

ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ'NDE N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

*Ufuk ERYILMAZ¹, Osman Akın SERDAR², Tevfik Fikret İLGENLİ³,
Sezgin ALBAYRAK⁴, Melahat DİRİCAN⁵, Zehra SERDAR⁵, Dilek YEŞİLBURSA²*

ÖZET

AMAÇ: B tipi Natriüretik peptid düzeyi akut koroner sendromlu hastalarda prognozu belirlemede kullandığımız belirteçlerdendir. Bu çalışmada natriüretik peptid ailesinden N Terminal (NT) proBNP' nin ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsülü olgulardaki prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği yoğun bakım ünitesinde akut ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü tanısı ile izlenen 57 hasta incelendi. Olgulardan 6 ve 36. saatte plazmada NT-proBNP bakılmak üzere venöz kan örnekleri alındı. Eş zamanlı EKG'leri çekildi ve kardiyak enzimleri çalışıldı. Üçüncü ayda hastalar, istenmeyen major kardiyak olaylar (ölüm, revaskülarizasyon, tekrarlayan miyokard enfarktüsü ve angina) açısından değerlendirilirken NT-proBNP değerleri ölçüldü. Her üç NT-proBNP değeri ile istenmeyen major kardiyak olaylar arasındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR: Hastalar ST segment yükselmesine göre anterior MI geçiren (Grup A) ve inferior MI geçiren (Grup B) hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Grup A' da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük, duvar hareket skor indeksinin daha yüksek olduğu saptandı. Üçüncü ay sonunda en az bir istenmeyen major kardiyak olay geçirenlerle hiç geçirmeyenler arasında NT-proBNP seviyeleri açısından anlamlı istatistiksel fark elde edilemedi ($p>0,05$). 36. saatte saptanan ortalama NT-proBNP düzeyi 6. saat ortalama NT-proBNP düzeyi ile kıyaslandığında grup A olgularında $10,6\pm 26,2$ kat artış gösterdiği, grup B olgularında $3,6\pm 4,7$ kat artış gösterdiği saptandı ve bu değer her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,016$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve NT-proBNP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. 36. saat NT-proBNP düzeylerinin 300 pg/ml'nin üzerinde olması kötü prognozun öngörücüsüydü.

SONUÇ: NT-proBNP düzeyleri istenmeyen major kardiyak olayları öngörmede önemli katkı sağlayabilir. Özellikle 36. saat NT-proBNP değerlerinin 300 pg/ml'nin üzerinde olması istenmeyen major kardiyak olayların önceden tespitinde ve önlem alınmasında yararlı olabilir.

Anahtar sözcükler: Akut miyokard enfarktüsü, NT- proBNP

The Prognostic Value of N- Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction

ABSTRACT

OBJECTIVE: B-type natriuretic peptide levels has been used as a biological marker for prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS). We sought to determine the prognostic value of N-Terminal (NT) proBNP in patients with ST segment elevation myocardial infarction.

MATERIALS and METHODS: 57 patients from Uludağ University Cardiology Department Intensive Care Unit with ST segment elevation myocardial infarction if they matched the inclusion criteria after the standart treatment was began to patients were enrolled. We measured the NT-proBNP in plasma specimens in the 6th and 36th hours after hospitalization. The cardiac markers were measured and taken ECG records at the same times. After follow up of third month the major adwers cardiovascular events (MACE) were evaluated and NT-proBNP was measured again. The relation between MACE and each of NT-proBNP levels were analysed.

RESULTS: The patients which were included to the study were divided in two groups in terms of ST segment elevation. These groups are anterior MI (Group A) and inferior MI (Group B) patients. In Group A the left ventricle ejection fraction was found lower and wall motion score index was found higher but they were not statistically significant ($p>0,05$). After the third month there was no statistically difference in NT-proBNP levels between the group which had minimally one MACE and the other group which had no MACE ($p>0,05$). The 36th hours mean NT-proBNP levels compared with sixth hours mean NT-proBNP levels was statistically different in two groups. In Group A, NT-proBNP levels increased $10,6\pm 26,2$ times and in Group B NT-proBNP levels increased $3,6\pm 4,7$ times ($p=0,016$). There was no correlation between left ventricle ejection fraction and NT-proBNP levels. Especially we found that the patients which had 36th hours NT-proBNP level over 300 pg/ml showed worse prognosis depending on major cardiovascular adwers events.

