

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

UT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI ERKEN DÖNEMDE TEİ İNDEKSİ VE  
YİN NATRİÜRETİK PEPTİD SEVİYELERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMLERİ VE  
BİRBİRLERİYLE İLİŞKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET KÜÇÜKOSMANOĞLU

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Cihan ÖREM

Trabzon-2004

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI ERKEN DÖNEMDE TEİ İNDEKSİ VE  
BİRİNCİLİK NATRIÜRETİK PEPTİD SEVİYELERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMLERİ VE  
BİRBİRLERİYLE İLİŞKİLERİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVEL AND TEI  
INDEX AND THEIR PROGNOSTIC IMPORTANCES IN PATIENTS WITH ACUTE  
MYOCARDIAL INFARCTION IN SHORT TERM)

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET KÜÇÜKOSMANOĞLU

uzmanlık sınavı 13.01.2005 tarihinde yapılmıştır.

Prof. Dr. Fazıl AYDIN

Prof. Dr. Fahri ÖZCAN

Prof. Dr. Şükrü ÇELİK

Prof. Dr. Merih BAYKAN

Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE

Trabzon-2004



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen;

Tez hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Cihan ÖREM' e

Kardiyoloji A.D. Öğretim Üyeleri, hocalarım;

Sayın Doç. Dr. Şükrü ÇELİK' e

Sayın Doç. Dr. Mustafa GÖKÇE' ye

Sayın Doç. Dr. Merih BAYKAN' a

Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Asım ÖREM' e

Biyokimya A.D. Araştırma Görevlisi Sayın Selçuk EMİNAĞAOĞLU' na

Biyokimya A.D. Araştırma Görevlisi Sayın Kaan KILINÇ' a

Biyokimya Laboratuvarı Teknikeri Sayın Ümit KOPYA' ya ve

Tüm Kardiyoloji A.D. ve Biyokimya A.D. çalışanlarına

Saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet KÜÇÜKOSMANOĞLU

**KISALTMALAR**

- A:** Mitral Geç Diyastolik Akım Hızı  
**ACE:** Angiotensin Converting Enzyme (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim)  
**AD:** Anlamalı Değil  
**AF:** Atriyal Fibrilasyon  
**AKS:** Akut Koroner Sendrom  
**ANP:** Atriyal Natriüretik Peptid  
**BNP:** Brain Natriüretik Peptid  
**CHF:** Congestive Heart Failure  
**C-GMP:** Cyclic Guanosine Mono Phosphate (Siklik Guanozin Mono Fosfat)  
**CK:** Kreatin kinaz  
**CNP:** C - Tip Natriüretik Peptid  
**CRP:** C-reaktif protein  
**DHSİ:** Duvar Hareket Skor İndeksi  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**DNP:** Dendroaspis Natriüretik Peptid  
**E:** Mitral Erken Diyastolik Akım Hızı  
**EDZ:** E Dalgası Deselerasyon Zamanı  
**EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu  
**EKG:** Elektrokardiyogram  
**EZ:** Ejeksiyon Zamanı  
**HDL:** High-density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)  
**HT:** Hipertansiyon  
**İVKZ:** izovolumik kontraksiyon zamanı  
**İVRZ:** İzovolumik relaksasyon zamanı  
**KAH:** Koroner Arter Hastalığı  
**KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği  
**KYBÜ:** Koroner Yoğun Bakım Ünitesi  
**LDL:** Low-density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)  
**LVEF:** Left Ventricular Ejection Fraction

- LVESV:** Left Ventricular End Systolic Volume
- LVMPI:** Left Ventricular Myocardial Performance Index
- MI:** Miyokard İnfarktüsü
- MPİ:** Miyokardiyal Performans İndeksi
- NEP:** Nötral Endopeptidaz
- NPR:** Natriüretik Peptid Reseptör
- NT-proBNP:** N- Terminal Probrain Natriüretik Peptid
- PIA:** Preinfarktüs Anjina
- SD:** Standart Deviation (Standart Sapma)
- STEMI:** ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
- STE:** ST Segment Elevasyonu
- SumSTE:** ST Segment Elevasyonu Toplamı
- SV:** Sol Ventrikül
- SVEDD:** Sol Ventrikül Enddiyastolik Çap
- SVEDV:** Sol Ventrikül Enddiyastolik Volüm
- SVESD:** Sol Ventrikül Endsistolik Çap
- SVESV:** Sol Ventrikül Endsistolik Volüm
- t-PA:** Tissue plasminogen activator (Doku Plazminojen Aktivatörü)
- UAP:** Unstable Angina Pectoris (Unstabil Anjina Pectoris)
- VT:** Ventriküler Taşikardi
- WMI:** Wall Motion Index

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

<b>I. GİRİŞ</b> .....	1-2
<b>II. GENEL BİLGİLER</b> .....	3-15
<b>1. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER</b> .....	3-7
1a. Anamnez ve Fizik Muayene İle Tespit Edilen Prognostik Faktörler.....	3-4
1b. Elektrokardiyografik Prognostik Faktörler.....	4
1c. Biyokimyasal Prognostik Faktörler.....	5
1d. Ekokardiyografik Prognostik Faktörler.....	5-7
<b>2. NATRİÜRETİK PEPTİDLER</b> .....	7-9
2a. Tarihsel Bakış.....	7
2b. Natriüretik Peptid Ailesi.....	7
2c. Natriüretik Peptidlerin Fizyolojik Etkileri.....	8
2d. Natriüretik Peptidlerin Vücuttan Temizlenmesi.....	9
<b>3. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD</b> .....	10-14
3a. Brain Natriüretik Peptidin Sentezi Ve Sekresyonu.....	10-11
3b. Akut Koroner Sendromlarda Brain Natriüretik Peptid Ve Prognostik Önemi.....	11-13
3c. ST Segment Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsünde Brain Natriüretik Peptid Ve Prognostik Önemi.....	14

**4. SOL VENTRİKÜL MİYOKARDİYAL PERFORMANS İNDEKSİ.....14-15**

**III. MATERYAL ve METOT.....16-22**

1. Hasta Popülasyonu.....16
2. Hastaların Takibi.....16
3. Biyokimyasal Tetkikler.....17
4. N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptid Seviyelerinin Belirlenmesi.....18
5. Elektrokardiyografik Değerlendirme.....18
6. Ekokardiyografik Değerlendirme.....18-19
7. Miyokardiyal Performans İndeksinin Değerlendirilmesi.....19-20
8. İstatistiksel Yöntem.....20-21

**IV. BULGULAR.....22-31**

1. Hastaların Genel Özellikleri.....22-23
2. Konjestif Kalp Yetmezliği Gelişimi Ve Elektrokardiyografik Bulgular.....23-24
3. Konjestif Kalp Yetmezliği Gelişimi Ve Biyokimyasal Parametreler.....24-25
4. Konjestif Kalp Yetmezliği Gelişimi Ve Ekokardiyografik Bulgular.....25-28
5. Prognostik Faktörler Arası İlişkiler.....29-31

**V. TARTIŞMA.....32-35**

**VI. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....36-37**

VII. ÖZET.....	38-39
VIII. SUMMARY.....	40-41
IX. KAYNAKLAR.....	42-50



## I. GİRİŞ

Ülkemizdeki ölümlerin %32'si koroner arter hastalıkları (KAH)'ndan kaynaklanmaktadır (1). KAH'a bağlı ölümlerin çoğu akut miyokard infarktüsü (Mİ) ve sonrasında gelişmektedir. Akut Mİ geçiren hastaların %20'si hastaneye ulaşmadan önce ölürlür. Yatırılarak takip edilen hastalardaki mortalite oranı ise %5-15 arasında değişir. Taburcu sonrası yıllık mortalite %6-10 arasında değişir ve bunların yarısından fazlası akut Mİ sonrası kalp yetmezliği gelişen hastalarda ve ilk 3 ay içerisinde gelişir (2). Akut Mİ sonrası kötü prognozu bildiren ana kriterler; sol ventrikül (SV) kontraktıl fonksiyon bozukluğu ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişimi, iskemik semptomların erken oluşması ve malign ventriküler aritmilerdir. Akut Mİ'li hastalar için erken prognozu belirlemeye yönelik risk belirleme çalışmaları son yıllarda büyük önem kazanmıştır.

Akut Mİ sonrası risk belirlemede kullanılan bir çok klinik ve laboratuvar prognostik faktör (demografik, klinik ve fizik bulgularla ilgili, elektrokardiyografik, biyokimyasal, ekokardiyografik, hemodinamik, anjiyografik) vardır (3-5). Akut Mİ'li hastalarda bu değerlendirme genellikle hastaneye ilk başvuru, koroner yoğun bakım ve serviste geçen dönem ve taburcu sırasında olmak üzere 3 dönemde yapılmaktadır.

Brain natriüretik peptid (BNP) volüm yüklenmesi ve miyokardiyal basınç artışına sekonder olarak ventriküllerden salınan bir natriüretik peptiddir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla BNP'nin kalp yetmezliğinde tanı koydurucu ve prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (6,7). Aynı zamanda BNP, akut Mİ sonrası özellikle infarkt büyüklüğü, yeniden şekillenme ve SV disfonksiyonu ile ilişkili kötü prognostik bir belirteç olarak araştırılmaktadır (8).

Son yıllara kadar akut Mİ sonrası risk belirlemeye yönelik ekokardiyografik çalışmalar SV sistolik fonksiyonlarına odaklanmıştır. Akut Mİ'de sistolik fonksiyonlar kadar diyastolik fonksiyonların da bozulduğu bilinmektedir. **Bununla birlikte son çalışmalarda SV fonksiyonlarını global olarak (sistolik ve diyastolik) gösteren, 'Tei İndeksi' adıyla da**

bilinen 'Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI)'nin KKY'li hastalarda kardiyak disfonksiyon için duyarlı bir gösterge olduğu (9) ve SV disfonksiyonlu kalp yetmezliğinde, dilate kardiyomiyopati ve kardiyak amiloidoz gibi hastalıklarda faydalı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (10-13). Basit, pratik hesaplanan bir ekokardiyografik parametre olan MPI'nin son zamanlarda akut Mİ'li hastalarda prognostik önemi olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (14,15).

Bir çalışmada çeşitli kalp hastalıklarında MPI ile BNP'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Ancak mevcut literatürde akut Mİ sonrasında MPI ve BNP seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda N-terminal proBNP (NT-proBNP) seviyeleri ve MPI'nin akut ST segment elevasyonlu Mİ'li (STEMİ) hastalarda birbirleri ile ilişkilerini ve prognostik önemlerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık. Akut Mİ sonrasında prognostik öneme sahip çeşitli faktörlerin tespiti ve risk sınıflamasının yapılması ile daha agresif tedavi ve takip yaklaşımlarının gerektiği ve kötü sonuçlar için önlem alınabilecek hasta grupları belirlenebilmektedir. Yapılan araştırmanın bu amaca ışık tutacağına inanılmaktadır.

## II. GENEL BİLGİLER

### 1. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

#### 1a. Anamnez Ve Fizik Muayene İle Tespit Edilen Prognostik Faktörler

Acil serviste hasta ve hasta yakınlarından ayrıntılı bir anamnez alınması, dikkatli bir fizik muayene yapılması, elektrokardiyografi çekilmesi, biyokimyasal kardiyak belirteçlerin serum düzeylerinin belirlenmesi ile başvuru esnasında mortalite riski yüksek olan hastalar belirlenebilir.

3339 hastanın dahil edildiği TIMI II çalışmasında 6 haftalık mortaliteyi arttıran faktörler belirlenmiştir. Bu faktörler; başvuru esnasında tespit edilen sinüs taşikardisi, sistolik kan basıncının düşük olması, geçirilmiş Mİ öyküsünün olması, Mİ lokalizasyonu (anteriyor Mİ), atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi, kalp yetmezliği bulgularının olması, diyabetes mellitus (DM) varlığı hastanın 70 yaşın üzerinde ve kadın olmasıdır. Bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan bir hastada 6 haftalık mortalite %1.5 iken, iki risk faktörüne sahip olanlarda %7, üç risk faktörüne sahip olanlarda %13, dört ve daha fazla risk faktörüne sahip olanlarda %17 bulunmuştur (17).

GUSTO -1 çalışmasında ileri yaş (yaş>70), düşük sistolik kan basıncı (<100 mmHg), yüksek kalp hızı (>100/dk), Killip sınıfının IV olması, cinsiyetin kadın olması, geçirilmiş Mİ veya geçirilmiş aorta-koroner by-pass greft öyküsünün olması, DM ve anteriyor lokalizasyonlu Mİ varlığı ilk 24 saatteki mortalitenin bağımsız ön belirleyicileri olarak bulunmuştur. Bu faktörler içinde hipotansiyon ve sinüs taşikardisi mortalitenin en önemli iki ön belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (18).

Hipotansiyon (sistolik kan basıncının 100mmHg' nın altında olması), kalp hızının 100/dk' dan fazla olması, periferik hipoperfüzyon bulgularının olması, üçüncü kalp sesinin duyulması, juguler venöz dolgunluğun olması ve akciğerlerde staz rallerinin duyulması kalp

etmezliğinin bulguları olup hastane içi mortaliteyi arttırmaktadır. Pulmoner konjesyon ve periferel hipoperfúzyonun temel alınmasıyla yapılan Killip sınıflaması akut Mİ'de kötü sonuçların güçlü bir prediktörüdür.

Özetle, yapılan araştırmalar sonucu anamnez ve fizik muayene ile belirlenen prognostik faktörler; ileri yaş, kadın cinsiyet, DM varlığı, geçirilmiş Mİ öyküsü, preinfarktüs anjina (PIA) yokluğu, tekrarlayan anjina atakları, reinfarkt ve yeni Mİ, kalp yetmezliği gelişimi, KKY bulguları (S3, raller, juguler venöz dolgunluk vs.), hipotansiyon gelişmesi, yüksek kalp hızıdır.

