (% 78) |
| DİYABET | N=27 | (% 45) |
| ERKEK CİNSİYET | N= 50 | (%84) |

TABLO 4: BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER

| | MİNİMUM | MAKSİMUM | ORTALAMA |
|-----------|---------|----------|-----------|
| BUN | 8 | 36 | 19±5 |
| KREATİNİN | 0,6 | 1,8 | 0,9±0,2 |
| Nt-proBNP | 91 | 13854 | 1622±2751 |

Sonuçlar incelendiğinde MI ile birlikte sadece 5 hastada(%3) izole iskemi olduğu görülürken, MIACD segmenti olan hastaların daha fazla olduğu tespit edildi(%63). Çalışmaya alınan hastalarda inferior bölgenin anteriora göre daha sık etkilendiği bulundu. MPS sonuçları tablo 5ve 6'da sunulmuştur.

Stres görüntülerinde hastaların %80'i (n=48) egzersiz yaparken geriye kalan %20'sinde (n=12) Dipiridamol ile farmakolojik stres uygulandı. Ortalama egzersiz süresi 7,1 ± 2,3 dk olarak bulundu(min: 3 dk, max: 12 dk).

TABLO 5: MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ SONUÇLARI

| | HASTA SAYISI | YÜZDE |
|--------------|--------------|-------|
| İSKEMİ | N=5 | %3 |
| MIACD | N=38 | %63 |
| MİAİ | N=12 | %20 |
| ANTERİOR MI | N=35 | %58 |
| İNFERİOR MI | N=44 | %73 |
| ANT + İNF MI | N=19 | %32 |

Aşağıda Nt-proBNP ile klinik verilerin korelasyon analizi sunulmuştur (Tablo 6). DM(r: -0,265 p: 0,043), LVEF(r: -0,392 p:0,002) ve egzersiz süreleri(r: -0,404 p:0,005) anlamlı negatif korelasyon dikkati çekmektedir. BUN için r değeri: 0,267 p değeri: 0,041 olup pozitif bir korelasyon görülmektedir.

TABLE 6: NT-PROBNP İLE KORELASYON ANALİZİ

| | R | P |
|-----------------|----------------------|---------------------|
| Cinsiyet | 0,093 | 0,482 |
| Yaş | 0,166 | 0,208 |
| BUN | <u>0,267</u> | <u>0,041</u> |
| Kreatinin | -0,102 | 0,441 |
| LVEF | <u>-0,392</u> | <u>0,002</u> |
| HT | -0,193 | 0,144 |
| HL | -0,171 | 0,196 |
| DM | <u>-0,265</u> | <u>0,043</u> |
| MPS Normal | 0,000 | 0,999 |
| MPS İskemi | -0,097 | 0,466 |
| MPS MIAİ | 0,040 | 0,764 |
| MPS MIACD | 0,025 | 0,853 |
| MPS MI | -0,013 | 0,923 |
| Anterior | -0,137 | 0,301 |
| İnferior | 0,175 | 0,186 |
| Ant + inferior | 0,000 | 0,999 |
| Egzersiz süresi | <u>-0,404</u> | <u>0,005</u> |
| Oran MI | -0,013 | 0,923 |
| Oran MIACD | 0,025 | 0,853 |
| Oran MI | -0,026 | 0,848 |
| Oran MIAİ | 0,040 | 0,764 |
| Oran İskemi | -0,097 | 0,466 |

| | | |
|-------------------|-------|-------|
| Oran MI Bölge | 0,025 | 0,852 |
| Oran Sağlam Bölge | 0,012 | 0,928 |

TABLO 7: ANTERİOR MI GEÇİREN HASTALARIN ORTALAMA DEĞERLERİ

| | ORTALAMA | SS |
|-----------------------|----------|-------|
| Yaş | 62,2 | 10,3 |
| BUN | 19,0 | 4,1 |
| Kreatinin | 1,0 | 0,3 |
| NT-proBNP | 855,9 | 703,8 |
| LVEF | 39,2 | 5,1 |
| MPS Normal | 13,2 | 2,6 |
| MPS İskemi | 0,2 | 0,8 |
| MPS MIAİ | 0 | 0 |
| MPS MIACD | 1,5 | 1,5 |
| MPS MI | 4,0 | 2,1 |
| Egzersiz süresi | 7,9 | 2,8 |
| Oran (MI) | 21,0 | 11,1 |
| Oran (MIACD) | 7,8 | 7,9 |
| Oran (MI/canlı doku) | 29,4 | 19,5 |
| Oran (MIAİ) | 0 | 0 |

| | | |
|-------------------------------------|------|------|
| Oran (iskemi) | 1,5 | 4,3 |
| Oran(enfarktlı bölge) | 28,9 | 12,5 |
| Oran (enfarktlı bölge/sağlam bölge) | 45,2 | 27,4 |

TABLO 8: INFERİOR MI GEÇİREN HASTALARIN ORTALAMA DEĞERLERİ

| | ORTALAMA | SS |
|-----------------------|----------|------|
| Yaş | 64,6 | 10,7 |
| BUN | 18,9 | 4,7 |
| Kreatinin | 0,9 | 0,1 |
| NT-proBNP | 2179 | 3780 |
| LVEF | 39,3 | 8,3 |
| MPS Normal | 14,3 | 2,0 |
| MPS İskemi | 0 | 0 |
| MPS MIAİ | 0,5 | 1,1 |
| MPS MIACD | 1,0 | 1,3 |
| MPS MI | 3 | 2,2 |
| Egzersiz süresi | 6,7 | 2,2 |
| Oran (MI) | 15,7 | 11,5 |
| Oran (MIACD) | 5,5 | 7,3 |
| Oran (MI/canlı doku) | 21,0 | 17,3 |
| Oran (MIAİ) | 3,1 | 6,2 |
| Oran (iskemi) | 0 | 0 |
| Oran(enfarktlı bölge) | 24,4 | 10,8 |

| | | |
|--|------|------|
| Oran (enfarktlı bölge/sağlam bölge) | 35,3 | 22,7 |
|--|------|------|