CONCLUSION: Circulating NT-proBNP levels appear elevated in patients with ST Elevation ACS. 36th hours NT-proBNP value over 300 pg/ml, are associated with worse prognosis depending on major cardiovascular events.

Keywords: Acute myocardial infarction, NT-ProBNP

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, AYDIN, TÜRKİYE

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, BURSA, TÜRKİYE

³Özel Konya Hospital, Kardiyoloji Kliniği, KONYA, TÜRKİYE

⁴Ordu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ORDU TÜRKİYE

⁵Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, BURSA, TÜRKİYE

Natriüretikpeptidler kalpte miyositlerde üretilen ve salınan vazoaktif hormonlardır¹. Prohormon olarak pro-BNP şeklinde sentezlenir ve enzimatik yolla BNP ve N terminal (NT)-proBNP olmak üzere ikiye ayrılır. Acil servislerde kalp yetersizliği tanısında kullanılması önerilmektedir². Miyokard enfarktüsü sonrası düzeylerinin arttığı ve olumsuz kardiyovasküler olay riskini belirlemede kullanılabileceği gösterilmiştir³.

Akut koroner sendromlar (AKS), koroner kan akımının ani olarak azalması ile birlikte ortaya çıkan miyokarda ait iskeminin oluşturduğu bütün klinik tabloları ifade eder. Bu durumlar arasında ST segment yükselmeli akut koroner sendromlar önemli bir yer tutar. Hastanın taburcu edildikten sonraki riskini belirlemede iskemik alanın yaygınlığı, iskeminin hemodinamik sonuçları ve koroner aterosklerozun derecesi önem taşır. Bu konuda miyokardiyal hasarın belirteçleri yetersiz olabilir⁴.

Çeşitli çalışmalarda AKS'lu hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki ortaya koyulmuştur^{5,6}. Bu çalışmaların çoğu retrospektif yapılmıştır. Ülkemizde ise, bu konu ilgili yapılan çalışma saptanamadı. Bu nedenle prospektif bir çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmada ST segment yükselmeli hastalarda NT-proBNP düzeyleri ölçümünün prognozu belirlemeye etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

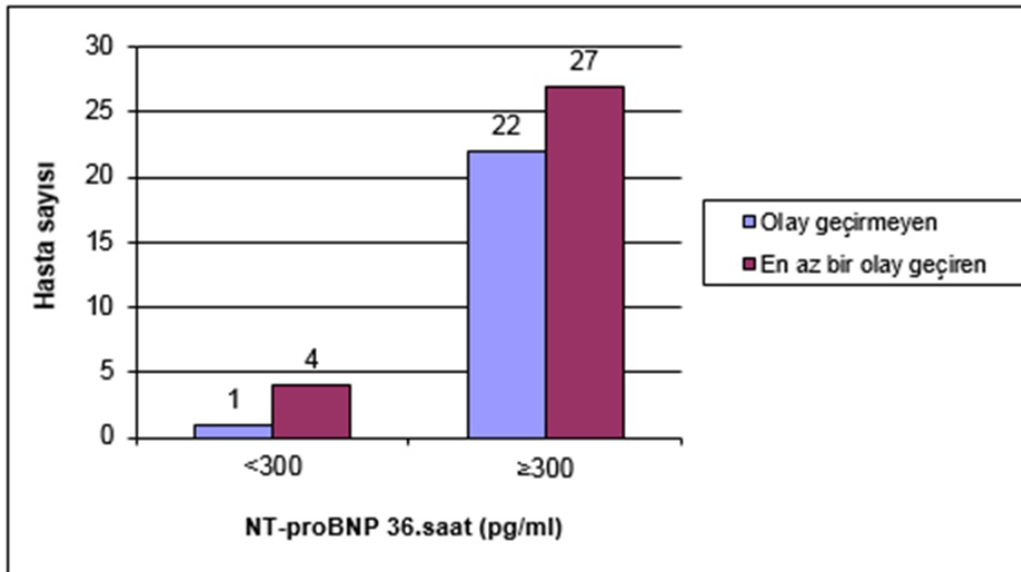
1-Çalışma Grubu

Çalışma grubunu yoğun bakım ünitesine ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü tanısıyla yatırılan 57 hasta oluşturdu. Yerel etik kurulun onayladığı çalışma protokolü uygulandı. Hastalar aydınlatılmış onam formuna göre bilgilendirilerek

onayları alındı. ST elevasyonlu enfarktüs tanısı tanısı Marriott kriterleri temel alınarak kondu. Bu kriterlere göre epikardiyal hasar tanısının kesinleşmesi için:

(1) ST segmentinin QRS kompleksi ile birleştiği noktanın (j noktası) elevasyonu: (a) İki veya daha fazla ekstremite derivasyonunda veya V4'den V6' ya kadarki göğüs derivasyonlarında ≥ 1 mm veya (b) V1-V3 arasındaki göğüs derivasyonlarının iki veya daha fazlasında ≥ 2 mm (2) V1-V3 arasındaki göğüs derivasyonlarının iki veya daha fazlasında 1 mm ST segment depresyonu kriterlerin den bir tanesi gereklidir⁷. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri kayıt edildi. Hastalar 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen 12 kanallı elektrokardiyografi ile değerlendirildi. Standart 12 derivasyonlu EKG, hastaların yatışında sağ derivasyonları da içine alacak şekilde genişletildi. Ardından primer PTCA/trombolitik tedavinin bitiminde ve 3'er saatlik aralarla 24 saat boyunca hasta EKG'leri tekrarlandı. Hastaların yoğun bakıma yatışlarının 6 ve 36. saatlerinde EKG kayıtları alındı. Hastalar EKG' deki ST segment yükselmesinin yerine göre iki gruba ayrıldı. Anterior derivasyonlarda ST segment yüksekliği saptanan grup (V1-V6) A grubunda 34 hasta yer aldı. İnförior derivasyonlarda ST segment yüksekliği saptanan grup (D2-D3-aVF) B grubunda ise 24 hasta yer aldı. EKG kayıtları ile eş zamanlı olarak tüm hastalardan plazmada NT-proBNP değerleri ölçülmek üzere 3'er cc ön kol veni kan örnekleri alındı.

Alınan kan örneklerinden bir kısmı 1 saat içinde santrifüje edilerek ayrılan plazma -20 C' de dondurularak -70 °C' de, Uludağ Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda sağlanan özel koşullarda saklanması sağlandı. Plazma için alınan kan örneğiyle eş zamanlı alınan diğer kan örneklerinde, kardiyak enzimlerden CK ve CK-MB düzeyleri ile glukoz



Şekil 1. 36. saat NT - proBNP (pg/ml) seviyelerine göre kesin değer 300 pg/ml aldığımda hiç olay geçirmeyen grup ile en az bir istenmeyen major kardiyovasküler olay geçiren hasta sayısı.

düzeyi gibi biyokimyasal parametreler aynı anda çalışılarak kayıt edildi. İlk 12 saat alınan örneklerde Troponin I düzeyinin 1.0ng/ml'nin üzerinde olması pozitif kabul edildi.

Serum NT-proBNP düzeyleri ölçülürken elektrokemilüminesans teknolojisine dayalı tek adımlı enzim immunoassay yöntemi (Elecsys 2010, RocheDiagnostics) kullanıldı.

Hastalar 3. ayın sonunda kontrole çağrılarak bu süre içerisindeki semptom ve klinik özellikleri sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Kullanmakta oldukları ilaçlar ve 3. ay kolesterol değerleri kaydedildi. Poliklinik takibinde, hastalardan onay alınarak 3. ay için NT-proBNP bakılmak üzere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri benzer şekilde santrifüje edilerek ayrılan plazma daha sonra çalışılmak üzere -70 C' de saklandı. Uludağ Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda özel koşullarda saklanan plazma örnekleri, daha sonra aynı kit ile çalışıldı ve sonuçlar çalışma veri tabanına aktarıldı.

Hastalar 3. ay poliklinik kontrolünde birincil sonlanım noktaları açısından değerlendirildi. Koroner anjiyografileri yapılan ve girişimsel veya cerrahi tedavi uygulanan hastalar kaydedildi.