### 1b. Elektrokardiyografik Prognostik Faktörler

Elektrokardiyogramda (EKG) tespit edilen infarktüs lokalizasyonu çok önemlidir. ST segment elevasyonu akut Mİ geçiren hastalar içinde akut anterior Mİ geçirenler, inferior Mİ ile kıyaslandığında, yaklaşık 2 kat daha fazla ölüm riski taşırlar (19). Anterior derivasyonlarda ve özellikle V4-V6 derivasyonlarında ST segment depresyonu olan veya birlikte sağ ventrikül Mİ tutulumu olan akut inferior Mİ'li hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda reinfarktüs ve KKY gelişimi riski daha yüksektir. Akut Mİ sırasında gelişen AF, intraventriküler iletim anormallikleri ve yüksek dereceli atrioventriküler bloklaş kötü prognozu gösterirler.

Trombolitik tedavinin yararı direkt olarak ST segment elevasyonunun görüldüğu elektrokardiyografik derivasyon sayısı ve ST segment elevasyonu toplamı ile ilişkili bulunmuştur (20). Trombolitik tedavi uygulandıktan hemen sonra mevcut ST segment elevasyonunun hızlı bir şekilde izoelektrik hatta inmesi (ST segment rezolúsyonu) iyi prognoz şaretidir. Bu başarılı reperfüzyonun indirekt bir göstergesidir.

Elektrokardiyografi ile belirlenen prognostik faktörler; AF gelişmesi, yeni gelişmiş intraventriküler iletim anormallikleri, yüksek dereceli atrioventriküler bloklaş, anterior infarktüs lokalizasyonu, inferior Mİ ile birlikte sağ ventrikül infarktüsü bulgularının olması, kompleks ventriküler ekstrasistoller, nonsustained ventriküler taşikardi (VT) ve sustained VT, uzamış QT intervali ve artmış QT dispersiyonu, ST elevasyonu derivasyon sayısı, ST elevasyonu toplam voltajı, ST rezolúsyonu, azalmış kalp hızı değişkenliği, anormal sinyal ortalamalı elektrokardiyogramdır.

### 1c. Biyokimyasal Prognostik Faktörler

Bazı araştırmacılar son yıllarda erken risk sınıflamasında miyokardiyal nekrozun serum enzimlerinin kullanılabilirliğini değerlendirmişlerdir. Kreatin kinaz (CK), kardiyak troponin I ve troponin T'nin pik serum değerlerinin infarktüs genişliği ve arter açıklığı ile korelasyon gösterdiği ve klinik sonuçlara ilişkin yararlı prognostik bilgiler sağladığı gösterilmiştir. GUSTO-II çalışmasının bir alt grubunda kardiyak troponin T testi pozitif olan hastaların hastane içi ve 30 günlük mortalitelerinin troponin T testi negatif olanlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21).

Artmış BNP ve NT-proBNP ve tip III prokollajen seviyeleri de Mİ sonrası kardiyovasküler mortalite için önemli bağımsız prognostik bilgiler sağlamaktadır (22). Mİ sonrası artmış serum C-reaktif protein (CRP) seviyesi infarktüs genişlemesinin bir prediktörü olarak gösterilmiştir. 1 yıllık kardiyak mortalitenin, sol ventrikülde anevrizma gelişiminin ve kardiyak rüptür riskinin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (23).

Serum kreatinin seviyesinin artmış olması Mİ sonrası olumsuz kardiyak sonuçların riskini arttırmaktadır. Baseline serum kreatinin seviyesindeki her 0.1 mg/dl'lik artış tüm nedenlere bağlı mortalitenin rölatif riskini %36 ve koroner arter hastalığına bağlı mortalitenin riskini %47 arttırmaktadır (24).

Özetle, yapılan araştırmalar sonucu biyokimyasal prognostik faktörler; kardiyak belirteç seviyeleri, plazma BNP seviyesi ve artmış serum kreatinin, CRP, aminoterminal propeptid tip III prokollojendir.

### 1d. Ekokardiyografik Prognostik Faktörler

Ekokardiyografinin akut Mİ sonrası ventrikül fonksiyonlarında meydana <sup>gelen</sup> gelişen değişiklikleri mükemmel bir şekilde belirlediği çok sayıda deneysel ve klinik çalışma ile gösterilmiştir. Koroner arterin tam olarak tıkanmasından hemen sonra ventrikülün duvar hareketlerinde ve/veya duvar kalınlaşmasında belirgin değişiklikler oluşmaktadır. Duvar hareketleri ile kıyaslandığı zaman duvar kalınlaşmasının değerlendirilmesi infarktüsün yararlılığını ve yaygınlığını değerlendirmede daha değerli bulunmuştur (25).

İnfarktüs genişliğini belirlemede duvar hareketlerinin kullanılmasının belirli sınıtlamaları vardır. İnfarktüse uğramamış noniskemik miyokard dokusu kendisine komşu

miyokard dokusundan etkilenebilmektedir (tethering effect). Bu sebepten dolayı özellikle infarktüslerin yaygınlığı olduklarından daha az tahmin edilmektedir. Ekokardiyografi ile tespit edilen duvar hareketlerindeki ve duvar kalınlaşmasındaki anormallikler transmural infarktüsler ile iyi korelasyon göstermektedir. Bunun yanında bazı çalışmalarda endokardiyal nontransmural infarktüsü olan hastalarda da şiddetli hipokineziler rapor edilmiştir. Akut Mİ'de miyokardiyal disfonksiyonunun değerlendirilmesinde ekokardiyografinin bu tür kısıtlamaları olmakla birlikte, SV fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi hastaların yönetiminde büyük bir öneme sahiptir (25).

Akut Mİ sonrası prognoz canlı miyokardın fonksiyonel durumu ve miyokardiyal kromozun boyutunu yansıtan SV sistolik disfonksiyonunun derecesi ile yakından ilişkilidir. SV sistolik fonksiyonunun en bilinen göstergesi EF'dir. Akut Mİ'li hastalarda akciğer hastalarında raller, üçüncü kalp sesinin duyulması ve hipotansiyon gibi SV yetmezliğinin klinik bulguları ve kardiyomegali, pulmoner ödem gibi SV yetmezliğinin radyografik bulguları EF ile birlikte Mİ sonrası hastaların risk değerlendirmesinde ek bilgiler sağlamaktadır (26). İlk kez akut Mİ geçiren ve trombolitik tedavi uygulanan 144 hastanın izlendiği bir çalışmada hastalar taburcu olmadan hemen önce ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve taburcu olduktan sonra 18 ay boyunca takip edilmişlerdir. Takip ettikleri süre boyunca reinfarktüs, KKY ve kardiyak ölüm gibi olumsuz kardiyak olayların değerlendirildiği hastalarda duvar hareket skor indexi (DHSİ)'nin ve SV endsistolik volüm (SVESV)'ün daha yüksek olduğu, EF'nin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hastaların klinik özellikleri, ekokardiyografi bulguları ve taburcu olduğu esnada yapılan efor testi sonuçlarına göre çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında DHSİ, Mİ sonrası olumsuz kardiyak olayların en güçlü prediktörü olarak saptanmıştır (27). Risk sınıflamasında yararlı bir gösterge olarak ve kolaylıkla hesaplanabilen EF mortalite ile ilişkili bulunmuştur (28-30). SVESV, Mİ sonrası kardiyak olayları öngörmede ek prognostik bilgiler sağlamaktadır (31,32).

Akut Mİ'de SV sistolik fonksiyon bozukluğuna hemen her zaman bölgesel ya da global diyastolik fonksiyon bozukluğu eşlik eder. Akut Mİ'de diyastolik fonksiyon bozukluğu SV sistolik fonksiyon bozukluğundan önce gelişir. İskemik veya infarktüse uğramış miyokard dokusunun SV kompliyansında azalmaya neden olarak SV diyastolik fonksiyonlarını bozmakta ve SV diyastol sonu basıncının artmasına neden olmaktadır. SV sistolik fonksiyon bozukluğu ve SV diyastolik fonksiyon bozukluğu da infarktüse uğramış miyokardiyum dokusunun yaygınlığı ile ilişkilidir. 799 akut Mİ'li hastayla 34 aylık takip sonrası yapılan bir çalışmada

yastolik fonksiyon parametrelerinden biri olan E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ)'nin 140 ms'nin altında olması akut Mİ sonrası tüm nedenlere bağlı ölümlerin bağımsız bir prediktörü bulunmuştur (14). Sistolik fonksiyonlara ek olarak, Mİ sonrası hastalarda restriktif EKG SV doluş paterninin olması kardiyak ölüm için güçlü ve bağımsız bir prediktördür (33).

Özetle; yapılan araştırmalar sonucu ekokardiyografi ile belirlenen prognostik parametreler; EF, DHSİ, SVESV, EDZ'dir.

## 2. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

### 2a. Tarihsel Bakış

Kalbin endokrin fonksiyona sahip olduğuna dair görüşler yaklaşık 50 yıl önce ortaya çıkmıştır. O zamanlarda kardiyak atriyumların dilatasyonu ile natriürezisin meydana geldiği gösterilmiştir (34). Aynı yıllarda elektron mikroskop ile endokrin hücrelerde bulunanlara benzeyen intraselüler granüller atriyal miyositlerde de gösterilmiştir (35). 1981 yılında De Bold ve arkadaşları atriyal miyositlerden elde edilen ekstraktları farelere enjekte etmişler ve farelerde hızlı bir natriürezis ve diürezis geliştiğini gözlemişlerdir (36). Tüm bu çalışmalar kalbin bir endokrin organ olabileceği fikrini desteklemiştir.

### 2b. Natriüretik Peptid Ailesi

Günümüzde 4 tip natriüretik peptid tanımlanmıştır. İlk olarak 1983 yılında Flynn ve arkadaşları 28 aminoasitten oluşan biyolojik olarak aktif olan atriyal natriüretik peptid (ANP)'i tanımladılar (37). ANP'nin kopyalanmasını sağlayan mRNA yaklaşık 1 kb boyutundadır ve 126 aminoasitten oluşan bir prohormonu (pro-ANP) kodlamaktadır. Bu prohormon 98 aminoasitten oluşan amino terminal bölüme ve 28 aminoasitten oluşan karboksi terminal bölüme ayrılır.

1988 yılında Sudoh ve arkadaşları BNP olarak adlandırılan, ANP'ye benzeyen bir natriüretik peptidi domuz beyninden elde etmişlerdir (38). BNP geni insanlarda kromozom 1 üzerinde yer almaktadır. Bu gen bir prohormon olan proBNP'yi kodlamaktadır. ProBNP 108 aminoasitten oluşmakta ve proteolitik bir enzim olan Furin tarafından 32 aminoasitten oluşan BNP ve 76 aminoasitten oluşan NT-proBNP'ye dönüşmektedir.

1990 yılında domuz beyninden ailenin üçüncü üyesi izole edilmiş ve C tip natriüretik peptid (CNP) olarak adlandırılmıştır. CNP, ANP ve BNP' den farklı olarak kardiyak dokuda hemen hemen hiç bulunmaz. Primer olarak vasküler dokularda ve santral sinir sisteminde bulunmektedir.

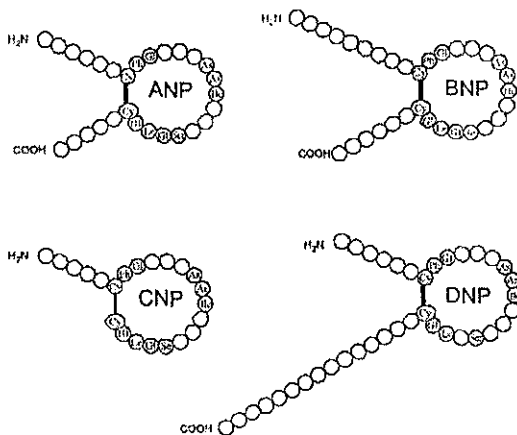
Son olarak 1992 yılında Yeşil Mamba Yılanı zehrinden yapısal olarak diğer 3 insan natriüretik peptidine benzeyen dendroaspis natriüretik peptid (DNP) izole edilmiştir.

## 2c. Natriüretik Peptidlerin Fizyolojik Etkileri

ANP ve BNP böbrekler üzerine olan etkilerini primer olarak glomerüller ve toplayıcı kanallarda gösterirler. Glomerüller içinde afferent arteriyollerde vazodilatasyona, efferent arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olarak glomerül filtrasyon hızını artırırlar. Toplayıcı kanallarda sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ederek natriürezis ve diürezise neden olurlar.

Natriüretik peptidler damar düz kasını gevşetirler. Bunun sonucunda hem arteryal hem de venöz dilatasyona yol açarak kan basıncının ve ventriküler önyükün azalmasına neden olurlar. ANP ve BNP önemli derecede santral ve periferel sempatoinhibitör etkilere sahiptirler. Bu hormonlar aynı zamanda renin-anjiotensin-aldosteron sistemini de inhibe ederler. BNP direkt olarak miyokardiyumu gevşetici özelliğe sahiptir. Vasküler dokularda ise antifibrotik ve antiproliferatif etki gösterir. ANP ve BNP'ye zıt olarak CNP dolaşımda fonksiyon göstermez. CNP vazodilatör ve vasküler hücre proliferasyonu inhibitörü olarak vasküler dokularda ve santral sinir sisteminde etki gösterir.

