

Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olan Olgularda B-Tipi Natriüretik Peptidin Sessiz Miyokard İskemisini Öngördürmedeki Rolü

The Role of B-Type Natriuretic Peptide for Predicting Silent Myocardial Ischemia in Patients with end Stage Renal Disease

Fatih Poyraz¹, Vedat Şimşek¹, Murat Turfan², Fatma Ayerden Ebinç³, Timur Timurkaynak⁴

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Kırıkkale

² Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, İstanbul

³ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kırıkkale

⁴ İstanbul Özel Bayındır Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz hastalarında sessiz miyokard iskemisini belirlemede BNP'nin ön gördürücü rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya anjinal yakınması olmayan toplam 53 hemodiyaliz hastası dâhil edildi. Sessiz miyokard iskemisini belirlemek amacıyla ile tüm olgulara 24 saatlik ambulator elektrokardiyografik monitorizasyon yapılarak sessiz iskemi olanlar ve olmayanlar olarak gruplandı. BNP düzeyleri için kanlar tüm hastalardan haftanın 2.hemodiyaliz seansı öncesi alındı.

Çalışmaya katılan hastaların ortanca yaşı 50 (%60 erkek) idi. Erkek cinsiyet ve hiperlipidemi sıklığı sessiz iskemi olan grupta daha fazla idi bunun dışındaki demografik ve ekokardiyografik parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu. Ortanca BNP konsantrasyonu sessiz iskemi olan grupta anlamlı derecede artmış bulundu [sırası ile 682,7 (234,7) pg/ml vs 503,2 (103,7) pg/ml, p=0.006]. Sol ventrikül kitle indeksi (r=0.502,p<0.001) ile mitral E/Em ortalama (r=0.604,p<0.001) değerleri ve bazal BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Bilinen koroner arter hastaları dışlandıktan sonra yapılan lojistik regresyon analizinde BNP sessiz miyokard iskemisini gösteren bağımsız bir öngördürücü olarak tespit edildi [OR=1.08 (%95 CI 1.006-1.159), p=0.034]. Koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlarda işlem karakteristiği eğrisi ile yapılan analizde (eğri altında kalan alan 0.773, p=0.006), en iyi kesim noktası olarak 546 pg/mL seçildiğinde BNP'nin sessiz iskemi varlığını %90 duyarlılık ve %57 özgüllük ile saptadığı bulundu.

BNP hemodiyaliz hastalarında sessiz miyokard iskemisini saptamada yüksek duyarlılıklı bir tarama testi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Sessiz miyokard iskemisi, B-tipi natriüretik peptid, son dönem böbrek yetmezliği, hemodiyaliz

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tüm dünyada giderek büyüyen bir sağlık problemidir. Bu hastalarda ölüm oranı yaşlarına göre çok yüksektir ve kardiyak nedenli ölümler en önde gelen ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Bilgi Bankası (USRDS) verilerine göre

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the value of BNP for detecting silent myocardial ischemia in dialysis patients.

53 hemodialysis patients with no anginal symptoms were included. Ambulatory electrocardiographic monitorisation were done to all patients in order to determine silent myocardial ischemia. BNP assays were done to all patients before the second hemodialysis session of the week.

The median age of the participants was 50 (60 % male). Male sex and hyperlipidemia were more frequent in the silent ischemia group. Other demographic and echocardiographic parameters were similar in both groups. The median BNP concentration was significantly higher in the silent ischemia group (682,7 pg/mL vs 503,2, p=0,006). Left ventricular mass index (r=0,502, p<0,001) and mitral E/ Em mean (r=0,604, p<0,001) showed significant positive correlation with basal BNP concentrations. Logistic regression analysis revealed BNP as an independent predictor of silent myocardial ischemia development in patients with no known coronary artery disease (OR=1,08, %95 CI: 1,006-1,159). ROC analysis in order to determine the usefulness of BNP as a screening test revealed %90 sensitivity and %57 specificity (area under the curve=0,773, p=0,006) for predicting silent myocardial ischemia.

BNP might be of value in predicting silent myocardial ischemia determined with ambulatory electrocardiographic monitorisation in hemodialysis patients.

Keywords: Silent myocardial ischemia, B-type natriuretic peptide, end stage renal disease, hemodialysis

tüm kardiyak ölümlerin yaklaşık 1/5'i ani kardiyak ölüm (AKÖ) olarak gerçekleşmektedir (1). Bu hastagrubunda sıklıkla görülen diyabet, polinoropati ve fiziksel aktivite kısıtlılığı nedeni ile iskemik kalp hastalığı çok sık görülmesine rağmen hastaların birçoğu asemptomatik kalmaktadır. Tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH) dışında, bu hastalar sunum- ihtiyaç uyumsuzluğu sebebiyle sekonder miyokard

iskemisi gelişimi yönünden de yüksek risk altındadır çünkü bu hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi, anemi ve endotel disfonksiyonu çok sık görülmektedir. Dolayısı ile bu hastalarda görülen AKÖ olaylarının büyük kısmında, önemli bir bölümü sessiz seyreden, miyokard iskemisi sorumlu tutulmaktadır (2).