TABLO 9: ANTERİÖR VE İNFERİÖR MI GEÇİREN HASTALARIN ORTALAMA DEĞERLERİ

| | ORTALAMA | SS |
|--|----------|--------|
| Yaş | 59,1 | 7,9 |
| BUN | 18,3 | 6,1 |
| Kreatinin | 0,9 | 0,2 |
| NT-proBNP | 1622,2 | 2341,1 |
| LVEF | 32,3 | 7,1 |
| MPS Normal | 8,4 | 2,5 |
| MPS İskemi | 0,4 | 1,2 |
| MPS MIAİ | 1,1 | 2,0 |
| MPS MIACD | 3,2 | 2,9 |
| MPS MI | 5,6 | 2,3 |
| Egzersiz süresi | 6,7 | 2,0 |
| Oran (MI) | 29,6 | 12,2 |
| Oran (MIACD) | 17,2 | 15,5 |
| Oran (MI/canlı doku) | 48,5 | 27,9 |
| Oran (MIAİ) | 6,2 | 10,7 |
| Oran (iskemi) | 2,3 | 6,6 |
| Oran(enfarktlı bölge) | 53,1 | 12,9 |
| Oran (enfarktlı bölge/sağlam bölge) | 133,5 | 80,6 |

TABLO 10: DİYABETİK VE NONDİYABETİK HASTALARIN KARŞILAŞTIRMASI

| | NONDİYABETİK | DİYABETİK | P DEĞERİ |
|--------------------|--------------|-----------|-------------|
| Yaş | 62,9±9,3 | 61,2±10,4 | 0,5 |
| BUN | 18,4 ±4,5 | 19,1±5,73 | 0,6 |
| Kreatinin | 0,9±0,2 | 1,0±0,2 | 0,23 |
| LVEF | 36,6±7,7 | 37,3±7,7 | 0,74 |
| HT | 1±0 | 1±0 | 0 |
| Nt-proBNP | 1961±3104 | 836±746 | 0,05 |
| HL | 0,6±0,5 | 1±0,2 | 0 |
| MPS Normal | 11,77±3,3 | 12,0±4,0 | 0,78 |
| MPS İskemi | 0,29±1,0 | 0,1±0,6 | 0,64 |
| MPS MIAİ | 0,45±1,1 | 0,89±1,8 | 0,29 |
| MPS MIACD | 2,06±2,1 | 1,88±2,6 | 0,78 |
| MPS MI | 4,0±2,0 | 4,0±3,0 | 1 |
| Anterior | 0,35±0,4 | 0,11±0,3 | 0,02 |
| İnferior | 0,35±0,4 | 0,37±0,4 | 0,9 |
| Ant + inferior | 0,29±0,4 | 0,48±0,5 | 0,14 |
| Egzersiz süresi | 7,48±2,3 | 6,68±2,3 | 0,25 |
| Oran MI | 23,2±11,8 | 21,0±14,5 | 0,53 |
| Oran MIACD | 10,8±11,3 | 9,9±13,7 | 0,78 |
| Oran MI/canlılık | 33,9±21,1 | 32,6±29,8 | 0,84 |
| Oran MIAİ | 2,37±5,8 | 4,6±9,7 | 0,29 |
| Oran İskemi | 1,52±5,4 | 0,9±3,5 | 0,64 |
| Oran MI(enfarktlı) | 36,5±16,7 | 35,6±19,8 | 0,86 |

bölge)

Oran (MI/
Sağlam Bölge)