Şekil 1: Natriüretik Peptidlerin Yapısı





## 2d. Natriüretik Peptidlerin Vücuttan Temizlenmesi

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonunu belirleyen ana düzenleyici bu peptidlerin sentez ve salgılanma hızı olmakla birlikte, bu peptidlerin dolaşımdan uzaklaştırılması da plazma konsantrasyonunu belirlemede önem arz etmektedir. Natriüretik peptidlerin dolaşımdan temizlenmesi 2 ana yol ile olmaktadır. Birinci yol Nötral Endopeptidaz (NEP) olarak adlandırılan bir enzim tarafından yıkılması, ikinci yol ise Natriüretik Peptid Reseptör C (NPR-C) üzerinden endositoz ile hücre içine alınıp lizozomal yıkıma uğramasıdır.

Natriüretik peptidler hücre yüzeyinde bulunan 3 farklı natriüretik peptid reseptörüne bağlanırlar. Bu reseptörler NPR-A, NPR-B, NPR-C olarak adlandırılırlar. NPR-A ve NPR-B natriüretik peptidlerin biyolojik aktivitelerini göstermelerine aracılık ederken, NPR-C klirens reseptörü olarak işlev görmektedir. Tüm reseptörler natriüretik peptidlerin bağlanabilmesi için tek bir transmembran ve hücre dışı bölgeye sahiptir.

NPR-A ve NPR-B yapısal olarak birbirlerine benzemektedir. NPR-A en fazla geniş kan damarlarında yer alırken, NPR-B ise özellikle hipofiz bezinde olmak üzere en fazla beyinde yer almaktadır. Bunun yanında her iki reseptör de adrenal bezde ve böbrekte bulunmaktadır (39).

ANP ve BNP bu reseptörler içinde özellikle NPR-A'yı tercih etmektedir. BNP'nin NPR-A'ya olan afinitesi ANP'den daha düşüktür. Bununla birlikte her iki peptidin NPR-B'ye olan afinitesi düşüktür. CNP ise NPR-A üzerinden etki etmemektedir. Fakat NPR-B'yi selektif olarak aktive etmektedir. ANP, BNP ve CNP NPR-A ve NPR-B'ye bağlanarak hücre içine alınmakta ve biyolojik aktivitelerini c-GMP üzerinden göstermektedir.

Farelerde yapılan çalışmalarda NPR-C'nin ANP, BNP ve CNP'nin dolaşımdan temizlenmesine aracılık eden bir klirens reseptörü olduğu gösterilmiştir. ANP en fazla oranda, BNP en düşük oranda olmak üzere her üç natriüretik peptid de NPR-C'ye bağlanarak endositoz yoluyla hücre içine alınmakta ve lizozomal yıkıma uğramaktadır. Daha sonra NPR-C hücre yüzeyindeki yerini tekrar almaktadır. NPR-C vasküler endotelyumda, düz kas hücrelerinde, kalpte, adrenal bezde ve böbrekte bulunmaktadır. NEP endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak miyozitler ve fibroblastlar üzerinde yaygın olarak dağılan ve özellikle böbreğin proksimal tübülüslerinde yoğunlaşmış olan bir çinko metallopeptidazdır (40). NEP natriüretik peptidleri bölerek halka yapılarını açmakta ve peptidleri inaktif hale getirmektedir.

### 3. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD

#### 3a. Brain Natriüretik Peptidin Sentezi Ve Sekresyonu

Dolaşımda bulunan BNP'nin ana kaynağı kardiyak miyozit hücreleridir. Son zamanlarda kardiyak fibroblastların da BNP ürettiği gösterilmiştir. Fakat fibroblastların ürettiği BNP'nin plazma BNP konsantrasyonuna olan katkısı tam olarak bilinmemektedir.

Hücresele seviyede BNP'nin ventriküllerden salınmasını kontrol eden temel uyarıcı, kardiyak duvar gerilimidir. Artmış kardiyak duvar gerilimi direkt olarak BNP sentez ve salgılanmasını arttırdığı gibi endotelin-1, nitrik oksit ve anjiotensin II gibi lokal parakrin faktörler üzerinden de etki göstermektedir. Miyozit hücrelerinin gerilmesinin dışında başkardi, tiroid hormonları ve glukokortikoidler de kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak BNP-mRNA indüksiyonu artırarak BNP sentez ve salınmasına katkıda bulunmaktadır. BNP'nin salınması hem volüm hem de basınç yüklenmesi ile modüle edilmektedir. Yapılan çalışmalarda SV boyutları, diyastol sonu basıncı ve plazma BNP konsantrasyonu arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (41,42).

Kardiyak basınç veya volüm yüklenmesinden günler sonra yavaş bir şekilde ANP gen indüksiyonu gelişirken, BNP gen indüksiyonu kardiyak basınç ve volüm yüklenmesinden saatler sonra hızlı bir şekilde gelişmektedir. ANP geninin yavaş bir şekilde indüksiyona uğraması ANP'nin atriyal granüllerde depolanmasına ve bu granüllerden periyodik olarak salınmasına neden olurken, BNP-mRNA'nın yüksek turnover göstermesinden dolayı BNP depolanmaz, patlamalar halinde salgılanır (43). Ayrıca, BNP esas olarak ventriküllerden salındığından ventriküler disfonksiyonun ANP'den daha direkt bir markıdır.

Normal bireylerde her iki peptid de kalpten devamlı olarak salgılanmaktadır. BNP ve NT-proBNP sağlıklı bireylerin plazmalarında pikomolar düzeyde tespit edilebilmektedir. BNP proBNP denen bir prohormon olarak sentezlenir. ProBNP kardiyak miyozitler ve miyokardiyal gerilim gibi bir uyarı ile stimüle olduğunda bir proteazla NT-proBNP'ye ve biyolojik aktif hormon BNP'ye ayrılır. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü 60-120 dakika iken BNP'nin sadece 20 dakikadır. SV fonksiyonunun bozulduğu hastalarda NT-proBNP'nin plazma konsantrasyonu BNP ile kıyaslandığında 2-10 kat daha fazla artmaktadır. NT-proBNP kan örneklerinde çok stabildir ve hemen hemen hiç diurnal varyasyon göstermez.

gzersizlerden sonra BNP seviyeleri normal ve hasta kişilerde yükselmesine rağmen, NT-proBNP pozisyon ve fiziksel aktivitelerden etkilenmez (44).

### 3b. Akut Koroner Sendromlarda Brain Natriüretik Peptid ve Prognostik Önemi

Akut Mİ tedavisinde reperfüzyon stratejileri temel olmakla birlikte, uygulamadaki gecikmeler sonucunda belirli düzeylerde miyozit kaybı gelişmektedir. Özellikle KKY olmak üzere, bozulmuş miyokardiyal kontraktilite sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar iskeminin üresine ve infarktüsün yaygınlığına bağlıdır. Sistemik hemodinamik fonksiyonu düzenleyen nörohormonal aksın kademeli olarak aktivasyonu Mİ sonrası kalp yetmezliği gelişimine neden olan kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkilidir. Kalp yetmezliğindeki nörohormonal aksın önemli komponentleri olan ANP ve BNP son yıllarda çok büyük ilgi görmektedir. Bu peptidlerin Mİ'de sentezlenen ve salınan miktarları direkt olarak infarktüsün boyutu ile ilişkilidir.

Hem BNP hem de NT-proBNP konsantrasyonlarının akut Mİ sonrası yükseldiği gösterilmiştir. Morita ve arkadaşları akut Mİ ile başvuran 50 hastanın BNP seviyelerini ölçmüşler ve kontrol grubu ile kıyasladıklarında akut Mİ'li hastalarda başvuru esnasında BNP seviyesinin yükseldiğini göstermişlerdir (45). Daha az yaygın Mİ geçiren hastalarda BNP zamanla azalmaktadır. İnfarktüs alanı geniş olan Mİ'lerde (anteriyor Mİ) BNP salınması bifazik patern göstermektedir. Başvuru esnasında çok yüksek olan BNP seviyeleri azalmakta 5. gün ise ikinci pik değerine ulaşmaktadır (46).

Kalp yetmezliğinde BNP ölçümünün değerini gösteren çok sayıda veri olmasına rağmen, akut koroner sendromlarda (AKS) BNP'nin prognostik önemine dair kanıtlar son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Miyozit nekrozunun gözlenmediği unstabil anjina pektoristen (UAP), geri dönüşümsüz miyozit harabiyetinin gözlendiği akut Mİ'ye kadar değişik bir spektrum gösterebilen AKS sonucu oluşan miyokardiyal iskemi bölgesel miyokardiyal disfonksiyona ve duvar geriliminin artmasına yol açmaktadır. Artmış duvar gerilimine cevaben AKS'da BNP düzeyleri yükselmektedir.

Akut Mİ'lü hastalarda gelişen yaygın nekroz sonucu kardiyak performans olumsuz etkilenmekte, ventriküler yeniden şekillenme progresif SV dilatasyonuna ve disfonksiyonuna yol açmakta ve bu hastalarda SV yetmezliğinin semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Kardiyak miyozitlerde geri dönüşümsüz hasar meydana geldiği zaman CK-MB ve kardiyak

oponinler gibi Mİ'nin geleneksel biyomarkırlarının serum seviyeleri yükselmektedir. Buna ek olarak BNP iskemik olmayan sağlam hücrelerden salınmaktadır.

UAP kısa süreli, sık ve tekrarlayıcı trombotik koroner oklüzyon ile karakterize olan bir AKS' dir. Miyokardiyal iskemiye neden olan faktörler akut Mİ'dekine benzer olmakla birlikte, iskeminin şiddeti ve süresi geri dönüşümsüz yaygın harabiyete yol açacak düzeyde değildir.

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları ve SV disfonksiyonu bulunmayan UAP'li hastalarda BNP ve NT-proBNP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. UAP'lı hastalarda peptid metabolizmasının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte iskemi esnasında artan bölgesel duvar gerilimine bağlanmaktadır.

AKS'de BNP'nin miyokardiyal iskeminin bir göstergesi olabileceği ve diğer biyomarkırlar ile birlikte risk sınıflamasında ve prognozu değerlendirmede kullanılabileceği bildirilmiştir. BNP ve NT-proBNP'nin UAP'lı ve ST segment elevasyonsuz Mİ'li (NSTEMİ) hastalarda önemli prognostik bilgiler sağladığını gösteren klinik çalışmalar Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Kararsız anjina ve nonST elevasyonlu miyokard infarktüsü risk sınıflamasında kullanılmayan Natriüretik Peptid çalışmaları**

Yazar	Yıl	Çalışma	Sayı	Marker	Takip	Bulgular
de Lemos ve ark.	2001	OPUS - TIMI 16	1698	BNP (Biosite)	10 ay	BNP'si en yüksek grupta mortalitenin rölatif riski NSTEMİ için 12.5, UAP için 7.9 bulundu
Remberg ve ark.	2002	Gözlemsel	755	NTproBNP (Roche)	4 yıl	BNP'si en yüksek grupta mortalitenin rölatif riski 26.6 bulundu.
Domland ve ark.	2002	Gözlemsel	405	NTproBNP (RIA)	52 ay	BNP'si ortalamadan üstünde olan grupta mortalitenin rölatif riski NSTEMİ için 5.6, UAP için 3 bulundu.
Domland ve ark.	2002	TIMI 11B	681	NTproBNP (RIA)	1.5 ay	Ölen hastalar baseline BNP seviyeleri hayatta kalanlardan daha yüksekti (299 pmol/l' ye karşın 138pmol/l).
Remberg ve ark.	2003	FRISC II	755	NTproBNP (Roche)	2 yıl	BNP'si en yüksek grupta mortalitenin rölatif riski invaziv grup için 4.1, konservatif grup için 3.5 bulundu.
Morrow ve ark.	2003	TACTICS	1676	BNP (Biosite)	6 ay	BNP'si 80pg/ml olan hastalarda 7. gün ve 6. aydaki ölüm riski yüksek bulundu.
James ve ark.	2003	GUSTO IV	6809	NTproBNP (Roche)	1 yıl	BNP'si en yüksek grupta mortalitenin rölatif riski 10.6

### 3c. ST Segment Elevasyonu Akut Miyokard İnfarktüsünde Brain Natriüretik Peptid Ve Prognostik Önemi

AKS'li hastaların yaklaşık % 15'inde koroner arterin tam oklüzyonu söz konusudur ve bu hastalarda miyokardiyal harabiyetin yaygın ve transmural olduğu STEMI gelişmektedir. Hem BNP hem de NT-proBNP konsantrasyonlarının akut Mİ sonrası yükseldiği gösterilmiştir (46). Akut Mİ'nin erken fazında olan hastalarda plazma BNP seviyesi akut Mİ semptomlarının başlamasından sonraki ilk saatlerde normal seviyenin 100 katından daha fazla olacak şekilde yükselmektedir (45,47).

Hama ve arkadaşları tarafından farelerde invivo koroner arter ligasyonu ile oluşturulan deneysel akut Mİ modelinde ventriküler ve plazma BNP peptidi ile ventriküler BNP-mRNA seviyeleri belirlenmiştir. SV içindeki BNP konsantrasyonu akut Mİ'nin ilk 12 saatinde 2 kat, 24. gününde 5 kat artarken, ANP konsantrasyonu ilk gün içinde değişmeden kalmıştır. BNP plazma konsantrasyonu infarktüs alanlarında, infarktüs dışı alanlarda ve sağ ventrikülde yükselmiştir (48). Değişmeden kalan ANP gen ekspresyonu ile kıyaslandığında, BNP gen ekspresyonu akut Mİ'nin ilk saatlerinde 3 kat kadar artmıştır.

Hirayama ve arkadaşları akut STEMI'den 1 ay sonra SV dilatasyonu olan ve olmayan hastalar arasında BNP seviyelerinde anlamlı farklılıklar tespit etmişlerdir (49). Akut ST <sup>STEMI</sup> elevasyonu Mİ'lü hastaların da yer aldığı toplam 666 hastanın değerlendirildiği yeni bir çalışmada 3 yıllık takip sonucunda NT-proBNP'nin EF ile birlikte Mİ sonrası kötü sonuçların öngörüsü, kalp yetmezliği, yeni Mİ gibi bağımsız prediktörü olduğu tespit edilmiştir (50). Yine akut ST elevasyonu Mİ'lü hastaların da yer aldığı toplam 2525 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada 10 aylık takip sonucunda BNP'nin Mİ sonrası kötü sonuçların bağımsız prediktörü olduğu bulunmuştur (51).