Giderek artan in vitro deneyler ve normal böbrek fonksiyonlu olgularda yapılan klinik araştırmalar artmış BNP düzeylerinin miyokard iskemisi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (3-7). Son dönemde yapılan çalışmalarda ise sessiz miyokard iskemisi riski yüksek olan normal böbrek fonksiyonlu diyabetik hastalarda, inme geçirmiş olgularda ve hipertrofik kardiyomyopatilerde sessiz iskeminin bazal BNP düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda tarama testi olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (8-10). SDBY olgularında ise bazal BNP düzeyleri normal böbrek fonksiyonlulara göre belirgin artmış olmasına rağmen yapılan çalışmalar bazal BNP düzeylerinin bu hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül kitle indeksi ve pulmoner kapiller kama basıncı gibi hemodinamik parametrelerle ve koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyeti gibi klinik parametrelerle anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (11-13). Ayrıca BNP SDBY olgularında kardiyak ve tüm nedenlere bağlı ölümü öngördüren bağımsız bir prognostik parametre olarak saptanmıştır (14).

SDBY olgularında elektrokardiyografik olarak gösterilen ST segment değişikliklerinin klinik önemi tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar özellikle diyaliz seansları sırasında görülen ST segment değişiklikleri ile tıkayıcı KAH arasında ilişki saptayamamışlar ve bu değişikliklerin diyaliz sırasında gerçekleşen hızlı elektrolit ve hacim değişikliklerine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (15-17). Ancak bu konuda giderek artan bulgular bu hasta grubunda görülen ST segment depresyonunun klinik önemini ortaya koymaktadır. Nakamura ve ark. asemptomatik diyaliz hastalarında diyaliz esnasında gözlenen ST depresyonunun tıkayıcı KAH ile ilişkili olduğunu ve lezyonlar revaskülarize edildikten sonra bu ST depresyonlarının düzeldiğini göstermişlerdir (18). Bir başka çalışmada ise, AEM ile gösterilen dinamik ST depresyonu SDBY olgularında akut koroner sendrom ve ölüm gelişimi açısından bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur (19). Bir başka plasebo kontrollü çift kör AEM çalışmasında ise yavaş salımlı diltiazem ile SDBY olgularında gözlenen ST depresyonu sıklığında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (20). Son olarak, SDBY olgularında ventriküler aritmiler normal popülasyona göre daha sık görülmekte ve bu ventriküler aritmiler akut koroner sendrom ve kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (21). Yapılan pek çok çalışmada AEM ile saptanan

SMİ'nin SDBY olgularında artmış ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,22). Sonuç olarak, SDBY olgularında miyokard iskemisinin sıklıkla tıkayıcı KAH olmaksızın da gelişebildiği göz önüne alınacak olursa AEM ile gösterilen iskemi bulgularının tıkayıcı KAH'ı gösterme gücü sorgulanabilir olmakla beraber bu olgularda ciddi klinik sonuçlara neden olan önemli bir prognostik belirteç olduğu aşikardır.

Bu çalışmamızda amacımız SDBY olgularında bir tarama testi olarak bazal BNP düzeylerinin AEM ile gösterilen SMİ'ni saptamadaki güvenilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışma Popülasyonu:

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde en az 6 aydır düzenli diyalize giren hastalar dâhil edildi. Tüm hastalara haftada 3 gün, 4-4,5 saat süre ile ince delikli fiber hemofan diyaliz yüzeyi ile bikarbonatlı hemodiyaliz uygulanmaktaydı. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam ve lokal etik komite onayı alındı (onay no:2008-361). Çalışma Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Ayrıntılı bir kardiyak anamnez ve muayene sonrası hastaların bazal 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Bu değerlendirme sonunda, klinik kalp yetmezliği bulgusu, ekokardiyografik sol ventrikül disfonksiyonu (EF<%55) veya hemodinamik olarak ciddi kapak hastalığı, bazal elektrokardiyografilerinde atrial fibrillasyon, dal bloğu, kalıcı pil ritmi, $\geq 1,5$ mm ST depresyonu ile terminal son dönem hastalığı ve tipik anjinal yakınması olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

2. Laboratuvar inceleme:

Kan örnekleri, en az 8 saatlik açlığı takiben periferik damarlardan alındı. Rutin biyokimyasal parametreler otoanalizör kullanılarak standart yöntemle, yüksek duyarlılıklı CRP nefelometrik metod ile ölçüldü. BNP ölçümü için, ticari olarak mevcut hazır enzim immün tarama kitleri kullanıldı (Biomedica Medizinprodukte, Wien, Österreich). Etilendiamin tetraasetat (EDTA)'lı tüplere haftanın 2. Hemodiyaliz seansından önce alınan kanlar, 3000 rpm/dk hızında 5 dakika santrifüj edildi ve plazma kısmı ayrılarak analiz dönemine kadar -80°C'de saklandı. Tüm örneklerin BNP düzeyleri ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile belirlendi.