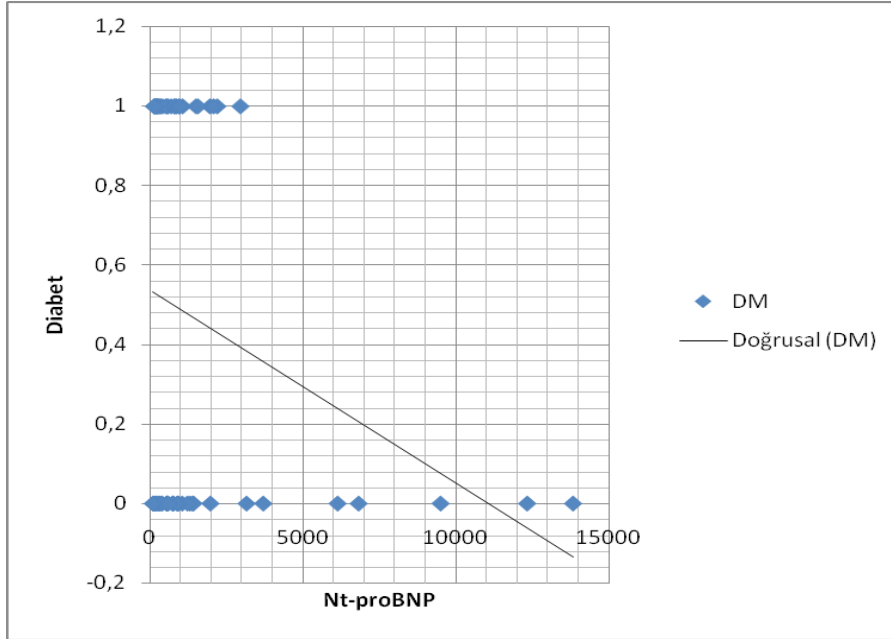
73,7±71

75,5±70,4

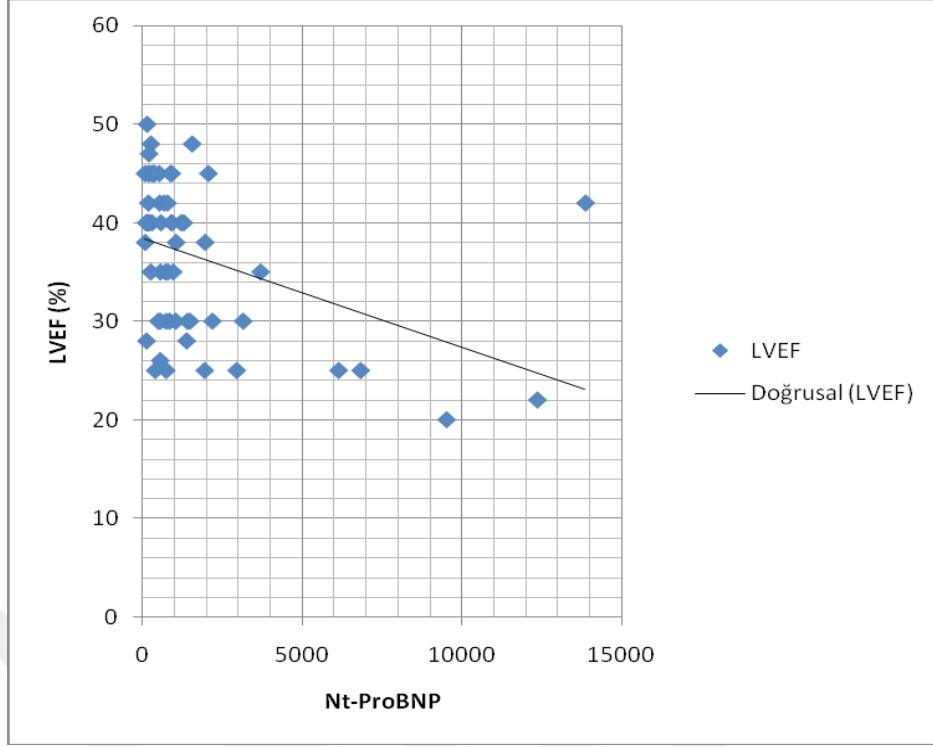
0,92

İstatistiksel açıdan anlamlı çıkan sonuçların grafik olarak dağılımı aşağıda görülmektedir.

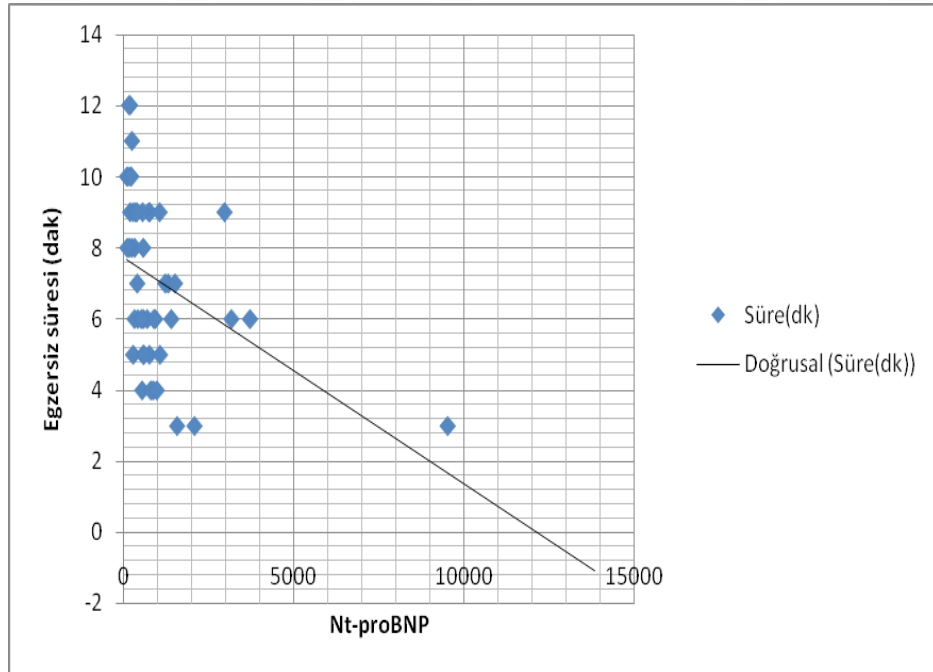
GRAFİK 1: DİYABET VE NT-PROBNP ARASINDAKİ İLİŞKİ