## 2. SOL VENTRİKÜL MİYOKARDİYAL PERFORMANS İNDEKSİ

Akut Mİ'li hastaların risk stratifikasyonunda sistolik zaman aralıklarının kullanımı yeterli değildir. 20 yıl kadar önce Mancini izovolumik indeksi önermiştir. İzovolumik indeks, ejetasyon zamanı (EZ), izovolumik relaksasyon zamanı (İVRZ) ve preejektasyon zamanı kombinasyonu ile SV fonksiyonunu yansıtan bir indekstir. Muhtemelen uygulama

orluğundan dolayı kullanımını kısıtlıdır ve hiç bir zaman akut Mİ sonrası risk sınıflamasında kullanılabilecek bir yöntem olarak önerilmemiştir.

1995 yılında Tei ve arkadaşları standart Doppler kayıtlarından kolaylıkla hesaplanabilen yeni bir indeks tanımlamışlardır. Daha sonra indeksin restriktif ve dilate kardiyomyopati ve kardiyak amiloidoziste prognostik bir değere sahip olduğu gösterilmiştir. İsovolumik kontraksiyon ve relaksasyon zamanının toplanarak EZ'na bölünmesi ile hesaplanan MPI konvansiyonel Doppler ölçümleriyle kıyaslandığı zaman baştan, kalp hızından ve ön yükten daha az etkilenmekte ve gözlemciler arası değişkenliği daha az olmaktadır.

MPI'nin KKY'li hastalarda kardiyak disfonksiyon için duyarlı bir gösterge olduğu (9) ve SV disfonksiyonlu kalp yetmezliğinde, dilate kardiyomyopati ve kardiyak amiloidoz gibi hastalıklarda faydalı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (10-13).

Szymanski ve arkadaşları akut Mİ'li 90 hastayı ortalama 16 ay kardiyak ölüm ve nonfatal Mİ yönüyle takip ettiklerinde LVESV ve EDZ ile birlikte  $>0.55$  MPI'nin kardiyak olayların bağımsız prediktörü olarak bulmuşlardır (15). Akut Mİ sonrası 799 hastanın 34 aylık takibini içeren yeni bir çalışmada prognozu belirlemede sistolik, diyastolik fonksiyonlar, MPI ayrı ayrı değerlendirilmiş ve sadece mitral deselerasyon zamanı ve MPI'nin önemli ve bağımsız prognostik faktör oldukları bulunmuştur (14).

### III. MATERYAL VE METOT

#### 1. Hasta Popülasyonu

Mayıs 2003 – Mayıs 2004 tarihleri arasında çeşitli lokalizasyonlarda STEMİ tanısı ile atanan 104 hasta çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki 3 kriterden 2'sine sahip olan hastalar STEMİ olarak değerlendirildi.

- 30 dakikadan daha uzun süren tipik iskemik göğüs ağrısının varlığı,
- Birbirini takip eden 2 derivasyonda inferiyor Mİ için 0.1 mV, anterior Mİ için 0.2 mV ST segment elevasyonunun varlığı,
- Total CK enziminin ve onun MB izoenziminin üst sınırın en az 2 katı kadar yükselmesi.

KKY, geçirilmiş Mİ, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği öyküsü, önemli derecede valvuler kalp hastalığı olan ve ekokardiyografik görüntü kalitesi düşük olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

#### 2. Hastaların Takibi

Yukarıda belirtilen tanımlamaya uygun STEMİ tanısı konularak koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) hastalardan endikasyonu olanlara trombolitik tedavi uygulandı ve antiiskemik tedavi verildi. Trombolitik tedaviye uygun olmayan hastalara ise geleneksel antiiskemik tedavi verildi.

KYBÜ'ne yatırılan tüm hastaların trombolitik tedavi öncesinde, trombolitik tedavinin 90. dakikasında (trombolitik tedavinin etkinliğini değerlendirmek için), iskemik göğüs ağrısının tekrarladığı zamanlarda ve gelişebilecek Mİ ekspansiyonunu, ileti defektlerini ve ritm problemlerini tespit edebilmek ve diğer prognostik elektrokardiyografik faktörleri belirleyebilmek amacıyla günlük elektrokardiyografileri çekildi. Gelişebilecek ritm ve iletim anormalliklerini tespit edebilmek amacıyla hastalar sürekli olarak monitörize edildi.



Tüm hastalar yattıkları dönem boyunca klinik olarak yakından takip edilip göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı gibi semptomlar yönüyle düzenli olarak sorgulandılar. KKY ve akut MI'nin mekanik komplikasyonlarının gelişimi açısından hastalar günlük olarak muayene edildiler. Killip sınıflamasına göre  $\geq 2$  sınıfına (Sınıf 2: S3 ya da akciğerlerde ral varlığı, Sınıf 3: akut akciğer ödemi varlığı, Sınıf 3: kardiyojenik şok varlığı) sahip olan hastalar kalp yetmezliği tanısı aldılar.

Hastalar 30 gün takip edildiler. Taburcu olduktan sonraki günlerde haftalık telefon görüşmeleri ile kalp yetmezliği semptomları başta olmak üzere anjina ve kardiyak ölüm açısından takip edildiler, gerekli görüldüğünde kliniğimize çağrıldılar. Hastaların 30.gün sonunda kardiyoloji polikliniğinde kontrolleri yapıldı. Hastane ve hastane dışı takip sonunda KKY gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. KKY gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında 1. ve 6. günde elde edilen NT-proBNP seviyeleri ve MPI başta olmak üzere genel özellikler, elektrokardiyografik bulgular, biyokimyasal parametreler ve ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldı. KKY gelişen ve gelişmeyenler arasında NT-proBNP seviyeleri, MPI ve diğer ekokardiyografik parametrelerin 1. ve 6.gün arasındaki seyri ve değişimleri karşılaştırıldı. Bu iki parametrenin birbirleri ve hastalarımızla ilgili diğer klasik prognostik faktörlerle ilişkileri incelendi. Özetle; çalışmamızda NT-proBNP ve MPI'nin akut STEMI'li hastalarda birbirleri ile ilişkileri, KKY gelişimi üzerinden prognostik önemleri incelendi ve karşılaştırıldı.

### 3. Biyokimyasal Tetkikler

Acile başvuru sırasında rutin biyokimyasal tetkikler, lipid profili, total kan sayımı ve kardiyak belirteçler çalışıldı. Bazal kardiyak belirteç düzeyleri belirlendikten sonra pik CK ve CK-MB düzeylerini belirlemek amacıyla düzenli aralıklarla (acile başvuru sırasında, ilk 24 saat içinde 6 saatte bir, daha sonra 24 saatte bir kez) venöz kan örnekleri alındı. CK-MB seviyeleri Roche Diagnostic kitleri ile Hitachi 917 otoanalizör kullanılarak ölçüldü. Hastaların 1.günde alınan serum CRP düzeyleri immunonefelometrik yöntemle (Dade-Behring) belirlendi. 1. ve 6.günlerde NT-proBNP düzeylerinin tespiti için venöz kan örnekleri alındı. Trombolitik tedavi uygulanabilecek hastalarda CRP ve NT-proBNP için 1.gün kan alımları trombolitik tedavi uygulamasından sonra yapıldı.

#### 4. N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptid Düzeylerinin Belirlenmesi

Akut Mİ'nin 1. ve 6. gününde NT-proBNP düzeylerini belirlemek üzere EDTA'lı tüplere 2 cc venöz kan örneği alındı. Pıhtılaşması için oda ısısında yaklaşık 20 dakika bekletilen kanlar 3000/dk devirde santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar çalışma sonunda çalışılmak üzere -80 ° C'de saklandılar.

Çalışma sonunda kan örneklerinin tamamlanmasından sonra -80 ° C' de saklanan donmuş plazmalar erimeleri için 24 saat boyunca + 4 °C'de ve bir kaç saat süreyle oda sıcaklığında bekletildiler. NT-proBNP seviyesi Elecsys proBNP kiti (Cat No. 3121666, Roche Diagnostic, Mannheim Germany) kullanılarak elektrokemiluminesan immunoassay yöntemiyle belirlendi.

#### 5. Elektrokardiyografik Değerlendirme

Hastaların başvuru esnasında çekilen ilk EKG'lerinde STEMİ'nin lokalizasyonu belirlendi ve hastalar EKG bulgularına göre anterior Mİ ve nonanterior Mİ'li olarak tanımlandılar.

Başvuru esnasında çekilen EKG'de ST segment elevasyonunun gözleendiği derivasyon sayısı belirlendi. Elevasyonların olduğu derivasyonlarda ST segment elevasyonlarının toplamı ile belirlenen STE toplam voltajı (SumST1), trombolitik uygulanan hastalarda tedavinin 90. dakikasında çekilen EKG'deki ST elevasyonlarının toplam voltajı (SumST2) ve ardından  $[(\text{SumST1} - \text{SumST2}) / \text{SumST1}] \times 100$  formülü ile ST segment rezolüsyonu yüzdesi hesaplandı.

Ayrıca takip edildikleri dönem boyunca çekilen EKG'lerde ventriküler ve supraventriküler aritmi varlığı, intraventriküler iletim anormalliklerinin ve atriyoventriküler blokların varlığı araştırıldı.

#### 6. Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalar yatışlarının 1. ve 6. gününde iki boyutlu ve pulsed wave Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ayrıca klinik ve fizik muayene bulguları akut Mİ'nin mekanik komplikasyonlarını düşündüren hastalara hemen ekokardiyografik tetkik yapıldı.

Akut Mİ'nin 24. saatinde yapılan ekokardiyografik tetkik koroner yoğun bakım ünitesinde SONOS 2500 Hewlett Packard ekokardiyografi, 6.günde yapılan ekokardiyografik tetkik ekokardiyografi laboratuvarında SONOS 5500 Hewlett Packard ekokardiyografi cihazı ile 2.5 MHz transducerler kullanılarak yapıldı.

Ekokardiyografik tetkikler hastalar elektrokardiyografik monitörizasyonu takiben sol lateral pozisyonda yatarken yapıldı. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk ve apikal uzun aks kesitlerde M-Mod yöntemi, iki boyutlu inceleme, pulsed wave Doppler inceleme ve renkli akım görüntüleme kullanılarak ekokardiyografik incelemeler tamamlandı.

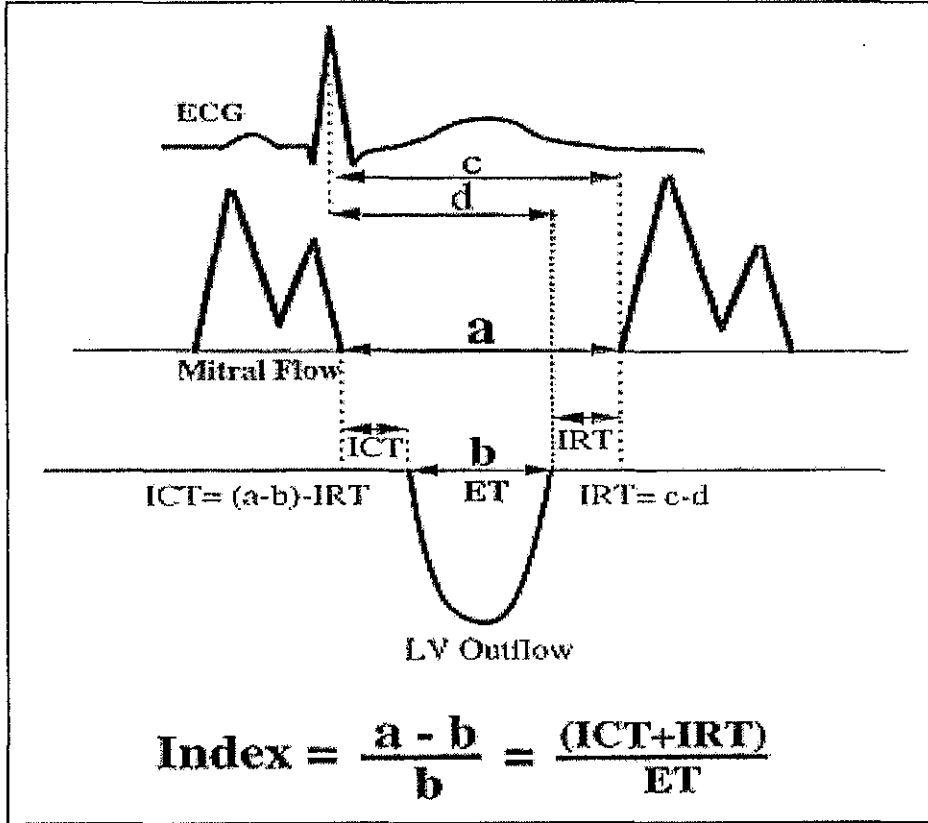
Parasternal uzun aks kesitte M-Mod yöntemi veya iki boyutlu görüntü kullanılarak SV sistol sonu çapı (SVESD) ve diyastol sonu çapı (SVEDD) hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntüde pulsed wave Doppler ile mitral erken diyastolik akım hızı (E), mitral geç diyastolik akım hızı (A), EDZ ölçüldü. Apikal dört boşluk veya apikal uzun aks görüntüde sample volüm mitral anteriyor leaflet ve SV çıkış yolu üzerinde bir noktaya konularak pulsed wave Doppler yöntemi ile İVRZ ve izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ) hesaplandı. Apikal dört boşluk veya apikal uzun aks görüntüde sample volüm aort kapak uçlarının yaklaşık 1 cm altına konularak pulsed wave Doppler yöntemi ile EZ ölçüldü. E/A oranı hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntüde SV sistol sonu ve diyastol sonu volümleri ölçüldü. Modifiye Simpson yöntemi ile EF'si değerlendirildi. Renkli akım görüntüleme ile kapaklarda yetmezlik araştırıldı. Yetmezlik varsa derecelendirilmesi yapıldı.