3. Ekokardiyografik inceleme:

Tüm hastalara Vivid 7 ekokardiyografi cihazının (General Electric, Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) 1,5-4,5 MHz frekanslarında çalışan probu ile

hastalar sol yan lateral dekubit pozisyonunda yatarken 2 boyutlu standart ekokardiyografik inceleme ve atım dalgalı doku doppler inceleme yapıldı. Sol ventrikül EF Amerikan Kalp Cemiyeti ekokardiyografi kılavuzu önerilerine göre M mod veya modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı (23). Sol ventrikül kitle endeksi (SVKİ) Devereux formülü'ne göre hesaplandı ve erkeklerde SVKİ $\geq 135 \text{ gr/m}^2$ ve kadınlarda $\geq 110 \text{ gr/m}^2$ sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi (24). Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için apikal 4 boşluk pencerede mitral kapak yaprakçık uçları arasına atım dalgalı Doppler örneklem kursorü yerleştirilerek erken zirve diyastolik hız (E), geç zirve diyastolik hız (A) ve zirve diyastolik hızların oranı E/A hesaplandı. Doku Doppler inceleme için doku Doppler programı çalıştırıldıktan sonra Nyquist limiti 15-20 cm/sn hızına düşüldü ve atım dalgalı Doppler kursorü mitral anüler bazal lateral (Em lat) ve septal (Em sep) bölgelere konarak erken zirve diyastolik hızlar ölçüldü, ve bunların aritmetik ortalaması alındı (Em ort). Her bir ölçüm için ardışık 3 siklusun ölçümleri yapılarak bunların ortalamaları alındı. Diyastolik disfonksiyon varlığını belirlemek için daha önceden sol ventrikül diyastol sonu basınç artışını en iyi gösteren parametre olarak saptanmış olan E/Em ort parametresi kullanıldı ve önceki çalışmalarda olduğu gibi E/EM ort değeri ≥ 10 olanlar diyastolik disfonksiyonlu kabul edildi (25).

4. Ambulatuvar Elektrokardiyografik İnceleme:

Tüm hastalara haftanın 2. hemodiyaliz seansından hemen önce 3 kanallı Holter EKG kayıt cihazı (Life Card CF digital recorder Del Mar Reynolds Medical limited, Hedford, England) bağlanarak modifiye V1, V2 ve V5 derivasyonlarından 24 saatlik kayıt alındı. Kayıt cihazı çıkarılırken hastalar anjinal yakınmalar açısından sorgulandı. Alınan kayıtlar Holter analiz programı (Del Mar Reynolds Medical Pathfinder Digital Software version V8.602, Hedford, England) yardımı ile değerlendirildi. Otomatik program yardımı ile >1 dakika süre ile bazal ST segmentine göre >1 mm ek ST segment depresyonu olan kayıtlar belirlendi. Daha önceki çalışmalarda SDBY olgularında kullanılan SMİ tanımlaması kullanılarak, bazalde >1 mm ST segment değişikliği olmayan derivasyonlarda sessiz iskemi anjinal yakınma olmaksızın ≥ 1 dakika süre ile bazal ST segmentine göre J noktasından 80 msn sonra horizontal veya aşağı eğimli ≥ 1 mm ST segment depresyonu olması ve ST segment depresyonu olan diğer bir epizoddan en az 1 dakika süre ile ayrılmış olması olarak tanımlandı. Bazalde 1-1,5 mm ST depresyonu varlığında, bazale göre en az 2 mm daha horizontal veya aşağı eğimli ST segment depresyonu varlığı arandı. Bazalde $>1,5$ mm ST depresyonu olanlar incelemeye alınmadı (19). Tüm ST segment depresyonu kayıtlarının 25 mm/s hızında

elektrokardiyografi kâğıdına çıktıkları alındı ve yukarıdaki kriterlere göre değerlendirilmesi hastaların BNP düzeylerinden habersiz olan tecrübeli bir kardiyolog tarafından yapıldı (FP). Ambulatuvar elektrokardiyografik kayıtlardan her hastanın sessiz iskemi epizod sayısı, total iskemik epizod süresi (dakika) ve iskemik epizod süreleri ile bazale göre ST segment depresyon miktarının çarpımlarının toplamı ile elde edilen total iskemik yük (mm x dak) değerleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for Windows 15.0, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Sonuçlar ortanca değerler ve çeyreklikler arası farklar olarak verildi. Oranlar arasındaki istatistiksel farkın önemi Ki-kare (beklenen gözlem sayısı <5 ise Fischer'in kesinlik testi) testi ile devamlı değişkenler arasındaki farkın önemi Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon analizi Spearman korelasyon analizi ile hesaplandı. Değişkenlerin sonlanım varlığının (AEM ile en az 1 SMİ atağı varlığı) bağımsız bir göstergesi olup olmadığını saptamak amacı ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. BNP'nin KAH olmayan olgularda tarama testi olarak güvenilirliğini test etmek amacı ile işlem karakteristiği eğrisi (ROC) analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kesitsel çalışma olarak planlanan bu çalışmaya ortanca 50 yaşında (25), 32'si erkek (%60), 21'i kadın (%40) toplam 53 hasta dâhil edildi. Tüm grupta toplam 7 hastada KAH öyküsü mevcut idi. Bu hastalardan 2 tanesinde geçirilmiş inferior miyokard enfarktüsü sonrası birinde perkutan koroner girişim ile diğerinde koroner arter by-pass cerrahisi ile revaskülarizasyon öyküsü, 3 hastada stabil angina nedeni ile perkutan koroner girişim ile revaskülarizasyon öyküsü mevcut idi, 2 hastada ise medikal tedavi ile asemptomatik stabil KAH vardı.