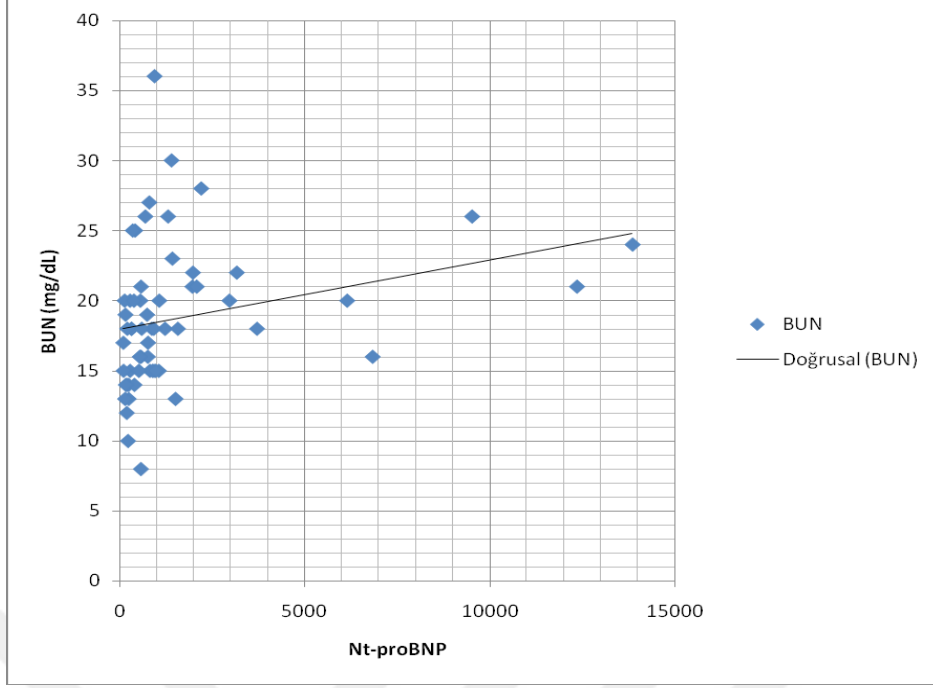
GRAFİK 2: LVEF İLE NT-PROBNP ARASINDAKİ İLİŞKİ



GRAFİK 3: EZERSİZ İLE NT-PROBNP ARASINDAKİ İLİŞKİ



GRAFİK 4: BUN İLE NT-PROBNP ARASINDAKİ İLİŞKİ



TARTIŞMA

Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda sol ventrikül fonksiyonları hastaların sağkalım ve yaşam kalitelerini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Buna nedenle MI sonrası gelişebilecek sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi, tedavi stratejisinin en önemli basamağını oluşturur. Çeşitli çalışmalarda bozulmuş sol ventrikül fonksiyonlarının revaskülarizasyon işlemi sonrasında düzelebileceği gösterilmiştir(2,3). Öte yandan özellikle ileri derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda revaskülarizasyona karar verilmesi, işlem riski açısından zor olabilir. Gerek revaskülarizasyon endikasyonunun belirlenmesi, gerekse hastaların prognozlarının öngörülmesinde miyokard canlılığının gösterilmesi gerekmektedir. Günümüzde miyokard canlılığını araştırmada dobutamin stres ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi ve kardiyak manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bu noktada ilgili kliniğin işlem ile bilgi ve deneyimi, merkezin sahip olduğu teknolojik imkanlar ve maddi ölçüler görüntüleme yönteminin seçiminde etkili olmaktadır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi gerek uzun süredir kullanımda olması gerekse teknik olarak kolay yapılabilir olması ve fiyat avantajı nedeniyle ön plana geçmektedir. Bu sebeple birçok merkezde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaktadır.

Miyokard enfarktüsü sonrası rezidü iskemi/canlı doku varlığını ve miktarını göstermede yukarıda bahsedilen tanı yöntemleri kullanılırken özellikle akut koroner sendrom ile başvuran hastaların tanı ve risk belirlemede göğüs ağrısı, ekg, kardiyak enzimler ve koroner angiografi gibi klasik tanı yöntemleri yanında özellikle son yıllarda plazma BNP/NT-proBNP de kullanım alanı bulmuştur. BNP/NT-proBNP esas olarak kalbin volüm ya da basınç yüküne maruz kalması neticesinde ventrikül miyokardından salınan ve natriürez ile birlikte vazodilatör etki gösteren nörohormondur. Konu ile ilgili araştırmalar derinleştikçe başta kalp yetersizliği olmak üzere gerek akut iskemik olaylar gerekse kronik stabil koroner arter hastalığında da natriüretik peptidlerin yükselbildiği gösterilmiştir(8,108). Dolayısıyla kalp yetersizliği dışında iskemik kalp hastalığının varlığı plazma natriüretik peptidleri anlamlı derecede yükseltmektedir.

Bu noktadan hareketle, natriüretik peptidlerin mevcut bilinen kullanım alanlarını yaygınlaştırmak amacıyla değişik çalışmalar dizayn edilmiştir. Bizim çalışmamız MI sonrası dönemde miyokard canlılığı ve SPECT bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere planlandı. 60 hastayı içeren çalışma sonuçları incelendiğinde plazma Nt-proBNP seviyeleri ve miyokard canlılığı ile istatistiksel anlamlılık bulunmamakta iken (P: 0,853) LVEF, BUN, diyabet ve egzersiz kapasitesi ile anlamlı korelasyon dikkati çekmektedir.

LVEF değerindeki azalma ile natriüretik peptidlerin yükselişi çok sayıda çalışmada net şekilde ortaya konmuş bir bulgudur(54,109). NT-proBNP kalp yetersizliğinin tanısı, evresi, prognozu ve takibinde ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak kullanılan bir parametredir. Öte yandan kalp yetersizliği tanısında sık olarak kullanılmasına rağmen sistolik, diyastolik yetersizlik, sol kalp ve sağ kalp patolojilerini ayırt etmede duyarlı değildir. Bunun dışında pulmoner emboli başta olmak üzere nonkardiyak bazı patolojilerde de yükselbilmektedir. Çalışmamızda Nt-proBNP değerleri LVEF ile ilişkili bulunmuştur(P:0,02). LVEF değeri azaldıkça NT-proBNP beklenildiği üzere yükselmektedir.

Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile NT-proBNP arasındaki negatif korelasyon iyi bilinmektedir(110). Bu nörohormonun metabolizmasında 2 temel mekanizma vardır. Bir tanesi özellikle yağ dokusunda daha fazla bulunduğu iddia edilen NPR_C reseptörleri, diğeri ise renal klirens aracılığı ile oluşan eliminasyondur(111). Renal yetersizlikte her iki natriüretik peptid seviyesi artmaktadır. Bu artıştan kısmen intravasküler volem artışıının sorumlu olabileceği ifade edilmekle birlikte çalışmamıza alınan hastaların GFR değerleri > %30'un üzerinde olması ve hipervolemi bulgularının klinik olarak olmaması sebebiyle temel

mekanizmanın renal klirensin azalması olduğu söylenebilir. Burada önemli bir nokta ise NT-proBNP değeri ile kreatinin değerleri istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki bulunamaz iken BUN değerleri ile pozitif korelasyon olmasıdır(p:0,041). Kreatinin klirensi hesaplanırken kullanılan formüllerde plazma kreatinin değerleri esas alınmakla birlikte NT-proBNP sonuçları yorumlanırken BUN değerindeki artışların da göz önünde bulunması gerektiği anlaşılmaktadır.

Egzersiz kapasitesindeki düşme ile NT-proBNP'nin yükselişi beklenen bir bulgudur(112). Çalışmamızda egzersiz kapasitesi ile NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmakta(P:0,005). Egzersiz süresi daha düşük olan hastaların LVEF değerleri de daha düşüktü. Dolayısıyla kardiyak patoloji ile doğru orantılı olarak fonksiyonel kapasite de düşmektedir. Diğer taraftan yaş, egzersiz kapasitesi ve Nt-proBNP arasında da ilişki bulunmaktadır. Yaş ile birlikte Nt-proBNP değerleri yükselmektedir(23,44). Olası sebepleri arasında renal klirensin azalması, üretim, salgı ve metabolizma aşamasındaki değişiklikler sorumlu olabilir. Bir çalışmada yaşa bağlı olarak yıkımdan sorumlu NPR-C reseptörünün azalması olası etken olarak öne sürülmüştür(45). Yapılan diğer bir çalışmada ise sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ekarte edildikten sonra dahi natriüretik peptidlerin yaşla birlikte yükseldiği gösterilmiştir(22). Dolayısıyla yaş ile birlikte egzersiz kapasitesi düşerken Nt-proBNP seviyeleri yükselme eğilimindedir.

Çalışmamızın diğer bir sonucu ise Nt-proBNP değerleri ile diyabetes mellitus arasında negatif korelasyon bulunmasıdır(P:0,043). Nt-proBNP ile ilgili mevcut bilgiler gözden geçirildiğinde diyabet ve natriüretik peptidler arasında metabolizma düzeyinde bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızdaki diyabetik hastaların ortalama Nt-proBNP değerleri 836 ± 746 ng/dl iken nondiyabetik hastaların ise 1961 ± 3104 ng/dl'dir. LVEF değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte nondiyabetik hastalarda geçirilmiş anterior MI daha yüksek bulunmuştur. Anterior MI geçiren hastalarda sol ventrikülün daha ağır hasar alması, remodeling sürecinin daha erken ve ileri olması bu hasta grubunda NP'nin daha yüksek çıkmasını açıklayabilir. Her iki grup arasında EF değerleri açısından fark bulunmaması ise yöntemin ekokardiyografik olarak semikantitatif şekilde incelenmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın asıl araştırma konusu olan miyokard canlılığı ve Nt-proBNP arasında net bir ilişki görülmedi(P:0,853). Literatürde anlamlı sonuçlar bildirilen çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin STEMI nedeniyle reperfüzyon tedavisi almış hastalarda erken

dönemde rezidüe iskemi varlığını araştırmak amacıyla Sarullo FM ve ark. 2007 yılında bir çalışma yürütmüşler ve BNP seviyeleri ile rezidüe iskemiye ilişkili bulmuşlardır(113). Bu çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş (> %40) olan hastalar post MI ilk 1 aylık süre içinde incelenmiş olup plazma NT-proBNP seviyeleri ile SPECT sonuçları karşılaştırılmıştır. Bizim alışmamızda ise hastaların MI'dan sonra geçen süreleri çok değişkendir. Dolayısıyla bizim hastalarımızda olduğu gibi uzun süre önce miyokard enfarktüsü geçirmiş ve sol ventrikülü remodelling ile dilatasyona uğramış olan hastalarda plazma NT-proBNP seviyeleri miyokard canlılığından ziyade sol ventrikül boyutları, duvar stresi ve LVEF'si ile daha korele gözükmetedir. Buradan yola çıkarak; enfarktüsün erken döneminde yapılacak bir inceleme daha farklı sonuçlar ortaya koyabilir. Zaid GH ve ark.'nın egzersiz SPECT ile yaptıkları 2006 yılına ait benzer bir çalışmada iskeminin yaygınlığı ile BNP arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır(114). Bununla birlikte çalışmanın dizaynı gereği olarak normal LV fonksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bizim alışmamızda ise sol ventrikül ejeksiyonu fraksiyonu <%45 'in altında olan hastalar değerlendirilmiş olup izole iskeminin sadece 5 hastada(%8) görülmesi çalışma sonuçları etkileyen bir faktör olabilir.