Parasternal uzun aks, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntüleri kullanılarak duvar hareketleri değerlendirildi. Bunun için SV 16 segmente bölündü. Her bir segmente kasılma durumlarına göre 1 ile 5 arasında bir puan verildi (1 normokinetik, 2 hipokinetik, 3 akinetik, 4 diskinetik, 5 anevrizma formasyonu). Toplam puan hesaplanarak 16'ya bölündü ve DSHİ hesaplandı.

## 7. Miyokardiyal Performans İndexinin değerlendirilmesi

MPI ekokardiyografik incelemede, İVKZ ve İVRZ toplamının EZ'ye bölünmesi ile elde edilir. MPI'yi hesaplamak için: Apikal dört boşluk görüntüde pulsed wave Doppler ile mitral kapak uçlarından alınan diyastolik mitral akım paternleri kaydedildi. Bir mitral akım paterninin bitip diğer mitral akım paterninin başladığı an arasında geçen süre (A) hesaplandı.

apikal dört boşluk veya apikal uzun aks görüntüde pulsed wave Doppler ile aort kapaklarının yaklaşık 1 cm altında alınan akım paterninin süresi (B) belirlendi. MPI  $(A-B) / B$  formülü kullanılarak hesaplandı (12).



Şekil 2: MPI' nin hesaplanması

## 7. İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm 2$  standart sapma (SD) olarak verildi. Her iki gruptaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Her iki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Unpaired t testi ve Mann-Whitney testi kullanıldı. Değişkenlerin 1. ve 6. günler arasındaki değişimleri Paired t testi ve Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Chi-square testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile incelendi. KHKY ve ölüm gelişiminin prognostik faktörlerle ilişkisi lojistik regresyon analizi ile

eğerlendirildi. Regresyon analizi için yaş, DM, anterior MI varlığı, trombolitik tedavi, CRP, CK-MB seviyeleri ve hastalarda KKY gelişimi ilk günden itibaren izlenebildiği için 1. gün NT-proBNP, 1. gün MPI, 1. gün EF, 1. gün EDZ değerlendirildi.  $P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## IV. BULGULAR

Mayıs 2003 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında STEMİ tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 17'si kadın (%16), 87'si erkek (%84), yaş ortalamaları  $58.9 \pm 10.8$  olan 104 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 15'inde (%14) DM, 44'ünde (%42) hipertansiyon (HT), 19'unda (%18) hiperlipidemi, 18'inde (%17) obezite, 27'sinde (%26) KAH aile öyküsü mevcut olup, 61'i (%59) sigara içicisi idi. Hastaların 55'inde (%53) anterior lokalizasyonlu Mİ tespit edildi. 104 hastanın 60'ına (%58) trombolitik tedavi [t-PA (%32), streptokinaz (%68)] uygulandı.

### 1. Hastaların Genel Özellikleri

30 günlük takip boyunca 104 hastanın 28'inde (% 27) KKY gelişti. KKY gelişen ve gelişmeyen hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. KKY gelişen hastaların yaş ortalaması ( $64.5 \pm 8.9$ 'a  $56.8 \pm 10.7$ ,  $p=0.001$ ) ve HT oranı (%61'e %35,  $p=0.03$ ) daha yüksekti. Anterior Mİ oranı daha sıktı (%86'ya %41  $p= 0.0001$ ). Preinfarktüs anjina varlığı daha düşük idi (%18,  $p=0.005$ ). Trombolitik ilaç uygulanma oranı daha düşük idi (%36'ya %66,  $p=0.01$ ). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımı açısından her 2 grup arasında anlamlı fark yok iken, beta blokör kullanım oranı KKY gelişen grupta daha düşük idi (%32' ye % 76,  $p=0.0001$ ).

Takip dönemi boyunca hastaların 14'ü (%13) kaybedildi. Ölen hastaların tamamı KKY gelişen hasta grubundalardı. Ölen hastaların 10'u hastanede ilk 10 gün içinde, 4'ü ise taburcu olduktan sonra kaybedildiler. KKY gelişen hastaların %11'inde Mİ sonrası anjina, %14'ünde perikardit, %36'sında SV içi trombüs gelişti.

**Tablo 1: Hastaların Genel Özellikleri**

	KKY Gelişenler (n=28)	KKY Gelişmeyenler (n=76)	p
Yaş(yıl)	64.5±8.9	56.8±10.7	0.001
Kadın(%)	21	14	AD
Erkek(%)	79	85	AD
Obezite(%)	7	21	AD
Siğara (%)	57	59	AD
HT (%)	61	35	0.03
DM(%)	21	12	AD
Hiperlipidemi(%)	18	18	AD
Aile Öyküsü(%)	25	26	AD
Başvuru saati	6.5±5.2	5.5±4.0	AD
Preinfarktüs anjina(%)	18	51	0.005
Anteriyor Mİ (%)	86	41	0.0001
Trombolitik tedavi(%)	36	66	0.01
Uygulama saati	3.4±1.2	3.6±1.5	AD
Streptokinaz(%)	60	70	AD
t-PA(%)	40	30	AD
Beta blokör (%)	32	76	0.0001
ACE inhibitörü (%)	64	75	AD

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, Mİ: Miyokard infarktüsü, t-PA: Tissue plasminogen activator, ACE: Angiotensin Converting Enzyme, AD: Anlamalı değil

## 2. Konjestif Kalp Yetmezliği Gelişimi ve Elektrokardiyografik Bulgular

Gruplar arasındaki elektrokardiyografik prognostik faktörlerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. KKY gelişen hastalar KKY gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında yatış sırasında tespit edilen dakikadaki kalp hızı daha yüksek idi ( $91\pm 24$ 'e  $70\pm 15$ ,  $p=0.0001$ ). ST segment elevasyonunun gözlemlendiği derivasyon sayısı, ST segment elevasyonunun toplam

voltajı anlamlı olarak daha yüksek idi ( $6.1 \pm 1.6$ 'ya  $4.1 \pm 1.6$ ,  $p=0.0001$  ve  $16.9 \pm 6.9$  mv'a  $9.4 \pm 6.9$  mv  $p=0.0001$ ). ST segment rezolüsyonu KKY gelişmeyen grupta daha belirgindi (%59.6 $\pm$ 30.4'e %34.2 $\pm$ 29.1,  $p=0.03$ ).

Takipler dönemi boyunca 28 hastada AF, 6 hastada 2. derece veya üzerinde triyoventriküler blok ve 7 hastada sekonder ventriküler fibrilasyon gelişti. KKY gelişen ve gelişmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında atrioventriküler blok gelişimi açısından anlamlı bir fark yoktu (%3.6' ya karşın %6.6,  $p=0.5$ ). Sustained VT gelişimi (%21.4,  $p=0.01$ ) ve primer ventriküler fibrilasyon gelişimi (%25,  $p=0.0001$ ) KKY gelişen grupta daha yüksek idi. Sekonder ventriküler fibrilasyon gelişen 7 hastanın tamamı KKY gelişen grupta gözlendi. AF gözlenme oranı KKY gelişen hasta grubunda %57.1 iken bu oran KKY gelişmeyen hasta grubunda % 15.8 idi ( $p=0.0001$ ).

**Tablo 2: KKY Gelişimi ve Elektrokardiyografik Bulgular**

	KKY Gelişenler (n=28)	KKY Gelişmeyenler (n=76)	p
Kalp hızı (/dk)	91 $\pm$ 24	70 $\pm$ 15	0.0001
STE Derivasyon sayısı	6.1 $\pm$ 1.6	4.1 $\pm$ 1.6	0.0001
STE Toplam voltajı (mv)	16.9 $\pm$ 6.9	9.4 $\pm$ 6.9	0.0001
ST rezolüsyonu (%)	34.2 $\pm$ 29.1	59.6 $\pm$ 30.4	0.03

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, STE: ST segment elevasyonu

### 3. Konjestif Kalp Yetmezliği Gelişimi ve Biyokimyasal Parametreler

Her 2 iki grupta tespit edilen biyokimyasal parametreler Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaneye başvuru sırasında bakılan lökosit sayısı ( $14.728 \pm 4.972$ 'ye  $12.646 \pm 3869$ ,  $p=0.05$ ) ve glukoz seviyesi ( $256.8 \pm 133.7$  mg/dl'ye  $156.1 \pm 59.7$  mg/dl,  $p=0.0001$ ). KKY gelişen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi. KKY gelişen hasta grubunda pik serum CK ve CK-MB değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla;  $4030 \pm 3686$ 'ya  $2459 \pm 1777$ ,  $p=0.01$  ve  $384.1 \pm 272$ 'ye  $267.9 \pm 198.6$ ,  $p=0.04$ ). KKY gelişen grupta 1. gün serum CRP seviyesinin daha yüksek olduğu gözlendi ( $12.9 \pm 14$  mg/dl'ye  $3.1 \pm 4.6$  mg/dl,  $p=0.0001$ ).



KKY gelişen grupta 1. gün plazma NT-proBNP seviyesi KKY gelişmeyen gruptan daha yüksekti (10.110±8891 ng/dl'e 1515±1063 ng/dl, (p=0.0001). Benzer olarak 6. gün yapılan plazma NT-proBNP seviyesi de KKY gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (5916±5843'e 793±801, p=0.0001). Her 2 grupta NT-proBNP'nin 6. gün daha düşük seviyelerde olduğu gözlemlendi.

**Tablo 3: KKY Gelişimi ve Biyokimyasal Parametreler**

	KKY Gelişenler (n=28)	KKY Gelişmeyenler (n=76)	p
Total Kol. (mg/dl)	184.1±58.5	196.9±44.0	AD
HDL Kol. (mg/dl)	39.5±8.9	43.1±9.6	AD
LDL Kol. (mg/dl)	129.8±47.4	133.9±40.8	AD
Trigliserit(mg/dl)	137.0±74.5	137.9±81.0	AD
Glukoz (mg/dl)	256.8±133.7	156.1±59.7	0.0001
Lökosit sayısı	14.728±4.972	12.646±3869	0.05
CK (mg/dl)	4030±3686	2459±1777	0.01
CK-MB (mg/dl)	384.1±272.0	267.9±198.6	0.04
CRP (mg/dl)	12.9±14.0	3.1±4.6	0.0001
1. gün NT-proBNP (ng/dl)	10.110±8891	1515±1063	0.0001
6. gün NT-proBNP (ng/dl)	5916±5843	793±801	0.0001

HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, CK: Creatine kinase, NT-proBNP: N terminal probrain natriuretic peptide, CRP: C-reaktif protein

#### 4. Konjestif Kalp Yetmezliği Gelişimi ve Ekokardiyografik Bulgular

Hasta gruplarının 1. ve 6. gündeki ekokardiyografik bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

##### KKY gelişen hastalarda 1. gün ekokardiyografi bulguları

KKY gelişen hastalar, gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında 1. gün ölçülen SVESV ve SVEDV(84.6±23.8 ml'ye 44.1±20.2 ml, p=0.0001 ve 115.7±26.2 ml'ye 85.1±24.4

nl,  $p=0.0001$ ) ve DHSİ ( $2.29\pm0.32$ 'ye  $1.52\pm0.39$ ,  $p=0.0001$ ) anlamlı olarak daha yüksekti. EDZ ve İVRZ anlamlı olarak daha kısa ( $129.1\pm46.9$  ms'ye  $155.2\pm38.3$  ms,  $p=0.005$  ve  $12.1\pm30.1$  ms'ye  $76.0\pm15.0$  ms,  $p=0.03$ ). İVKZ ise daha uzundu ( $84.4\pm25.1$  ms'ye  $45.7\pm29.0$  ms,  $p=0.0001$ ). KKY gelişenlerde EZ ve EF daha düşük ( $214.0\pm40.4$  ms'ye  $269.3\pm31.3$  ms,  $p=0.0001$  ve  $\%27.4\pm8$ 'e  $\%49.7\pm10.5$ ,  $p=0.0001$ ), MPİ anlamlı olarak yüksek ( $0.75\pm0.20$ 'ye  $0.46\pm0.16$ ,  $p=0.0001$ ) bulundu.

### **KKY gelişen hastalarda 6. gün ekokardiyografi bulguları**

KKY gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında SVESV ve SVEDV ( $77.0\pm19.5$  ml'ye  $44.9\pm21.9$  ml,  $p=0.0001$  ve  $109.5\pm23.6$  ml'ye  $87.8\pm25.8$  ml,  $p=0.0001$ ) ve DHSİ ( $2.22\pm0.27$ 'ye  $1.49\pm0.4$ ,  $p=0.0001$ ) anlamlı olarak daha yüksekti. İVRZ'de gruplar arasında anlamlı farklılık olmazken, İVKZ' nin daha uzun ( $84.4\pm30.0$  ms'ye  $40.1\pm25.2$  ms,  $p=0.0001$ ) ve EDZ'nin ise kısa olduğu gözlemlendi ( $78.9\pm29.0$  ms'ye  $81.1\pm14.8$  ms,  $p=0.39$  ve  $145.0\pm47.3$  ms'ye  $170.3\pm38.4$  ms,  $p=0.01$ ). EZ ve EF KKY gelişen grupta anlamlı olarak daha düşüktü ( $225.8\pm24.3$  ms'ye  $274.1\pm27.7$  ms,  $p=0.0001$  ve  $\%29.9\pm6.9$ 'a  $\%50\pm10$ ,  $p=0.0001$ ). Akut Mİ' nin 6. günü hesaplanan MPİ'nin KKY gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $0.73\pm0.16$ 'ya  $0.45\pm0.14$ ,  $p=0.0001$ ).