Hastalara ortanca 22,0 (4,4) saat AEM incelemesi yapıldı. Toplam 11 olguda (%20,7) toplam 27 iskemik epizod tespit edildi. İskemi saptananlarda ortanca epizod sayısı 2 (2), total iskemi süresi 53 dakika (153), maksimum ST depresyon miktarı 1,8 (0,6) mm ve total iskemik yük ortanca 92 (235) mm x dak idi. Hastalar AEM incelemesinde SMİ olanlar ve olmayanlar olarak gruplandı. Buna göre yapılan analizde iskemi görülen grupta erkek cinsiyet ve hiperlipidemik olma oranı anlamlı derecede yüksek idi, diğer demografik

parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Hastalara ait bazal demografik özellikler Tablo 1’de, laboratuvar parametreleri ise Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait bazal klinik özellikler

		Tüm Grup (n=53)	İskemi olan (n=11)	İskemi olmayan (n=42)	p
Yaş		50 (25)	48 (22)	51.5 (24.75)	NS
Erkek Cinsiyet (%)		32 (60)	10 (91)	22 (52)	0.035
VKİ (kg/m ²)		24.1 (5,7)	24.6 (6,1)	23.5 (5,6)	NS
Primer Hastalık	DN (%)	10 (19)	2 (18)	8 (19)	NS
	GN (%)	8 (15)	2 (18)	6 (14)	NS
	Diğer (%)	35 (66)	7 (64)	28 (67)	NS
Kardiyovasküler	ADEİ/ARB (%)	13 (25)	2 (18)	11 (26)	NS
	İlaç Tedavisi				
	β- blokör (%)	17 (32)	4 (36)	13 (31)	NS
	KKB (%)	26 (49)	6 (55)	20 (48)	NS
	Statin (%)	5 (9)	1 (9)	4 (10)	NS
Sigara (%)		19 (36)	6 (55)	13 (31)	NS
KAH (%)		8 (15)	3 (27)	5 (12)	NS
Aile Öyküsü (%)		6 (11)	1 (9)	5 (12)	NS
Hipertansiyon (%)		31 (59)	7 (64)	24 (57)	NS
Diyabet (%)		10 (19)	2 (18)	8 (19)	NS
Hiperlipidemi (%)		11 (21)	5 (46)	6 (14)	0.037
HD Süre (ay)		67 (67)	83 (111)	61.0 (51)	NS
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		120 (25)	120 (20)	115 (20)	NS
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)		70 (10)	80 (10)	70 (20)	NS

VKİ: Vücut kitle indeksi, DN: Diyabetik nefropati, GN: Glomerulonefrit, ADEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, KAH: Koroner arter hastalığı, HD: Hemodiyaliz, NS: İstatistiksel olarak anlamsız

İskemisi olan grupta EF daha düşük, SVKİ, E/A oranı ve SVH gözlenme oranı daha yüksek olma eğiliminde idi ancak gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Benzer şekilde DDİ ile lateral ve mitral anüler erken diastolik hızlar olan E’ lat ve E’ sep ile bunların aritmetik ortalaması olan E’ ort. parametreleri iskemisi olan grupta daha düşük bulundu. Diastolik disfonksiyon göstergesi olarak kullanılan E/E’ ortalama oranı iskemisi olan grupta daha yüksek bulundu. E/ E’ ort değerleri ≥ 10 diastolik disfonksiyon olarak tanımlanıp buna göre hastalar gruplandırıldığında iskemisi olan grupta diastolik disfonksiyonlu hastaların oranı iskemisi olmayan gruptan fazla idi ancak gruplar arasında ekokardiyografik parametreler açısından istatistikî fark saptanmadı.

Hastalara ait ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 3’de özetlenmiştir.

İskemisi olan ve olmayan gruplar BNP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iskemisi olan grupta BNP düzeylerinin olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu saptandı (sırası ile ortanca BNP: 682,7 (234,7) vs 503,2 (103,7) p=0.006). İskemisi olan ve olmayan grupların BNP düzeyleri Figür 1’de gösterilmiştir.