Birincil sonlanım noktaları 3 ay içinde gelişen ölüm, tekrarlayan MI, tekrarlayan angina ve revaskülarizasyon olarak tanımlandı. Revaskülarizasyon, girişimsel olarak yapılan PTCA ve/veya koroner stent yerleştirilmesi işlemi ya da cerrahi koroner bypass olarak tarif edildi.

Tüm hastalara sol ventrikül duvar hareket anormallığı, sol ventrikül morfolojisi ve sistolik fonksiyon açısından ekokardiyografik inceleme uygulandı. Ekokardiyografik analizler Hewlett-Packard Sonos 2000 cihazında 2.5MHz'lik prob kullanılarak yapıldı.

2-Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Önceden myokard enfarktüsü geçirenler, akut veya kronik kalp yetersizliği olanlar, sistolik fonksiyon bozukluğu olanlar, renal, hepatik, enflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olanlar, kardiyomyopatisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3-Tedavi Protokolü

Tüm hastalara tedavi eden kardiyoloğun düzenlediği standart tedavi protokolü uygulanmıştır.

4-Anjiyografik Analiz

Çalışmaya alınan hastalara yoğun bakımdayken veya takip eden üç aylık periyod içerisinde koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografi, hemodinami laboratuvarında, PHILIPS Optimus /2000/PolyC/Larc cihazı ile 'Judkins' yöntemi ile uygulandı. Alınan koroner anjiyogramlar en az iki uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. %70 ve üzerindeki koroner darlıklar, hemodinamik açıdan anlamlı darlık olarak tanımlandı. Hastalar koroner

lezyonlarına göre iki gruba ayrıldı. En az bir koroner arterinde, hemodinamik açıdan anlamlı darlığı bulunan hastalar ilk grubu oluştururken, 2. grup, herhangi bir koroner arterinde hemodinamik olarak anlamlı darlığı olmayan hastalardan oluşturuldu.

Birincil sonlanım noktaları 3 ay içinde gelişen ölüm, tekrarlayan MI, tekrarlayan angina ve revaskülarizasyon olarak tanımlandı. Revaskülarizasyon, girişimsel olarak yapılan PTCA ve/veya koroner stent yerleştirilmesi işlemi ya da cerrahi koroner bypass olarak tarif edildi.

5-İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 13.0 istatistik modülü kullanıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Kategorik veriler ise sıklık ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırmalarında iki grup için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-Kare testi Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenlere göre grup içinde farklılık olup olmadığı Wilcoxon İşaret Sıra testi ile incelendi. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson Korelasyon Katsayısı ve Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı hesaplandı. Tüm istatistiksel analizlerde iki yanlı hipotez testleri ve 0.05 anlamlılık düzeyi kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza toplam 57 hasta (49 erkek) alındı. Hastaların yaş ortalamaları; 56,1±11,9 yıl (erkeklerde 55,8±11,3 yıl, bayanlarda 58,0±12,6 yıl) olarak tespit edildi. Hastaların gruplara göre dağılımı ve özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Grupların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde Grup B' deki hastaların yaş ortalamaları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut değildi (p=0,591).

Olguların koroner yoğun bakıma yatışı ile birlikte saptanan hemodinamik parametreleri, laboratuvar değerleri, EKG'deki ST segment depresyon oranı ve trombolitik tedavi seçimi Tablo 2'de gösterilmiştir. Olguların koroner yoğun bakıma yatışı ile birlikte hemodinamik parametrelerden kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların koroner yoğun bakıma yatışı ile birlikte çekilen EKG'lerinde ST segment elevasyonu ile birlikte ST segment depresyonu varlığı değerlendirildiğinde Grup A'da 11 olgu (%32,4), Grup B'de 19 olguda (%82,6) ST segment depresyonu mevcuttu (p<0,001).

Çalışmaya alınan 57 hastanın 53' üne (%92,9) trombolitik tedavi uygulandı. Grup A'daki 34 hastanın 22'sine t-PA (%64,7), 9'una (%26,5) streptokinaz

uygulanırken, Grup B'deki 23 hastanın 14'üne (%60,9) t-PA, 8'ine (%34,8) streptokinaz uygulandı. Bir olgunun ileri yaşlı (82 y) olması, bir olguda serebrovasküler olay saptanması, bir olguya travmatik kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmış olması ve bir olguya primer PTCA uygulanması nedeniyle trombolitik tedavi uygulanmadı.