Tablo 4: Ekokardiyografi Bulguları

	1. GÜN			6.GÜN		
	KY Gelişenler (n=28)	KKY Gelişmeyenler (n=76)	p	KY Gelişenler (n=28)	KKY Gelişmeyenler (n=76)	p
SVESD (mm)	36.7±7.0	29.9±5.6	0.0001	34.0±6.1	30.3±5.9	0.02
SVEDD (mm)	50.4±6.5	47.8±4.8	0.03	48.5±5.2	48.2±5.0	AD
SVESV (ml)	84.6±23.8	44.1±20.2	0.0001	77.0±19.5	44.9±21.9	0.0001
SVEDV (ml)	115.7±26.2	85.1±24.4	0.0001	109.5±23.6	87.8±25.8	0.0001
E/A	1.1±0.78	0.98±0.39	AD	1.1±0.91	0.92±0.39	AD
EDZ (ms)	129.1±46.9	155.2±38.3	0.005	145.0±47.3	170.3±38.4	0.01
İVRZ (ms)	72.1±30.1	76.0±15.0	0.03	78.9±29.0	81.1±14.8	AD
İVKZ (ms)	84.4±25.1	45.7±29.0	0.0001	84.4±30.0	40.1±25.2	0.0001
EZ (ms)	214.0±40.4	269.3±31.3	0.0001	225.8±24.3	274.1±27.7	0.0001
DHSİ	2.29±0.32	1.52±0.39	0.0001	2.22±0.27	1.49±0.40	0.0001
EF (%)	27.4±8.0	49.7±10.5	0.0001	29.9±6.9	50.0±10	0.0001
MPİ	0.75±0.20	0.46±0.16	0.0001	0.73±0.16	0.45±0.14	0.0001

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, SVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVESV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, SVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü, E/A: Erken diyastolik akımın geç diyastolik akıma oranı, EDZ: E deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovölümetrik releksasyon zamanı, İVKZ: İzovölümetrik kasılma zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı, DHSİ: Duvar hareket skor indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MPİ: Miyokardiyal performans indeksi

### NT-ProBNP, MPİ ve Diğer Ekokardiyografik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişimi

NT-proBNP seviyeleri, 1. ve 6. günler arasında KKY gelişmeyen hasta grubunda anlamlı azalma gösterdi. MPİ seviyelerinde her 2 grupta da 1. ve 6. günler arasında anlamlı değişiklik yoktu. Yine EZ ve SVESV'de her 2 grupta anlamlı değişiklikler olmadı. KKY gelişmeyen grupta 1. ve 6. günler arasında EF, EDZ ve İVRZ anlamlı artış, E/A, DHSİ ve İVKZ anlamlı azalmalar gözlemlendi.

Tablo 5: NT-proBNP, MPİ ve Diğer Parametrelerin Zaman İçindeki Değişimi

		1. Gün	6.Gün	p
NT-proBNP	KKY (+)	10.110±8891	5916±5843	0.2
	KKY(-)	1515±1063	793±801	<0.0001
MPİ	KKY (+)	0.75±0.20	0.73±0.16	0.9
	KKY(-)	0.46±0.16	0.45±0.14	0.3
EF	KKY (+)	27.4±8.0	29.9±6.9	0.7
	KKY(-)	49.7±10.5	50.0±10	0.03
DHSİ	KKY (+)	2.29±0.32	2.22±0.27	0.3
	KKY(-)	1.52±0.39	1.49±0.40	0.002
SVESV	KKY (+)	84.6±23.8	77.0±19.5	0.7
	KKY(-)	44.1±20.2	44.9±21.9	0.2
EDZ	KKY (+)	129.1±46.9	145.0±47.3	0.2
	KKY(-)	155.2±38.3	170.3±38.4	<0.0001
E/A	KKY (+)	1.1±0.78	1.1±0.91	0.5
	KKY(-)	0.98±0.39	0.92±0.39	0.03
İVRZ	KKY (+)	72.1±30.1	78.9±29.0	0.8
	KKY(-)	76.0±15.0	81.1±14.8	<0.0001
İVKZ	KKY (+)	84.4±25.1	84.4±30.0	0.9
	KKY(-)	45.7±29.0	40.1±25.2	0.002
EZ	KKY (+)	214.0±40.4	225.8±24.3	0.3
	KKY(-)	269.3±31.3	274.1±27.7	0.1

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SVESV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, E/A: Erken diastolik akımın geç diastolik akıma oranı, EDZ: E deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovolümetrik releksasyon zamanı, İVKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı, DHSİ: Duvar hareket skor indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MPİ: Miyokardiyal performans indeksi, NT-proBNP: N terminal probrain natriuretic peptide

## 5. Prognostik Faktörler Arası İlişkiler

1. ve 6. günlerde elde edilen NT-proBNP ve MPİ'nin birbirleri ve diğer prognostik faktörlerle (yaş, kalp hızı, STE derivasyon sayısı, STE toplam voltajı, ST rezolüsyonu, CK, CK-MB, CRP, SVESV, DHSİ, EF, EDZ) anlamlı sahip oldukları gözlenmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6: 1. ve 6. günlerde elde edilen NT-proBNP ve MPİ düzeylerinin birbirleri ve diğer prognostik faktörlerle ilişkileri [(r) p].**

	1. Gün MPİ	6. Gün MPİ	1. Gün proBNP	6.Gün proBNP
Yaş	(0.24) 0.01	(0.27) 0.007	(0.38) <0.0001	(0.42) <0.0001
Kalp hızı (dk)	(0.47) <0.0001	(0.33) 0.001	(0.38) <0.0001	- -
STE Derivasyon sayısı	(0.61) <0.0001	(0.55) <0.0001	(0.52) <0.0001	(0.45) <0.0001
STE Toplam voltajı (mv)	(0.49) <0.0001	(0.45) <0.0001	(0.49) <0.0001	(0.50) <0.0001
ST rezolüsyonu (%)	(-0.51) <0.0001	(-0.42) 0.001	(-0.47) <0.0001	(-0.35) 0.008
CK	(0.29) 0.002	(0.25) 0.01	(0.38) <0.0001	(0.34) 0.001
CK-MB	(0.25) 0.01	(0.21) 0.04	(0.35) <0.0001	(0.36) <0.0001
CRP	(0.45) <0.0001	(0.34) 0.01	(0.58) <0.0001	(0.32) 0.001
1. Gün proBNP	(0.61) <0.0001	(0.64) <0.0001	-	(0.77) <0.0001
5. Gün proBNP	(0.43) <0.0001	(0.59) <0.0001	(0.77) <0.0001	-
1. Gün MPİ	-	(0.83) <0.0001	(0.61) <0.0001	(0.43) <0.0001
5. Gün MPİ	(0.83) <0.0001	-	(0.64) <0.0001	(0.59) <0.0001
1. Gün LVESV	(0.64) <0.0001	(0.65) <0.0001	(0.62) <0.0001	(0.62) <0.0001

Tablo 6' nın devamı

	1. Gün MPI	6. Gün MPI	1. Gün proBNP	6.Gün proBNP
Gün LVESV	(0.54) <0.0001	(0.63) <0.0001	(0.56) <0.0001	(0.64) <0.0001
Gün DHSİ	(0.75) <0.0001	(0.72) <0.0001	(0.73) <0.0001	(0.71) <0.0001
Gün DHSİ	(0.64) <0.0001	(0.73) <0.0001	(0.69) <0.0001	(0.73) <0.0001
Gün EF	(-0.71) <0.0001	(-0.69) <0.0001	(-0.71) <0.0001	(-0.64) <0.0001
Gün EF	(-0.61) <0.0001	(-0.70) <0.0001	(-0.69) <0.0001	(-0.70) <0.0001
Gün EDZ	-	-	(-23) 0.01	-
5. Gün EDZ	(-0.22) 0.02	(-0.25) 0.01	(-0.21) 0.04	-

LVESV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, EDZ: E deselerasyon zamanı, DHSİ: Duvar hareket skor indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MPI: Miyokardiyal performans indeksi, NT-proBNP: Probrain natriuretic peptide, STE: ST segment elevasyonu, CK: Creatine kinase, CRP: C-reaktif protein

Takip dönemi boyunca kaybedilen hastaların tamamı (14 hasta) KKY gelişen 28 hastalık grubun içinde idi. KKY ve ölüm gelişiminin prognostik faktörlerle ilişkileri çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde anteryor Mİ varlığı [ $p=0.04$ ,  $\text{Exp}(B)=78.8$ ,  $\text{CI}:1.16-5310.6$ ], 1. gün NT-proBNP seviyeleri [ $p=0.05$ ,  $\text{Exp}(B)=1.001$ ,  $\text{CI}:1.001-1.002$ ] ve EF'nin [ $p=0.02$ ,  $\text{Exp}(B)=0.8$ ,  $\text{CI}:0.64-0.96$ ] KKY ve ölüm gelişimi ile bağımsız ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 7).

**Tablo 7: Konjestif kalp yetmezliği ve ölüm gelişiminin prognostik faktörlerle ilişkilerini gösteren regresyon analizi sonuçları.**

	P	Exp(B)	%95 Cİ
Yaş	0.08	1.2	0.97-1.46
DM	0.25	12.7	0.16-985.7
Anteryor Mİ	0.04	78.8	1.16-5310.6
Trombolitik tedavi	0.5	2.7	0.14-53.3
CK-MB	0.81	0.9	0.9-1.006
CRP	0.63	0.93	0.69-1.24
1. gün NT-proBNP	0.05	1.001	1.001-1.002
1. gün MPI	0.13	1.05	0.98-1.12
1. gün EDZ	0.22	0.96	0.9-1.02
1. gün EF	0.02	0.8	0.64-0.96

DM: Diyabetes mellitus, Mİ: Miyokard infarktüsü, CK: Creatine kinase, CRP: C-reaktif protein, NT-proBNP: N terminal probrain natriuretic peptide, MPI: Miyokardiyal performans indeksi, EDZ: E deselerasyon zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

## V. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan araştırmalarla akut Mİ sonrası prognostik önemleri ortaya konulmaya çalışılan BNP ve MPI'nin, akut Mİ'li hastalarda birbirleriyle olan ilişkileri henüz incelenmemiştir. Çalışmamızda akut ST-elevasyonlu Mİ'li hastalarda 1. ve 6. günlerde bakılan NT-proBNP seviyeleri ile MPI'nin pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda çalışmamız NT-proBNP ve MPI'nin, akut Mİ sonrasındaki prognostik önemlerinin ve bir çok prognostik faktörle (demografik, elektrokardiyografik, biyokimyasal, ekokardiyografik) ilişkilerinin bir arada incelendiği ilk çalışmadır. 1. ve 6. günlerde elde edilen NT-proBNP ve MPI'nin yaş, kalp hızı, STE derivasyon sayısı, STE toplam voltajı, ST rezolüsyonu, CK, CK-MB, CRP, SVESV, DHSİ, EF, EDZ (kısmen) ile anlamlı bir çok ilişkiye sahip oldukları gözlenmiştir (Tablo 6).

Akut Mİ sonrası kötü prognozu veya mortalite riskini belirleyen ana kriterlerin başında SV kontraktıl fonksiyon bozukluğu ve KKY gelişimi gelmektedir. Çalışmamızda çoklu regresyon analizinde NT-proBNP ve MPI başta olmak üzere çeşitli parametrelerin KKY ve ölüm gelişimi ile ilişkileri incelenmiş ve anterior Mİ, 1. günde ölçülen NT-proBNP ve EF'nun KKY gelişimi ile bağımsız ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

BNP ve MPI'nin prognostik önemleri tek başlarına değerlendirildikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bir çok çalışmada BNP'nin prognoz tayininde EF ve klinik muayene ile elde edilen prognostik bilgilerin ötesinde öneme sahip olduğu gösterilmiş (46,52), aynı zamanda akut Mİ sonrası artmiş BNP konsantrasyonunun yaştan, EF'dan ve kalp yetmezliği öyküsünden bağımsız olarak; ölüm, kalp yetmezliği, SV disfonksiyonu ve SV remodelingi açasından risk altında olan hastaları belirleyebildiği tespit edilmiştir (53,54). STEMİ'de BNP plazma konsantrasyonu ilk gün itibariyle hızlıca artmaktadır



15,46). Çalışmaların çoğunda Mİ sonrası 2 ile 7. gün arası bakılan BNP seviyelerinin azalmış yaşam süresini belirleyebildiği gösterilmiştir (52,54-56). Başvuru sırasındaki BNP'nin prognostik önemini araştıran sadece birkaç çalışma vardır (45,57). Çalışmamızda 1. ve 6. günlerde bakılan NT-proBNP KKY gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (1. gün;  $10.110 \pm 8891$  ng/dl'ye  $1515 \pm 1063$  ng/dl,  $p=0.0001$  ve 6. gün;  $916 \pm 5843$  ng/dl'ye  $793 \pm 801$  ng/dl,  $p=0.0001$ ). Çalışmamızda ek olarak BNP seviyesi tüm hastalarda 1. ve 6. günler arasında azalma göstermiş, bu azalma sadece KKY gelişmeyen hastalarda anlamlı bulunmuştur. Akut Mİ sonrası NT-proBNP'nin prognostik önemine dair bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumludur.