İskemisi olan grupta 3 hastanın KAH öyküsü mevcut iken 8 hastada KAH öyküsü yoktu. İskemisi olan hastalar KAH açısından gruplandırılarak holter ile saptanan iskemik parametreler ve ortanca BNP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 2.Hastalara ait laboratuvar parametreleri.

	Tüm Grup (n=53)	İskemi olan (n=11)	İskemi olmayan (n=42)	p
Hb (g/dL)	11.6 (1,8)	12.3 (2,4)	11.6 (1,7)	NS
BK (x1000/mm ³)	7.3 (2,7)	7.0 (1,3)	7.5 (2,9)	NS
Kreatinin	8.4 (3,5)	9.0 (2,3)	7.9 (3,9)	NS
Sodyum	138 (4)	138.0 (4,0)	138.0 (4,0)	NS
Potasyum	5.0 (0,8)	5.2 (1,6)	4.9 (0,7)	NS
Kalsiyum	9.1 (0,9)	9.5 (0,6)	9.0 (0,7)	0.024
BUN	58 (18)	53.0 (13,0)	58.0 (18,5)	NS
Ürik asit	5.6 (1,8)	5.6 (0,3)	5.4 (1,9)	NS
Fosfor	4.7 (1,5)	4.8 (1,4)	4.5 (1,7)	NS
PTH	325 (456)	453.0 (516,0)	276.0 (434,0)	NS
AKŞ	87 (15,5)	86.0 (17,0)	87.0 (15,8)	NS
Total-K	156.5 (68,5)	148.0 (28,0)	161.0 (79,0)	NS
HDL-K	36 (16,6)	36.0 (22,0)	36.0 (15,0)	NS
LDL-K	81 (59,4)	69.0 (40)	83.1 (69,8)	NS
TG	148.5 (123,8)	150.0 (141,0)	147.0 (122,5)	NS
HsCRP	0.2 (0.68)	0.11 (0.76)	0.2 (0,6)	NS
Kt/V	1.45 (0.25)	1.30 (0.30)	1.47 (0.27)	0.022
Albumin	4.5 (0,5)	4.7 (0,4)	4.4 (0,4)	0.008

Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz küre, BUN: Kan azot düzeyi, PTH: Parathormon, AKŞ: Açlık kan şekeri, Total-K: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit, HsCRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein.

Tablo 3. İskemisi olan ve olmayan grupların ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırılması

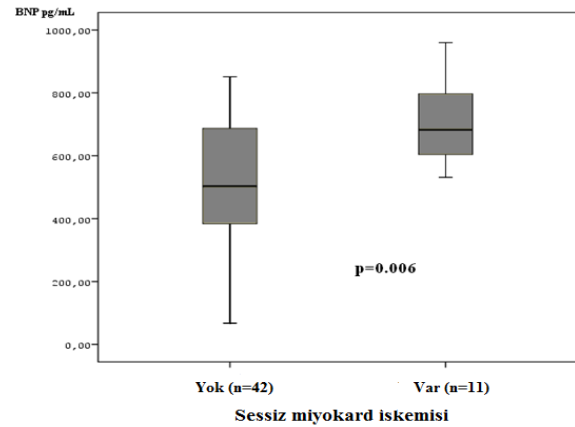
	Tüm Grup (n=53)	İskemi olan (n=11)	İskemi olmayan (n=42)	p
SA (cm)	3.5 (0,7)	3.8 (1,1)	3.5 (0,6)	NS
EF (%)	67 (6)	66.0 (1,0)	67.0 (5,3)	NS
SVKİ (g/m ²)	112.0 (37,5)	122.0 (98,0)	111.5 (30,0)	NS
SVH (%)	21 (40)	5.0 (46)	16.0 (38)	NS
E (m/sn)	0.70 (0.32)	0.75 (0.23)	0.70 (0.45)	NS
A (m/sn)	0.77 (0.39)	0.77 (0.43)	0.79 (0.36)	NS
E/A	0.84 (0.45)	0.93 (0.66)	0.84 (0.45)	NS
EDZ (msn)	193.0 (66,5)	193.0 (88,0)	194.5 (35,5)	NS
E' Lat. (cm/sn)	11.0 (4,0)	10.0 (4,0)	11.5 (4,3)	NS
E' Sep. (cm/sn)	9.0 (5,0)	8.0 (5,0)	9.5 (4,3)	NS
E' Ort. (cm/sn)	10.0 (4,2)	10.0 (4,5)	10.0 (4,1)	NS
E / E' Ort.	6.8 (3,0)	6.8 (6,2)	6.7 (2,5)	NS
Diastolik disfonksiyon (%)	11 (21)	4 (36)	7 (17)	NS

SA: Sol atrium, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, E: Mitral kapak erken diastolik hız, A: Mitral kapak geç diastolik hız, EDZ: E deselerasyon zamanı, E' Lat: Lateral mitral anüler doku doppler erken diastolik hız, E' Sep: Septal mitral anüler erken diastolik hız, E' ort: Ortalama doku doppler erken diastolik hız