İskemi ile NP korelasyonunu inceyen diğer çalışmalara bakıldığında istirahat, pik ve delta BNP gibi kavramlarla karşılaşıyoruz. Egzersiz ile natriüretik peptidlerin sol ventrikül içi basınç artışı ve buna bağlı ventrikül gerilimindeki artışa paralel olarak yükseldiği bilinmektedir. Örneğin Daniel Staub ve ark nın yaptığı bir SPECT çalışmasında inisyel, egzersiz sonu ve delta BNP değerleri incelendiğinde en iyi korelasyonun egzersiz sonu BNP değeri ile olduğu gösterilmiştir(115). Bu sebeple ilgili görüntüleme yöntemine ilave olarak BNP değerindeki değişim(delta BNP) ya da pik egzersiz esnasındaki BNP değeri iskemiye ve canlılığı öngörmeye daha anlamlı olabilir. Bizim alışmamızda sadece test öncesi istirahat değerleri incelendiği için iskemi/canlılığı öngörmeye yetersiz kalmış olabilir.

Yapılan alışmalarda Nt-proBNP için 300 pg/ml altındaki değerlerin kalp yetersizliğini ekarte etmede kullanılabilir bir eşik değer olduğu bildirilmektedir(104). ICON çalışmasında tüm yaş grupları için 300 pg/ml eşik değeri kullanıldığında sensitivite % 99, spesifite: %60 olarak bildirilmiştir(109). Yine 2006 yılında yayınlanan Mayo Clinic Olmsted County Cohort alışmasında LVEF< %40 olan hastaların tespitinde Nt-proBNP eşik değeri 228 pg/ml (sensitivite ve spesifite % 86), LVEF<%50 olan hastaların tespitinde ise 129 pg/ml (sensitivite ve spesifite % 73) olarak bulunmuştur(116). 60 hastadan oluşan çalışma

grubumuzda 300 pg/ml değeri eşik değer olarak alındığında sadece 14(%23) hastada NT-proBNP seviyeleri normal bulunmuş olup testin sensitivitesi % 77 olarak hesaplanmıştır. Üretici firmanın verdiği 175 pg/ml eşik değerleri alındığında testin sensitivitesi %90 olarak bulunmaktadır (n=6, %10). Bu hastaların büyük bir kısmında kalp yetersizliği semptom ve bulgularının olmadığı göz önüne alınırsa asemptomatik olsa dahi LV disfonksiyonu varlığını ortaya koymada ekokardiyografi gibi inceleme yöntemlerine ilave olarak özellikle toplum taramalarında natriüretik peptidler kullanılabilir. Benzer önermeler çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur(117,118). Özellikle maliyet ve zamanın göz önüne alınması gereken toplum taramalarında natriüretik peptidler iyi bir seçenek olabilir.

Sonuç olarak natriüretik peptidler klinikte giderek daha yaygın olarak kullanılan bir grup kardiyak nörohormondur. Kalp yetersizliğinin özellikle acil ünitelerindeki tanısı en temel kullanım yeridir. Diğer taraftan gerek akut, gerekse kronik iskeminin tanı ve tedavisinde de yeri olabileceğini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Bu süreçte biz de çalışmamızla MI sonrası dönemde rezidü iskemi ve canlılığı göstermede rutin kullanımda olan SPECT ile NT-proBNP'yi karşılaştırmaya çalıştık. Daha fazla hasta sayısını içeren ve kardiyak MR gibi değişik görüntüleme yöntemlerini içeren çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi verebilir.

SONUÇ

MI sonrası dönemde miyokard canlılığını ve iskemiye göstermek için MPS, dobutamin ekokardiyografi, PET, MR gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Kliniğimizde bu amaçla çoğunlukla MPS kullanılmaktadır. Natriüretik peptidler ise ventrikül miyokardından basınç ve volüm yükü yanında iskemi zemininde de salınan nörohormonlardır. Çalışmamızda MI sonrası dönemde miyokard perfüzyon sintigrafisine göre MIACD varlığını plazma NT-proBNP sonuçları ile karşılaştırdık. Sonuç olarak NT-proBNP ile LVEF, BUN ve egzersiz kapasitesi arasında anlamlı korelasyon bulurken MIACD açısından anlamlı bir ilişki gösteremedik.

KAYNAKLAR

1. Deedwania PC. The key to unraveling the mystery of mortality in heart failure. An integrated approach. *Circulation* 2003; 107: 1719-21.
2. Berman DS, Kang X and Schisterman EF et al. Serial changes on quantitative myocardial perfusion SPECT in patients undergoing revascularization or conservative therapy. *J Nucl Cardiol* 2001; 8:428–437.
3. Leoncini M, Sciagra R and Maioli M et al. Usefulness of dobutamine Tc-99m sestamibi-gated SPECT for prediction of LVEF outcome after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89:817–821
4. Nakao K, Ogawa Y, Suga S et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system: II: natriuretic peptide receptors, *J Hypertens*. 1992;10:1111–1114.
5. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2018-21.
6. Jourdain P, Jondeau G and Funck F *et al*. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1733–1739.
7. Shah MR, Califf RM, Nohria A, et al. STARBRITE: a randomized pilot trial of BNP-guided therapy in patients with advanced heart failure. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 12–15, 2006; Chicago, IL.
8. Richards M, Nicholls M and Espiner E *et al*. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:52–60.
9. Zaid G, Tanchilevitch A and Rivlin E et al. Diagnostic accuracy of serum B-type natriuretic peptide for myocardial ischemia detection during exercise testing with Spect perfusion imaging. *International Journal of Cardiology* 2007;117:157–164.
10. Staub D, Nusbaumer C and Michael J et al. Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia. *Am. Heart J*. 2006;151:1223-1230.
11. Nakao K, Ogawa Y, Suga S et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system: II: natriuretic peptide receptors, *J Hypertens*. 1992;10:1111–1114.
12. Yasue H, Yoshimura M and Sumida H *et al*. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure, *Circulation*. 1994;90:195–203.