1. ve 6. günlerde elde edilen NT-proBNP yaş, kalp hızı, STE derivasyon sayısı, STE toplam voltajı, ST rezolüsyonu, CK, CK-MB, CRP, SVESV, DHSİ, EF, EDZ (6.günde alınan BNP'nin 1. ve 6. günde bakılan EDZ ile ilişkisi dışında) ile anlamlı bir ilişkiye sahip oldukları gözlenmiştir (Tablo 6). Ono ve arkadaşları (16) çeşitli kalp hastalıklarına (kardiyomiyopati, hipertansiyon, SV hipertrofisi, kronik iskemik kalp hastalığı, aritmi, kardiyak amiloidoz ve sarkoidoz) sahip 74 kişilik hasta grubunda MPI'nin BNP seviyeleriyle pozitif ilişkili ve aynı zamanda diğer ekokardiyografik parametrelerin (EF, E/A, EDZ, EZ, İVKZ) de BNP ile anlamlı ilişkili olduklarını ortaya koymuşlardır. Foy ve arkadaşları Mİ sonrası 5. gün ve 3. ayda hesaplanan EF ile plazma BNP seviyesi arasında önemli bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (58). BNP'nin yaşla korelasyonu iyi bilinmektedir (59).

Moller ve arkadaşlarının yaptığı, 799 akut Mİ'li hastanın 34 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada ilk 6 gün içinde elde edilen hem restriktif doluş paterni hem de MPI tüm nedenlere bağlı ölümlerin bağımsız birer prediktörü bulunmuştur (14). Bir başka çalışmada 60 Mİ'li hastanın 360 günlük takibinde çoklu regresyon analizlerinde  $\geq 60$  MPI,  $\leq 140$  EDZ ve yaş KKY ve ölümün bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur (60). Akut Mİ geçiren 96 hastanın dahil edildiği yeni bir çalışmada hastalara yatışlarının 1. günü içinde iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler yapılmıştır. Hastalar yattıkları süre boyunca KKY gelişimi, ölüm, aritmi ve Mİ sonrası anjina gibi komplikasyonlar yönüyle takip edilmişlerdir. Komplikasyon gelişen hastalarda EF daha düşük, yaş ortalaması, DHSİ, SVESV ve MPI daha yüksek bulunmuştur. Akut Mİ'nin ilk günü içinde hesaplanan MPI hastane içi kardiyak olayları öngörmede bağımsız bir prediktör bulunmuştur (61). Çalışmamızda KKY gelişen grupta 1. gün ve 6. gün hesaplanan MPI

anlamli olarak yuiksek bulunmuştur (1. gün  $0.75 \pm 0.20$ 'ye karşın  $0.46 \pm 0.16$ ,  $p=0.0001$  ve 6. gün  $0.73 \pm 0.16$ 'ya karşın  $0.45 \pm 0.14$ ,  $p=0.0001$ ). 1. ve 6. günde bakılan MPI değerleri EDZ uşında diğer prognostik faktörlerle anlamli ilişkiler göstermiştir (Tablo 6). Tekli analizlerde elde edilen anlamli sonuçlara rağmen, çoklu regresyon analizinde MPI'nin KKY ve ölüm gelişimi ile bağımsız ilişkisi tespit edilememiştir. Ayrıca NT-proBNP seviyelerinde KKY gelişmeyen grupta 1. ve 6. günler arasında anlamli azalma olmasına rağmen, MPI düzeylerindeki değişim anlamli bulunmamıştır. Bu durum da alışmamızda KKY gelişimini öngörmede NT-proBNP'nin MPI'den daha kıymetli olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda KKY gelişen hastalarda yaş ortalaması daha yuiksek bulundu ( $64.5 \pm 8.9$ ' a karşın  $56.8 \pm 10.7$ ,  $p=0.001$ ). Akut Mİ'ye bağlı tüm ölümlerin %80'i 65 yaş ve üstü grupta olmaktadır (62). Kadın cinsiyet ve DM varlığı akut Mİ sonrası kötü prognozu gösteren faktörlerdir. Çalışmamızda KKY gelişen ve gelişmeyenler arasında cinsiyet ve DM yüzdesi bakımından farklılık bulunmadı. Literatürle uyumsuz bu sonucun nedeni çalışma gruplarında kadın ve diyabetik hastaların sayılarının azlığından olabilir.

Çalışmamızda 104 hastanın 44'ünde (%42) PİA öyküsü vardı. KKY gelişen ve gelişmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında, KKY gelişen hasta grubunda PİA öyküsünün anlamli derecede daha az olduğu gözlemlendi (%17.9'a %51.3,  $p=0.005$ ). PİA varlığının daha küçük infarkt alanı ve iyi prognozla ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (63,64).

STEMİ geçiren hastalar içinde akut anterior Mİ geçirenler, inferior Mİ ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat daha fazla ölüm riski taşırlar (19,65,66). Çalışmamızda KKY gelişen grupta anterior Mİ yüzdesi daha fazla idi (% 86'ya % 41,  $p=0.0001$ ) ve çoklu regresyon analizinde anterior Mİ KKY gelişimi ile bağımsız ilişkili bulundu.

KKY gelişen hastalarda ST segment elevasyonunun gözlemlendiği derivasyon sayısı, ST segment elevasyonunun toplam voltajı daha yuiksekti ( $6.1 \pm 1.6$ 'ya  $4.1 \pm 1.6$ ,  $p=0.0001$ ,  $16.9 \pm 6.9$  mv'a  $9.4 \pm 6.9$  mv,  $p=0.0001$ ). ST segment rezolüsyonu KKY gelişmeyen grupta daha belirgindi (%59.6 $\pm$ 30.4'e %34.2 $\pm$ 29.1,  $p=0.03$ ). Bu sonuçlar mevcut literatürle uyumlu bulundu (19,67,68).

Bizim yaptığımız çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 28'inde AF gelişti. KKY gelişen hastalarda AF yüzdesi anlamli olarak yuiksekti (%57.1'e %15.8,  $p=0.0001$ ). Yapılan alışmalarda AF gelişimi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (67,69).

Akut Mİ seyri esnasında artan serum CRP konsantrasyonunun infarktüs genişliği ile korelasyon gösterdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (70-72). Çalışmamızda KKY gelişen grupta serum CRP seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $12.9 \pm 14$  mg/dl'ye  $3.1 \pm 4.6$  mg/dl,  $p=0.0001$ ). CK ve CK-MB seviyeleri de KKY gelişenlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda çoklu regresyon analizinde CRP ve CK-MB KKY gelişimi ile bağımsız ilişkili bulunmamıştır. Çok yeni bir çalışmada (57) 438 akut STEMİ'li hastalarda çok erken dönemde (başvuru sırasında) bakılan NT-proBNP'nin (OR: 7.2, CI: 2.1-24.5,  $p=0.001$ ) 30 günlük takip sonunda high sensitive-CRP ve troponin-I'den mortalite riskini değerlendirmede daha iyi olduğu bulunmuştur.

Akut anterior Mİ'li 104 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada hastalar akut Mİ'nin 4. günü ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve Mİ sonrası ortalama 32 ay takip edilmişlerdir. Takip boyunca gelişen tüm kardiyak ölümler EDZ < 130 ms olan grupta gözlemlenmiştir (73). Çalışmamızda EDZ KKY gelişen grupta anlamlı olarak daha kısa tespit edildi. Çoklu regresyon analizinde EDZ KKY gelişimi ile bağımsız ilişkili bulunmadı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KKY gelişenlerde 1. ve 6. gün bakılan DHSİ, SVESV anlamlı olarak daha yüksek, EF'leri ise düşüktü. Çoklu regresyon analizinde EF KKY gelişimi ile bağımsız ilişkili bulundu.

Sonuç olarak; çalışmamızda akut STEMİ'li hastalarda NT-proBNP seviyeleri ile MPI'nin pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda NT-proBNP ve MPI'nin demografik, elektrokardiyografik, biyokimyasal, ekokardiyografik bir çok prognostik faktörle anlamlı ilişkili oldukları gözlemlenmiştir. Özellikle 1. günde tespit edilen NT-proBNP yüksekliğinin Mİ sonrası KKY gelişimini dolayısı ile prognozu belirlemede MPI'den daha kıymetli olduğu sonucuna varılmıştır.

## VI. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı ile takip edilen hastalar incelendiklerinde:

a. 30 günlük takip boyunca 104 hastanın 28'inde (% 27) KKY gelişti. KKY gelişen hastaların yaş ortalaması, anteryor Mİ oranı daha yüksek, preinfarktüs anjina varlığı ve trombolitik ilaç uygulanma oranı daha düşüktü.

b. Takip dönemi boyunca KKY gelişen hastaların 14'ü (%13) kaybedildi. Ölen hastaların tamamı KKY gelişen hastalardı. Ölen hastaların 10'u hastanede ilk 10 gün içinde, 4'ü ise taburcu olduktan sonra kaybedildiler. KKY gelişen hastaların % 11'inde Mİ sonrası anjina, % 14'ünde perikardit, %36'sında sol ventrikül içi trombüs gelişti.

c. Çalışmamızda akut ST elevasyonlu Mİ'li hastalarda 1. ve 6. günlerde bakılan NT-proBNP seviyeleri ile MPI'nin pozitif ilişkili olduğu tespit edildi. 1. ve 6. günlerde elde edilen NT-proBNP ve MPI'nin yaş, kalp hızı, STE derivasyon sayısı, STE toplam voltajı, ST rezolüsyonu, CK, CK-MB, CRP, SVESV, DHSİ, EF, EDZ (kısmen) ile anlamlı bir çok ilişkiye sahip oldukları gözlemlendi.

d. KKY gelişenlerde 1. ve 6. gün plazma NT-proBNP ( $10.110 \pm 8891$  ng/dl'e  $515 \pm 1063$  ng/dl,  $p=0.0001$  ve  $5916 \pm 5843$ 'e  $793 \pm 801$ ,  $p=0.0001$ ), pik CK-MB ( $384.1 \pm 272.0$ 'a  $267.9 \pm 198.6$ ,  $p=0.04$ ) ve CRP ( $12.9 \pm 14$  mg/dl'ye  $3.1 \pm 4.6$  mg/dl,  $p=0.0001$ ) seviyelerinin daha yüksek olduğu bulundu.

e. KKY gelişen grupta 1. ve 6. gün MPI ( $0.75 \pm 0.20$ 'ye  $0.46 \pm 0.16$ ,  $p=0.0001$  ve  $0.73 \pm 0.16$ 'ya  $0.45 \pm 0.14$ ,  $p=0.0001$ ), SVESV, DHSİ daha yüksek, EF ve EZ daha düşük, EDZ ve IVRZ daha kısa, IVKZ daha uzun tespit edildi.

f. KKY gelişmeyenlerde NT-proBNP seviyeleri, 1. ve 6. günler arasında anlamlı azalma gösterirken MPI seviyelerindeki azalma anlamlı değildi. KKY gelişmeyen grupta 1. ve 6. günler arasında EF, EDZ ve IVRZ'de anlamlı artış, E/A, DHSİ ve IVKZ'de anlamlı azalmalar gözlemlendi.

g. KKY ve ölüm gelişiminin prognostik faktörlerle ilişkileri çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde anterior MI varlığı [ $p=0.04$ ,  $\text{Exp}(B)=78.8$ ,  $\text{CI}:1.16-5310.6$ ], 1. gün NT-proBNP seviyeleri [ $p=0.05$ ,  $\text{Exp}(B)=1.001$ ,  $\text{CI}:1.001-1.002$ ] ve EF'nun [ $p=0.02$ ,  $\text{Exp}(B)=0.8$ ,  $\text{CI}:0.64-0.96$ ] KKY gelişimi ile bağımsız ilişkili olduğu tespit edildi.

h. KKY gelişen hastalarda kalp hızı, ST segment elevasyonunun gözlemlendiği koroner arteriyasyon sayısı, ST segment elevasyonunun toplam voltajı anlamlı olarak daha yüksek, ST segment rezolüsyonu daha küçüktü.

## 2. Bu sonuçlarla:

a. Akut MI sonrası prognostik önemleri farklı çalışmalarda ayrı ayrı gösterilen NT-proBNP ve MPI'nin birbirleriyle pozitif ilişkili oldukları gözlemlendi.

b. NT-proBNP ve MPI'nin akut MI sonrası KKY gelişimi ile ilişkili ve prognostik öneme sahip oldukları düşünüldü.

c. Brain natriüretik peptidin (1. gün ölçülen), çoklu regresyon analizi sonrası kalp yetmezliği ve ölüm gelişimi ile bağımsız ilişkisinin tespit edilmesinden sonra akut MI sonrası kötü prognozu öngörmede ekokardiyografik bir parametre olan MPI'den daha kıymetli olduğu düşünüldü. Akut MI sonrası risk sınıflaması yapılmasının amacı spesifik medikal ve invaziv tedaviler ile klinik sonuçları düzebilecek hastaları belirlemektir. Akut MI'de 1. gün ölçülen BNP'nin bu amaca yönelik kullanılacak bir biyokimyasal parametre olduğu kanaatine varıldı.

## VII. ÖZET

Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen sol ventrikül disfonksiyonunun şiddeti prognozu belirleyen en önemli kriterdir. Brain natriüretik peptid (BNP) ve sol ventrikül disfonksiyonlarını global olarak gösteren pratik bir ekokardiyografik parametre olan miyokardiyal performans indeksi (MPI) akut miyokard infarktüsünde sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili kötü prognostik belirteçler olarak araştırılmaktadır. Biz çalışmamızda N-Terminal proBNP ve MPI'nin akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüslü (STEMİ) hastalarda birbirleri ile ilişkilerini ve prognostik önemlerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Mayıs 2003 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında STEMİ tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 17'si kadın (%16), 87'si erkek (%84), yaş ortalamaları  $58.9 \pm 10.8$  olan 104 hasta çalışmaya dahil edildi. 30 günlük takip boyunca hastalar konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrılarak incelendiler.