Tablo 4. İskemi saptanan hastalarda iskemi parametreleri ve ortanca BNP düzeyleri açısından KAH olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	KAH var (n=3)	KAH yok (n=8)	p
İskemik epizod sayısı	2 (3)	2 (2)	NS
Maksimum ST depresyonu (mm)	1.5 (0,7)	1.9 (1,9)	NS
Total iskemi süresi (dk)	17.3 (194,0)	59.5 (180,7)	NS
Total iskemik yük (mm.dk)	25.6 (398,9)	100.9 (524,0)	NS
BNP pg/mL	687(235)	669(272)	NS

İskemi saptanan hastalarda BNP düzeyleri ile yapılan korelasyon analizinde iskemi belirteçlerinden maksimum ST depresyonu miktarı ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Diğer iskemi belirteci parametrelerinde ise gözlenen korelasyon istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 5).

Şekil 1. Sessiz miyokard iskemisi olan ve olmayan gruplarda ortanca BNP düzeylerinin karşılaştırılması**Tablo 5.** İskemi saptanan hastalarda, iskemi belirteçleri ile BNP düzeylerinin korelasyon analiz sonuçları

	Korelasyon katsayısı (r)	p
Maksimum ST depresyonu (mm)	0.736	<0.001
İskemik epizod sayısı	0.395	NS
Total iskemi süresi (dk)	0.536	NS
Total iskemik yük (mm.dk)	0.582	NS

Tablo 6. Tüm grupta BNP düzeyleri ile yapılan korelasyon analizinin sonuçları.

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	p	Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	p
Yaş	-0.069	NS	E' Sep	-0.575	<0.001
SKB	0.220	NS	E' Ort.	-0.534	<0.001
DKB	0.118	NS	E/Ort. E'	-0.604	<0.001
SA	0.234	NS	Hb	0.099	NS
SVKİ	0.502	<0.001	Kreatinin	0.079	NS
EF	-0.016	NS	BUN	-0.105	NS
E/A	-0.189	NS	Albumin	0.103	NS
E	0.151	NS	Ürik asit	-0.100	NS
A	0.399	<0.001	AKŞ	-0.97	NS
EDZ	-0.227	NS	HsCRP	-0.11	NS
E' Lat.	-0.467	<0.001	Kt/V	0.118	NS

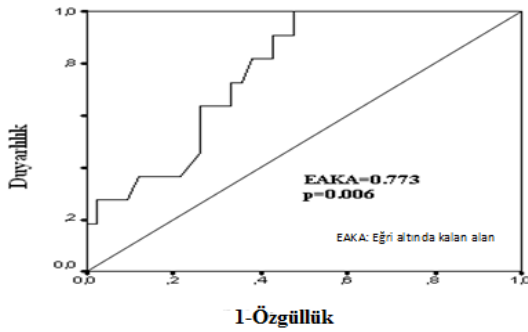
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, SA: Sol atrium, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, E: Mitral kapak erken diastolik hız, A: Mitral kapak geç diastolik hız, EDZ: E deselerasyon zamanı, E' Lat: Lateral mitral anüler doku doppler erken diastolik hız, E' Sep: Septal mitral anüler doku doppler erken diastolik hız, E' ort: Ortalama doku doppler erken diastolik hız, Hb: Hemoglobün, BUN: Kan azot düzeyi, AKŞ: Açlık kan şekeri, Hs CRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein

Tablo 7. Tüm grupta lojistik regresyon analizi.

Parametre	β	%95 CI	p
BNP	1.05	1.009-1.094	0.018
Cinsiyet (Erkek=1,Kadın=0)	31.5	1.3-751,3	0.033
EF	0.873	0.693-1.102	NS
SVKİ	0.999	0.970-1.029	NS
E/ E' Ort.	0.673	0.420-1.077	NS
Yaş	0.950	0.870-1.037	NS

Tablo 8. KAH olmayanlarda lojistik regresyon analizi

Parametre	β	%95 CI	p
BNP	1.08	1.006-1.159	0.034
Cinsiyet (Erkek=1,Kadın=0)	906.5	1.901-432226	0.030
EF	1.151	0.801-1.655	NS
SVKİ	0.982	0.936-1.03	NS
E/ E' Ort.	0.467	0.165-1.318	NS
Yaş	0.875	0.731-1.048	NS

**Şekil 2.** İşlem karakteristiği eğrisi (ROC)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların BNP düzeyleri ile korelasyon gösteren parametreler incelendiğinde BNP düzeyleri SVKİ ve mitral A hızı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken E' Lat., E' Sep. , E' Ort. ve E/ E' Ort. parametreleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermekte idi (Tablo 6).