Her iki grupta ölçülen NT-proBNP düzeylerinin ortalamaları ve daha sonraki ölçümlerle yüzde değişimleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Grup A'da 6.

saat NT-proBNP düzeyi ortalaması $409,4 \pm 564,5$ pg/ml olarak tespit edilirken, Grup B' de $424,7 \pm 661,9$ pg/ml olarak tespit edildi ($p > 0,05$). 36. saatlerde yapılan ölçümler ortalama Grup A'da $10,6 \pm 26,2$ kat kadar artış saptanırken, Grup B'de $3,6 \pm 4,7$ kat kadar artış saptandı. Her iki grup arasında artış oranları açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p = 0,016$). Üçüncü ay yapılan ölçümlerde gruplar arasındaki NT-proBNP düzeyleri yüzde değişimi açısından mevcut olan farkın kaybolduğu gözlemlendi ($p > 0,05$).

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Grup A n:34	Grup B n:23	p
Yaş (yıl)	54,8±11,3	58,0±12,6	0,591
Cinsiyet (erkek/kadın)	30/4	19/4	0,702
KAH Aile Anamnezi	7(%20,6)	3(%13,0)	0,724
Sigara	26 (%76,5)	17(%73,9)	0,826
Hipertansiyon	6 (%17,6)	10(%43,5)	0,03
Diyabetes Mellitus	5 (%14,7)	2(%8,7)	0,689
Hiperkolesterolemi	7 (%20,6)	5(%21,7)	> 0,05
VKI (kg/m ²)	28,47±4,36	26,77±2,87	0,102
MI Anamnezi	3 (%8,8)	2 (%8,7)	> 0,05

KAH: Koroner Arter Hastalığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MI: Miyokard Enfarktüsü. Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2. Tüm olguların gruplara göre hemodinamik, laboratuvar, ST segment depresyonu ve trombolitik tedavi seçimi oranları.

	Grup A n:34	Grup B n:23	P değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	79,4±18,0	72,6±14,2	0,174
SKB (mmHg)	120,0± 21,3	124,1±24,5	0,542
DKB (mmHg)	77.6 ±15.6	74.7±15.3	0,349
Nabız basıncı (mmHg)	42.5 ±10.9	49.3±16.1	0,137
T. Kolesterol (mg/dl)	184.8±36.6	191 ±39.1	0,763
HDL-K (mg/dl)	36.7 ± 7.8	35±8.7	0,397
LDL-K (mg/dl)	174.7±30.4	126.8±31.8	0,955
Trigliserid (mg/dl)	120.8 ± 60,1	145.7±86,6	0,329
Glukoz (mg/dl)	164,3±67.7	149.5±71.0	0,279
ST depresyonu (≥1 mm)	11 (%32,4)	19 (%82,6)	<0,001
Killip sınıf (I / II / III / IV)	13/20/1/0	18/4/1/0	-
Trombolitik (tPA / strep.)	22/9	14/8	-

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, tPA: Doku Plazmijen Aktivatörü, Strep: Streptokinaz. Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 3. Tüm olguların gruplara göre 3 aylık dönem içinde bakılan 6. saat, 36. saat ve 3. aydaki NT-pro BNP düzeyinde değişim yüzdesi.

	Grup A N:34	Grup B n:23	P
NT – proBNP 6.saat (pg/ml)♦	409,4±564,5	424,7±661,9	0,839
NT- proBNP 36.saat (pg/ml)	2431,6±4481,5	1169,2±1689,0	0,016
NT- proBNP 3. ay (pg/ml)	304,4±242,7	320,2±460,0	0,411

♦(pg/ml=pmol/Lx8,457

LVEF Grup A' da %38,12±8,2 ve Grup B' de %46,59±8,92 olarak saptandı (p>0,05).

Olguların 6-36. saat ve 90. gün ölçülen NT-proBNP değerleri ile LVEF arasında da bir korelasyon saptanamadı (p>0,05).

Koroner anjiyografi 3 aylık dönem içinde 42 hastaya (%73,7) uygulandı. Bu hastalardan 24'ü anterior MI, 18'i inferior MI geçirmiş hastalardı. MI lokalizasyonuna göre anlamlı hemodinamik darlığı mevcut damar sayıları her iki grup arasında benzerdi. Anterior MI geçiren grupta 16 hastada tek damar, 6 hastada iki damar ve 2 hastada üç damar hastalığı saptanırken, inferior MI geçiren grupta 7 hastada tek damar, 6 hastada iki damar ve 5 hastada üç damar hastalığı mevcuttu (p>0,05).