13. Yoshimura M, Yasue H and Okumura K *et al.* Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure, *Circulation*. 1993;87:464–469.
14. Soeki T, Kishimoto I and Okumura H *et al.* C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:608–616.
15. Nakagawa O, Ogawa Y and Itoh H *et al.* Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*. 1995;96:1280–1287.
16. Chen H H. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both!, *J Am Coll Cardio*. 2007;49:1089–1091.
17. Shimizu H, Masuta K and Aono K *et al.* Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma, *Clin Chim Acta*. 2002;316:129–135.
18. Liang F, Rear O J and Schellenberger U *et al.* Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide, *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1071–1078.
19. Hawkrige A, Heublein D, Bergen H *et al.* Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:17442–17447.
20. Forfia P, Lee M, Tunin R *et al.* Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart, *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1079–1088.
21. Vickery S, Price C and John R *et al.* B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy, *Am J Kidney Dis*. 2005;46:610–620.
22. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender, *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976–982.
23. Wang T, Larson M and Levy D *et al.* Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults, *Am J Cardiol*. 2002;90:254–258.
24. Maisel A, Krishnaswamy P and Nowak R *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure, *N Engl J Med*. 2002;347:161–167.
25. Januzzi Jr. J, Camargo C and Anwaruddin S *et al.* The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study, *Am J Cardiol*. 2005;95:948–954.
26. Davis M, Espiner E, Richards G, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet*. 1994;343:440-4.
27. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379-85.
28. Maisel A, McCord J, Nowak R M, *et al.* Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2018-21.
29. Scholer M A and Kilian K L *et al.*, Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea, *N Engl J Med*. 2004;350:647–654.
30. Moe G W, Howlett J, Januzzi J L *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;115:3103–3110.
31. Daniels L, Allison M and Clopton P *et al.*, Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes, *Int J Cardiol* (2007) Mar 27;[E-pub ahead of print].
32. Doust J A, Pietrzak E, A and Dobson A *et al.* How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330: 625.
33. Maisel A, Hollander J E and Guss D *et al.* Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT): A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath, *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1328–1333.
34. Berger R, Huelsman M and Strecker K *et al.* B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392–2397.
35. Anand I S, Fisher L D and Chiang Y T *et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107:1278–1283.

36. Berger R, Huelsman M, Stecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-7.
37. Richards A M, Doughty R, Nicholls M G, et al. for the Australia –New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;99:786-92.
38. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1587-93.
39. Nagaya N, Nishikimi T and Okano Y *et al*. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:202–208.
40. DeFilippi C R, Fink J C, Nass C M et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis, *Am J Kidney Dis*. 2005;46:35–44.
41. McCullough P A, Duc P and Omland T *et al*. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study, *Am J Kidney Dis*. 2003;41:571–579.
42. Lamb E J, Vickery S and Price C P et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1060–1061.
43. Anwaruddin D, Lloyd-Jones M and Baggish A *et al*. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:91–97.
44. Costello L C, Boerrigter G and Boerrigter M et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:345–353.
45. Kawai K, Hata K and Tanaka K *et al*. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol*. 2004;93:719–723.
46. Chang A Y, Abdullah S M and Jain T *et al*. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:109–116.
47. Daniels L B, Clopton P and Bhalla V *et al*. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure: Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151:999–1005.
48. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P and Paci M et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:581–585.
49. Das S R, Drazner M H and Dries D L *et al*. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112:2163–216.
50. Kimmenade R, Van Dielen F and Bakker J *et al*. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:886–887.
51. Horwich T, Hamilton M and Fonarow G et al. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:85–90.
52. Leya F, Arab D and Joyal D *et al*. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1900–1902.
53. McDonagh T, Morrison C and Lawrence A *et al*. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350:829–833.
54. Maisel AS, Krishnaswamy P and Koon F, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography for left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141:367-74
55. Redfield M, Jacobsen S and Burnett J C et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
56. McDonagh T, Robb S and Murdoch D *et al*. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction, *Lancet*. 1998;351:9–13.
57. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2018-21.
58. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8.

59. Morrison L K, Harrison A, Krishnaswamy P et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea, *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:202–209.
60. McCullough P, Hollander J and Nowak R et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department, *Acad Emerg Med*. 2003;10:198–204.
61. Kucher N, Printzen G and Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism, *Circulation*. 2003;107:2545–2547.
62. Nagaya N, Nishikimi T and Okano Y et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:202–208.
63. Van Kimmenade R, Pinto Y and Bayes-Genis A et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:386–390.
64. O’Hanlon R, O’Shea P and Ledwidge M et al. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail*. 2007;13:50–55.
65. Wu H, Smith A and Wiecek S et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92:628–631.
66. Berman DS, Kang X and Schisterman EF et al. Serial changes on quantitative myocardial perfusion SPECT in patients undergoing revascularization or conservative therapy. *J Nucl Cardiol* 2001; 8:428–437.
67. Leoncini M, Sciagra R and Maioli M et al. Usefulness of dobutamine Tc-99m sestamibi-gated SPECT for prediction of LVEF outcome after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89:817–821
68. Forfia P, Watkins S and Rame J et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1667–1671.
69. Kazanegra R, Cheng V and Garcia A et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail*. 2001;7: 21–29.
70. Cheng V, Kazanegra R and Garcia A et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:386–391.
71. Bettencourt P, Ferreira S and Azevedo A et al. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;113:215–219.
72. Dokainish H, Zoghbi W and Lakkis N et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1223–1226.
73. Logeart D, Thabut G and Jourdain P et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:635–641.
74. Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides: the emperor does have clothes!. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:61–64.
75. Jourdain P, Jondeau G and Funck F et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1733–1739.
76. Shah MR, Califf RM, Nohria A, et al. STARBRITE: a randomized pilot trial of BNP-guided therapy in patients with advanced heart failure. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 12–15, 2006; Chicago, IL.
77. Lee S, Stevens T and Sandberg S et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:149–154.
78. Richards M, Nicholls M and Espiner E et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:52–60.
79. Lemos JA, Morrow DA and Bentley J et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* . 2001;345:1014–1021.
80. Sabatina MC, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.