BNP düzeyi ile ambulatuar EKG holter incelemesi ile belirlenen sessiz miyokard iskemisinin bağımsız

TARTIŞMA

Bizim bilgilerimize göre bu çalışma ile asemptomatik SDBY olgularında BNP'nin AEM ile gösterilen SMİ için bağımsız bir öngördürücü olduğu çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile hem tüm grupta hem de bilinen KAH olan olgular dışlandıktan sonra literatürde ilk kez gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda işlem karakteristiği eğrisinin altında kalan alan 0.77 olarak hesaplanmıştır. Bu düzey ideal bir tarama testi için gerekli olan 0.85 düzeyinin altında olmakla beraber, daha önce asemptomatik diyabet olgularında BNP'nin egzersiz stres testi ile gösterilmiş olan SMİ'ni saptama

ilişkisini incelemek amacı ile BNP düzeyleri ve miyokardiyal iskemi gelişimi üzerine etki edebilecek olası faktörler (cinsiyet, yaş, SVKİ, EF, E/ E' Ort) BNP ile birlikte lojistik regresyon analizinde incelendi. Tüm grupta (Tablo 7) ve yalnızca KAH olmayanlarda (Tablo 8) yapılan incelemede BNP düzeyleri sessiz miyokard iskemisinin bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptandı [sırasıyla OR=1.05,(%95 CI:1.009-1.094), p=0.018 ve OR=1.08 (%95 CI 1.006-1.159), p=0.034].

BNP'nin SDBY olgularında sessiz miyokard iskemisini göstermek için bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağını test etmek amacı ile KAH olmayan olgularda işlem karakteristiği eğrisi (ROC) çizdirildi (Eğri altında kalan alan=0.773, p=0.006) (Şekil 2). BNP için en iyi kesim noktası olarak belirlenen 546 pg/mL düzeyinin duyarlılığı %90,özgüllüğü %57, negatif öngördürücü değeri %96, pozitif öngördürücülüğü ise %36 olarak hesaplandı. BNP ambulatuar EKG holteri ile belirlenen iskemi varlığını göstermede duyarlı fakat özgüllüğü düşük bir test olarak tespit edildi

gücüne (ROC eğrisi altında kalan alan 0.76) benzer bulunmuştur (8). Bu bulgu SDBY olgularında bazal BNP düzeylerinin normal böbrek fonksiyonlu olgulara göre belirgin derecede yüksek olmasına rağmen SMİ'ni belirleme gücünün normal böbrek fonksiyonlu olgulara benzer olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda BNP yüksek negatif öngördürücü güce sahip bir tarama testi olarak bulunmuştur, dolayısı ile düşük riskli hasta grubunu belirleyerek bu hastaları potansiyel yan etkileri olan ve görece daha pahalı ileri incelemelerden alıkoymak amacı ile kullanılabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda SDBY olgularında SMİ sıklıkla yüzey EKG veya AEM kullanılarak

taranmıştır. Bizim çalışmamızda SMİ sıklığı, ortanca yaşı 50 olan ve bilinen KAH oranı %13 olan bir popülasyonda, %20,7 bulunmuştur. Aranow ve arkadaşları ise ortalama yaşı 80 olan ve KAH sıklığı %58 olan gruplarında SMİ sıklığını %27 olarak saptamışlardır (19). Benzer şekilde Nakamura ve arkadaşları ortalama yaşı 61 olan ve KAH sıklığı %62 olan hasta grubunda SMİ sıklığını % 29 olarak bildirmişlerdir (18). Bahsedilen çalışmalara göre görece daha düşük riskli bir popülasyonu temsil eden bizim çalışmamızda bu çalışmalara göre daha düşük oranda SMİ gözlenmesi beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Niizuma ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KAH varlığı ve yaygınlığı ile BNP düzeylerinin anlamlı derecede artış gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada KAH olan olguların, KAH olmayan olgulara göre ortalama EF'si daha düşük, ortalama sol ventrikül diyastol sonu basınçları ise anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda ise KAH olan ve olmayan olguların ortanca BNP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu literatürle uyumsuz olmamakla birlikte bizim çalışmamızda tüm olgulara koroner anjiyografi yapılmamış olduğundan KAH öyküsü olmayan olgularda KAH varlığı ekarte edilemez. Ayrıca bizim çalışmamıza dâhil edilen bilinen KAH olan olguların %71'inde revaskülarizasyon öyküsü mevcut idi ve tüm olguların sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlarda idi. Koroner hastalığı olan ve olmayan olgular BNP düzeylerini etkilediği bilinen EF, E/E' ort. ve SVKİ açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hasta sayısının azlığı ve KAH öyküsü olan olguların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının KAH öyküsü olmayanlarla anlamlı farklılık göstermemesi BNP düzeylerinin benzer bulunmasının nedeni olabilir.