104 hastanın 28'inde (% 27) KKY gelişti. 14 hasta kaybedildi. Kaybedilen hastaların tamamı KKY gelişen hastalardı. KKY gelişen hastaların yaş ortalaması  $64.5 \pm 8.9$ 'a  $56.8 \pm 10.7$ ,  $p=0.001$ ), anterior Mİ oranı ( %86'ya %14,  $p= 0.0001$ ) daha yüksek, preinfarktüs anjina varlığı (%18'e %51,  $p=0.005$ ) ve trombolitik ilaç uygulanma oranı (%36'ya %66,  $p=0.01$ ) daha düşüktü. Takip dönemi boyunca KKY gelişen hastaların 14'ü (%13) kaybedildi. KKY gelişenlerde 1. ve 6. gün plazma NT-proBNP ( $10.110 \pm 8891$  ng/dl'e  $1515 \pm 1063$  ng/dl,  $p=0.0001$  ve  $5916 \pm 5843$ 'e  $793 \pm 801$ ,  $p=0.0001$ ), pik CK-MB ( $3384.1 \pm 272.0$ 'a  $267.9 \pm 198.6$ ,  $p=0.04$ ) ve CRP ( $12.9 \pm 14$  mg/dl'ye  $3.1 \pm 4.6$  mg/dl,  $p=0.0001$ ) seviyeleri daha yüksek olduğu bulundu. KKY gelişen grupta 1. ve 6. gün

anlamli olarak MPI (0.75±0.20'ye 0.46±0.16, p=0.0001 ve 0.73±0.16'ya 0.45±0.14, p=0.0001), SVESV, DHSİ daha yüksek, EF ve EZ daha düşük, EDZ ve IVRZ daha kısa, VKZ daha uzun tespit edildi.

KKY gelişmeyenlerde NT-proBNP seviyeleri, 1. ve 6. günler arasında anlamlı azalma gösterirken MPI seviyelerindeki azalma anlamlı değildi. 1. ve 6. günlerde elde edilen NT-proBNP ve MPI'nin birbirleri ile pozitif ve yaş, kalp hızı, STE derivasyon sayısı, STE toplam voltajı, ST rezolüsyonu, CK, CK-MB, CRP, SVESV, DHSİ, EF, EDZ (kısmen) ile anlamlı bir çok ilişkiye sahip oldukları gözlemlendi.

KKY ve ölüm gelişiminin prognostik faktörlerle ilişkileri çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde anterior MI varlığı [p=0.04, Exp(B)= 78.8, CI:1.16-5310.6], 1. gün NT-proBNP seviyeleri [p=0.05, Exp(B)=1.001, CI:1.001-1.002] ve EF'nin [p=0.02, Exp(B)=0.8, CI:0.64-0.96] KKY gelişimi ile bağımsız ilişkili olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; çalışmamızda akut ST elevasyonlu MI'li hastalarda NT-proBNP seviyeleri ile MPI'nin pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda NT-proBNP ve MPI'nin klasik bir çok prognostik faktörle anlamlı ilişkili oldukları gözlemlenmiştir. NT-proBNP'nin MI sonrası prognozu belirlemede MPI'den daha kıymetli olduğu sonucuna varılmıştır.

## VIII. SUMMARY

The severity of left ventricular dysfunction is the most important predictor of prognosis after acute myocardial infarction (MI). It has been demonstrated that the left ventricular myocardial performance index (LV MPI) and brain natriuretic peptide (BNP) were poor prognostic factors related with LV dysfunction after acute MI. In this study, we aimed to investigate the prognostic importance of N-terminale probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) and LV MPI in patients with acute ST segment elevation MI. We also investigated the relationship between LV MPI and NT-proBNP in these patients.

During May 2003 to May 2004, we studied 104 patients (87 men and 17 women, mean age  $58.9 \pm 10.8$  years) admitted to the coronary care unit with a diagnosis of acute ST segment elevation MI. The patients were divided into two groups according to development of congestive heart failure (CHF) during 30 days after admission.

During the follow-up, 28 patients (27%) showed signs and symptoms of CHF and 14 patients (13.5%) died. The all patients who died were in CHF group. The mean age of the patients who had CHF was higher than who did not ( $64.5 \pm 8.9$  vs  $56.8 \pm 10.7$ ,  $p=0.001$ ). The anterior wall MI was more frequent in the patients with CHF than in patients without CHF (86% vs 14%,  $p=0.0001$ ). The rates of the preinfarction angina and administration of thrombolytic therapy were lower in the patients with CHF than in patients without CHF (18% vs 51%,  $p=0.005$  and 36% vs 66%,  $p=0.01$ , respectively). During the follow-up, the half of the patients with CHF (14 patients, 50%) died. Plasma NT-proBNP levels on days 1 and 6 ( $10.110 \pm 8891$  ng/dl vs  $1515 \pm 1063$  ng/dl,  $p=0.0001$  vs  $5916 \pm 5843$  vs  $793 \pm 801$  ng/dl,  $p=0.0001$ , respectively), serum CRP concentration on day 1 ( $12.9 \pm 14$  mg/dl vs  $3.1 \pm 4.6$  mg/dl,  $p=0.0001$ ) and peak CK-MB level ( $384.1 \pm 272.0$  vs  $267.9 \pm 198.6$ ,  $p=0.04$ ) were higher in the patients with CHF than in patients without CHF. The LV MPI on days 1 and 6 were significantly higher in the patients with CHF than in patients without CHF ( $0.75 \pm 0.20$  vs  $0.46 \pm 0.16$ ,  $p=0.0001$  vs  $0.73 \pm 0.16$  vs  $0.45 \pm 0.14$ ,  $p=0.0001$ , respectively).



the left ventricular end systolic volume (LVESV), wall motion score index (WMI) and isovolumetric contraction time on days 1 and 6 were significantly higher, whereas the LV ejection fraction (LVEF), deceleration time, ejection time and isovolumetric relaxation time on days 1 and 6 were significantly lower in the patients with CHF than in patients without CHF.

The plasma levels of NT-proBNP in patients with CHF decreased significantly from days 1 to 6, whereas the LV MPI did not change. There was a significant correlation between plasma levels of NT-proBNP and LV MPI. In addition to this, there were many significant correlations between these parameters and other demographic, electrocardiographic, echocardiographic and biochemical parameters such as age, heart rate on admission, the number of electrocardiographic leads with ST-segment elevation, the overall sum of ST-segment elevations, the rate of ST-segment resolution, the serum levels of CK, CK-MB, and CRP, LVESV, WMI, LVEF and deceleration time. It was evaluated the association of the prognostic factors with development of CHF and mortality by using multiple regression analysis. It was found that the existence of anterior wall MI [ $p=0.04$ ,  $\text{Exp(B)}= 78.8$ ,  $\text{CI:1.16-5310.6}$ ], the plasma levels of NT-proBNP on day 1 [ $p=0.05$ ,  $\text{Exp(B)}=1.001$ ,  $\text{CI:1.001-1.002}$ ] and the LVEF [ $p=0.02$ ,  $\text{Exp(B)}=0.8$ ,  $\text{CI:0.64-0.96}$ ] were independent predictors of the development of CHF.

Consequently; we found a significant positive correlation between LV MPI and the plasma levels of NT-proBNP in patients with ST-segment elevation MI. Nevertheless, we found many significant correlations between these parameters and other conventional prognostic factors. In this study, the plasma levels of NT-proBNP was more powerful predictor of mortality than LV MPI in patients with ST-segment elevation MI.

## X. KAYNAKLAR

1. Onat A. Türk Halkında Kalp Kökenli Ölümler. Akgün G, Aytaç A, Aytakin V, et al. (eds). Türkiye Kalp Raporu 2000. İstanbul Yenilik Basımevi 2000.
2. Gök H. Aterosklerotik Hastalıklar: Akut Miyokard İnfarktüsü. Bölüm II. Klinik Kardiyoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2002.
3. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM, et al.: Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:561-582.
4. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al.: 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of patients With Acute myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines . *Circulation* 1999;100:1016-1030.
5. American College of Physician: Guidelines for risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:556-560.
6. McDonagh TA et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
7. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Sep;47(3):287-96.
8. Bettencourt P, Ferreira A, Pardal-Oliveria N, Pereira M, Queiros C, Araujo V, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000;23:921-927.

11. St John Sutton M, Wiegers SE. The Tei index - a role in the diagnosis of heart failure? *Eur Heart J*. 2000 Nov;21(22):1822-4.
10. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002 Sep;15(9):864-8.
11. Peltier M, Slama M, Garbi S, Enriquez-Sarano ML, Goissen T, Tribouilloy CM. Prognostic value of Doppler-derived myocardial performance index in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2002 Dec 1; 90(11):1261-3.
12. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB: Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658-664.
13. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1071-1076.
14. Moller JE, Egstrup K, Kober L, Poulsen SH, Nyvad O, Torp-Peterson C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145:147-153.
15. Szymanski P, Rezler J, Stec S, Budaj A. Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2002 Aug;25(8):378-83.
16. Ono M, Tanabe K, Asanuma T, Yoshitomi H, Shmizu H, Ohta Y, et al. Doppler Echocardiography-Derived index of myocardial performance (Tei Index)-Comparison with brain natriuretic peptide levels in various heart diseases. *Jpn Circ J* 2001;65:637-642.

7. Hillis LD, Forman S, Braunwald E, and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-investigators. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 313-315.
8. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolysis strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 29: 673-682.
9. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1989;320:618-27.
10. American College of Physicians: Guidelines for risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:556-560,
11. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al: Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333-1341, 1996
12. Host NB, Jensen LT, Bendixen PM, et al: The aminoterminal propeptide of type III procollagen provides new information on prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76:869-873
13. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al: C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:778-784,
14. Matts JP, Karnegis JN, Campos CT, et al: Serum creatinine as an independent predictor of coronary heart disease mortality in normotensive survivors of myocardial infarction. POSCH Group. *J Fam Pract* 1993; 36:497-503

5. Harvey Feigenbaum. Coronary Artery Disease; Myocardial Infarction. Echocardiography; Fifth Edition: Chapter 8, page 465.
6. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al: Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:1165-1171
7. Erberto Carluccio, Stefano Tommasi, Maurizio Bentivoglio, et al. Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:411-415.
8. The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331-336
9. Greenberg H, McMaster P, Dwyer EM Jr: Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:867-874
10. Køber L, Torp-Pedersen C, Elming H, et al: Use of left ventricular ejection fraction or wall-motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2553- 2559
11. White HD, Norris RM, Brown MA, et al: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76:44-51.
12. McGhie AI, Willerson JT, Corbett JR: Radionuclide assessment of ventricular function and risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1991; 84:1167- 1176.

3. Nijland F, Kamp O, Karreman AJP, et al: Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: A serial Doppler echocardiographic study. *Am Coll Cardiol* 1997; 30:1618-1624.
4. J.P. Henry, O.H. Gauer and J.L. Reeves, Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4:85-90.
5. Kisch, Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14: 99-112.
6. A.J. de Bold, H.B. Borenstein, A.T. Veress and H. Sonnenberg, A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
7. T.G. Flynn, M.L. de Bold and A.J. de Bold, The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 859-865.
8. T. Sudoh, K. Kangawa, N. Minamino and H. Matsuo, A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
9. N. Valli, A. Gobinet and L. Bordenave, Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 437-444.
10. J.A. de Lemos, D.K. McGuire and M.H. Drazner, B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
11. W. Qi, P. Mathisen, J. Kjekshus et al., Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-732.
12. C. Haug, A. Metzele, M. Kochs, V. Hombach and A. Grunert, Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 16: 553-557.

3. H. Yasue, M. Yoshimura, H. Sumida et al., Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195–203.
4. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):406-11.
5. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993 (Jul.);88(1):82–91.
6. Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Profile of plasma N terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21 (18):1514–21.
7. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991 (Jun.);17(6 Pt 2):1152–5.
8. FTT Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
9. Hirayama A, Yamamoto H, Sakata Y, Asakura M, Sakata Y, Fuji H, Ishikura F, Higuchi Y, Mizuno H, Kashiwase K, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T, Kodama K. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction in predicting left ventricular dilatation six months later. *Am J Cardiol*. 2001, 15;88(8):890-3
10. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2786-2792.

- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001 Oct 4;345(14):1014-21.
3. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and Nterminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93 (11):1963-9.
4. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21-28.
5. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-29.
6. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart*. 1999 Feb;81(2):114-20.
7. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1656-61.
8. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-AMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 21;44(2):335-9.
9. Foy SG, Crozier IG, Richards AM, et al. Neurohormonal changes after acute myocardial infarction. Relationships with haemodynamic indices and effects of ACE inhibition. *Eur Heart J*. 1995 Jun;16(6):770-8.



9. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002 Sep 11; 288(10): 1252-1259
10. Poulsen SH, Jensen SE, Nielsen JC, Moller JE, Egstrup K. Serial changes and prognostic implications of a Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000 Jan 1;85(1):19-25.
11. Ascione L, De Michele M, Accadia M, et al. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16(10): 1019-1023.
12. Wenger NK: Cardiovascular disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 609-690.
13. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, et al. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(2): 319-327.
14. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91(1): 37-45
15. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1659-68.
16. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1:397-402.
17. Cheuk-Kit Wong, Harvey D. White, Robert G. Wilcox, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000; 140: 878-885.

8. Zabel KM, Hathaway WR, Peterson ED, et al. Baseline electrocardiogram predicts 30-day mortality among 32,812 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:342A.
9. O. P. Pedersen, H. Baggert, L. Kober and C, Torp-Pedersen (TRACE study group). The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/ -flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 748-754.
10. Pietila K, Harmoinen A, Poyhonen L, et al. Intravenous streptokinase treatment and plasma C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987; 58: 225-229.
11. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784.
12. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-243.
13. Giampaolo Cerisano, Leonardo Bolognese, Piergiovanni Buonamici, et al. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in reperfused anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:793-9.