Hastaların üç aylık izleminde major istenmeyen kardiyak olay her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Anterior MI geçiren 2 hastadan 3. ayın sonunda iletişim eksikliği nedeniyle haber alınamadı. Üç aylık izlem sonunda anterior MI geçiren 2 hastanın ex olduğu öğrenildi. Revaskülarizasyon açısından bakıldığında anterior MI geçiren 32 hastanın 20' sine (%62,5) medikal tedavi, 4'üne (%12,5) elektif PTCA, 8'ine (%25) koroner baypas kararı verilirken, inferior MI geçiren 23 hastanın 11'ine (%47,8) medikal tedavi, 6'sına (%26,1) elektif PTCA, yine 6' sına koroner baypas kararı verildi. 3 aylık dönem içinde anterior MI grubunda 1 (%3,2), inferior MI grubunda 2 (%8,7) hasta tekrar MI geçirdi. Anginal yakınmalar açısından bakıldığında anterior MI geçiren grupta 9 hasta (%29), inferior MI geçiren grupta 3 hastada (%13) anginal yakınmalar mevcuttu.

TARTIŞMA

Natriüretik peptidlerin akut koroner sendromlu olgularda, troponinlerden farklı olarak daha çok artmış duvar gerilimine bağlı salgılanmaları nekrozdan bağımsız ek prognostik bilgiler taşıyabilecekleri fikrini doğurmuştur^{1,8}. Natriüretik peptidler olarak ANP, BNP ve N-terminal fragman, NT-proANP'nin düzeyinin yükselmesinin miyokard enfarktüsü sonrası uzun dönem sağkalım ile ilişkili

olduğu ayrıca bu ilişkinin geleneksel kardiyovasküler risk belirteçlerinden bağımsız olduğu daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir^{9,10}.

Çalışmamızda elde edilen ana bulgulardan birincisi; 36. saatte saptanan ortalama NT-proBNP düzeyi 6. saat ortalama NT-proBNP düzeyi ile kıyaslandığında Grup A (anterior MI) olgularında 10,6±26,2 kat artış gösterdiği, Grup B (inferior MI) olgularında 3,6±4,7 kat artış gösterdiğinin belirlenmesidir. Bu değer her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur (p=0,016). Bu durum anterior miyokard enfarktüsü olan hasta grubunda etkilenen miyokard bölgesinin yaygınlığı ile ilişkili olabilir. Daha da önemlisi özellikle 36. saat NT-proBNP düzeyi üçüncü ay sonunda major kardiyovasküler olaylar açısından öngörücüdür. Bu değer 300 pg/ml den yüksek olması riskin arttığını ifade ediyordu. Seo ve ark. ST yükselmeli akut koroner sendromlu olgularda hastanın ilk geldiği anda ölçülen yüksek BNP düzeyinin primer PTCA sonrası miyokard doku perfüzyon bozukluğunun öngörücüsü olabileceğini öne sürmüşlerdir¹¹. Neyou ve ark. çalışmalarında 500 pg/ml'nin üzerindeki BNP düzeyinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ve hastane içi mortalite ile ilgili olduğunu belirlemişlerdir¹². Bulgularımız bu çalışmalarla uyumludur.

Omland ve ark.'nın NT- proBNP'nin AKS olgularındaki uzun dönem mortalite ile ilişkisini araştıran çalışmasında NT-proBNP için plazma örnekleri ortalama 3 günlük süre içinde alınmış ve 609 hastadan toplanan örnekler çalışılmıştır¹³. Tüm hastalar için ortalama NT-proBNP değerleri 545 pmol/L olarak tespit edilmiş, bu değerler beklendiği üzere STEMI grubunda ortalama 1034 pmol/L, NSTEMI'de 644 pmol/L, stabil olmayan angina olgularında 179 pmol/L olarak gerçekleşmiştir. Ortalamanın üzerinde NT-proBNP değerine sahip hastaların daha yaşlı oldukları, daha yüksek serum kreatinin, pik troponin ve CKMB düzeyine sahip oldukları, daha yüksek Killip sınıfında oldukları, daha fazla ST segment deviasyonuna sahip oldukları ve anterior duvar EKG değişikliğinin daha fazla