81. Richards M, Nicholls MG and Espiner EA *et al.* Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:52–60.
82. Schnabel R, Lubos E and Rupprecht HJ *et al.* B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:552–558.
83. Lellouche N, De Diego C and Cesario DA *et al.* Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99:242–246.
84. Berger R, Huelsman M and Strecker K *et al.* B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105:2392–2397.
85. Tapanainen J, Lindgren K and Makikallio T. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43: 757–763.
86. Verma A, Kilicaslan F and Martin D O *et al.* Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart.* 2006;92:190–195.
87. Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, Bradley-Moore PR, Atkins HL, Ansari AN, et al. Thallium -201 for medical use. I. *J Nucl Med* 1975;16: 151-5.
88. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear Cardiology (1): Review Article. *N Engl J Med* 1993; 329:775-83.
89. Guzelsoy D, Yiğit Z. Koroner arter hastalığı tanısında nükleer kardiyoloji yöntemlerinin yeri. *Türkiye Klinikleri Dergisi, Nükleer kardiyoloji özel sayısı.* 2003;16:23-28
90. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear Cardiology (1): Review Article. *N Engl J Med* 1993; 329:775-83.
91. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29:298-318.
92. Iskandrian AS, Heo J. Pharmacologic stress testing Nuclear cardiology, state of the art and future directions, chapter 15, Zaret BL, Beller GA(ed) Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, 1993. p:170-180.
93. Pennel DJ. Pharmacological Stress Testing. Myocardial Perfusion Imaging: An Update. The Medicine Publishing Foundation Series, 34. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1994; 27-34.
94. Hurwitz GA, Saddy S and O'Donoghue JP. The WEX-Test for myocardial scintigraphy with Tl-201 and sestamibi: Effect on abdominal background activity. *J Nucl Med* 1995; 36:914-20.
95. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29:298-318.
96. Dilsizian V, Rocco TP and Freedman NMT *et al.* Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of Thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-146.
97. Montz R, Perez-Castejon MJ and Jurado JA, *et al.* A Spanish-Portuguese multicentre clinical trial: Technetium-99m tetrofosmin rest/ stress myocardial SPET with a same day 2 hour protocol comparison with coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 1996;23:639-47.
98. Machac J, Henzlova MJ. Basis of myocardial perfusion, metabolism, infarction, and receptor imaging in coronary artery disease and congestive heart failure. The pathophysiologic basis of nuclear medicine. Elgazzar AH (ed). Springer Verlag Berlin, 2001. p: 221-257.
99. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29:298-318.
100. Thomas GS, Miyamoto MI, and Morello AP *et al.* Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 213-23.
101. Schulman DS, Lazar JM, and Ziady G *et al.* Right ventricular thallium-201 kinetics in pulmonary hypertension: relation to right ventricular size and function. *J Nucl Med* 1993; 34:1695-700.
102. Klocke FJ, Baird MG and Lorell BH *et al.* American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC /AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1318-33.
103. Sharir T, Germano G and Kang X *et al.* Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001; 42: 831-7.
104. Cerqueira MD. Diagnostic testing strategies for coronary artery disease: special issues related to gender. *Am J Cardiol* 1995; 75: 52D-60D.
105. Kang X, Berman DS and Lewin HC *et al.* Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999; 138: 1025-32.

106. Rabbat CG, Treleaven DJ and Russell JD et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 431-9.
107. Guzelsoy D. Teknik Kardiyoloji. Form Reklam Hizmetleri. İstanbul 2001, 2. Baskı.
108. James SK, Lindback J and Tilly J et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1146–54.
109. Januzzi JL, van Kimmenade R and Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-337.
110. Tsutamoto T, Wada A and Sakai H et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:582– 6.
111. Lamb EJ, Vickery S and Price CP. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1060 –1.
112. Foote RS, Pearlman JD and Siegel AH et al. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1980-1987.
113. Sarullo FM, Gristina T and Brusca I et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in predicting residual myocardial ischemia in patients with ST elevation acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangio.* 2007;55:149-55.
114. Zaid G, Tanchilevitch A and Rivlin E et al. Diagnostic accuracy of serum B-type natriuretic peptide for myocardial ischemia detection during exercise testing with Spect perfusion imaging. *International Journal of Cardiology* 2007;117:157–164.
115. Staub D, Nusbaumer C and Michael J et al. Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 2006;151:1223-1230.
116. McKie PM, Rodeheffer RJ and Cataliotti A, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension.* 2006;47:874-880.
117. Vasan RS, Benjamin EJ and Larson MG et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;288:1252-1259.
118. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G and Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:345-353.