gözlendiği tespit edilmiştir. Kendi çalışmamızda plazma örnekleri STEMI olgularından yatışlarının 6 ve 36. saatlerinde alınmış ve 3. ay poliklinik kontrollerinde ölçüm tekrar edilmiştir. 6.saat NT-proBNP değerlerinin ortalaması anterior MI geçiren grup (Grup A) için 409 pg/ml, inferior MI geçiren grup (Grup B) için 424 pg/ml olarak gerçekleşmiştir ($p>0,05$). Bunun nedeni gruplardaki hasta sayısının az olması ve kullanılan kitle ilgili olabilir.

Geçmiş yıllarda ticari olarak farklı natriüretik peptid immunoassay yöntemleri (EIA, IRMA, ELİSA) geliştirilmiştir¹⁴. Çalışmamızda kullandığımız elektro kemilüminesans teknolojisine dayalı tek adımlı enzim immunoassay yöntemi (Elecsys 2010, Roche Diagnostics) iki poliklonal antikorun NT-proBNP' de lokalize epitoplara tanınması esasıyla ölçüm yapmaktadır. NT-proBNP düzeyi sağlıklı 55 yaş altı kadınlarda ortalama 152 pg/ml, 65 yaş üstünde 265 pg/ml, benzer yaş grubunda erkeklerde 75,8 ve 157 pg/ml olarak ölçülmüştür¹⁵. Daha önceki çalışmalarda farklı kardiyovasküler hastalıklar farklı immunoassay yöntemleri ile test edildiği için elde edilen sonuçları birebir kıyaslamak mümkün olamamaktadır¹⁶.

Takip süresinin kısa olması, çalışmada kontrol grubunun olmaması ve çalışmaya dahil edilen olgu sayısının göreceli olarak az sayıda olması çalışmamızda temel kısıtlayıcı faktörler olmuştur.

Sonuç olarak; NT-proBNP seviyelerinin istenmeyen major kardiyak olayları öngörmede önemli bilgiler sağlayacağı kanısındayız. Özellikle 36. saat NT-proBNP değerlerinin 300 pg/ml'nin üzerinde olması istenmeyen major kardiyak olayların tespitinde ve önlem alınmasında önemli katkılar yapabilir. Bu konu ile ilgili daha uzun süreli takiplerin yapılacağı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998;339:321-8.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary. *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40.
3. Winter RJ, Stroobants A, Koch KT, Bax M. Plasma N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide for prediction of death or non fatal myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:1481-5.
4. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostic and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-42.
5. Goyal BM, Sharma SM, Walia M. B-type natriuretic peptide levels predict extent and severity of coronary artery disease in non-ST elevation acute coronary syndrome and normal left ventricular function. *Indian Heart J* 2014 Mar-Apr;66(2):183-7.
6. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:463-5.
7. Wagner GS. Ischemia and injury due to insufficient blood supply. *Marriott's practical electrocardiography* 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001:163-78.
8. Wiviotta SD, Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2004;346:119-28.
9. Omland T, Aakvaag A, Bonarje VVS, Caidahl K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-9.
10. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, Mannucci PM, Mininni N, Prando MD, Tubaro M, Vernocchi A, Vecchio C; Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;13:123-4.
11. Seo SM, Kim S, Chang K, Min J, Kim TH, Koh YS, Park HJ, Shin WS, Lee JM, Kim PJ, Chung WS, Seung KB. Plasma B-type natriuretic peptide level can predict myocardial tissue perfusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011;22(6):405-10.
12. Neyou A, O'Neil B, Berman AD, Boura JA, McCullough PA. Determinants of markedly increased B-type natriuretic peptide in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2011 Feb;29(2):141-7.
13. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.
14. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004;50:33-50.
15. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Beckerat NV. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:553-7.
16. Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clinical Chimica Acta* 2004;349:25-38.

YAZIŞMA ADRESİ

*Yrd. Doç. Dr. Ufuk ERYILMAZ
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, AYDIN, TÜRKİYE*

E-Posta : drufukeryilmaz@gmail.com