Daha önce SDBY olgularında BNP düzeylerinin SVKİ ile pozitif korelasyon gösterirken sol ventrikül EF'si ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızın öncelikli hedefi böyle bir ilişkiyi araştırmak olmamakla beraber, bizim çalışmamızda da SVKİ ile bazal BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bizim çalışmamızda EF ile BNP arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmasının sebebi korunmuş sol ventrikül fonksiyonlu olgularda yapılmış bir çalışma olması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda diyastolik fonksiyon parametrelerinden E/E' ort parametresi ile BNP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ancak diğer klasik dolun parametreleri ile benzer bir ilişki saptanmadı. Daha önce normal böbrek fonksiyonlu olgularda E/E' ort. Parametresinin diğer klasik mitral dolun parametrelerine göre sol ventrikül diyastol sonu

basıncını daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (25). Fizyolojik olarak E dalgası sol ventrikül dolun basıncı, sol ventrikül gevşeme kinetiği ve yaş ile ilişkili iken E' ort. Parametresi ise yaş ve sol ventrikül gevşeme kinetiği ile ilişkilidir. Dolayısıyla E/E' ort. Parametresi daha ziyade sol ventrikül dolun basıncını yansıtır ki bu da yüksek derecede sol ventrikül duvar gerilimi ile ilişkilidir (26). Sol ventrikül duvar geriliminin ise BNP sentez ve sekresyonu için en önde gelen uyarılardan biri olduğu yaygın olarak bilinen bir durumdur ve sonuç olarak E/E' ort. Parametresi ile BNP düzeylerinin anlamlı korelasyon göstermesi fizyolojik açıdan beklenen bir durumdur.

Bugüne kadar SMİ'nin bazal BNP düzeyleri üzerine etkisi normal böbrek fonksiyonlu diyabet, hipertrofik kardiyomyopati ve inme geçirmiş hasta popülasyonlarında araştırılmıştır (8-10). Bu çalışmaların tümünde BNP düzeylerini etkileyebilecek parametreler benzer olduğu halde SMİ varlığı bazal BNP düzeylerinde sırası ile 1,3, 1,8 ve 1,7 kat artışa sebep olmuştur. Bizim çalışmamızda ise demografik ve ekokardiyografik bazal özellikleri birbirine büyük oranda benzer olmasına rağmen SMİ varlığı SDBY olgularında bazal BNP düzeylerinde 1,4 kat artışa sebep olmuştur. SDBY olgularında bazal BNP düzeyleri normal böbrek fonksiyonlu olgulara göre belirgin artmış olmasına rağmen SMİ'nin bazal BNP düzeyleri üzerinde benzer oranda artışa sebep olması SDBY olgularında da BNP'nin tarama testi olarak kullanılabilirliğini destekler bir bulgudur.

Sessiz miyokard iskemisinin SDBY olgularında olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu daha önce gösterilmiş olmakla beraber, SMİ'nin tedavisinin bu hastaların prognozunu düzelttiğine dair elimizde kanıt bulunmamaktadır (18,19). Ancak normal böbrek fonksiyonlu stabil KAH olan olgularda yapılan büyük ölçekli prospektif randomize çalışmalarda SMİ'nin tedavi edilmesinin olumsuz kombine kardiyovasküler sonuçları ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (27-29). Ayrıca histopatolojik olarak da tekrarlayan iskemik epizodların miyosit hasarına neden olarak ilerde ani ölüme neden olabilen ventriküler aritmilerin gelişimine zemin hazırlayan miyokardiyal fibroz gelişimini tetiklediği bilinen bir gerçektir (30). Malign ventriküler aritmiler ise SDBY olgularında sık görülen ani kardiyak ölüm ile çok yakından ilişkili olduğundan SMİ saptanması ve tedavi edilmesi bu hastaların prognozu üzerine olumlu katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız BNP'nin SDBY olgularında SMİ'ni taramak için kullanılabilir yüksek duyarlılıklı bir tarama testi olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının dolayısı ile de sonlanım gerçekleşen olgu sayısının görece olarak az olması idi. Bu durum istatistiksel değerlendirmenin güvenilirliğini azaltan bir durumdur. Bunun dışında lojistik regresyon analizinde miyokard iskemisi gelişimi ile ilişkili olabilecek diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörleri değerlendirilirken kategorik değerlendirmeler yapıldı. Ancak çok değişkenli analizlerde kategorik değişken kullanımı her bir parametrenin etkisinin net olarak yansıtılamamasına sebep olabileceğinden değerlendirme yapılırken bu durum göz önüne alınmalıdır.

Bir başka kısıtlılık ise SMİ saptadığımız olgulara koroner anjiyografi yapamayışımızdır. Yerel etik komitemiz AEM gibi epikardiyal koroner hastalığını saptama gücü net olarak gösterilememiş bir tarama tetkikinin sonucuna göre potansiyel olarak ciddi yan etkileri olabilecek böyle bir girişimsel işlem yapmamıza izin vermedi dolayısı ile AEM ile saptanan miyokard iskemisinin epikardiyal KAH ile ilişkisine dair veri elde edilemedi. Ancak zaten SDBY olgularında sekonder nedenli miyokard skemisi de endotel disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, anemi ve hemodiyalize bağlı olarak da gelişebildiğinden bu durum bizim açımızdan büyük bir eksiklik oluşturmadı zira bizim amacımızı her ne sebeple olursa olsun gelişen miyokard iskemisinin BNP düzeyleri ile taranıp taranamayacağını değerlendirmektir.

Teşekkür

Çalışmamızın veri toplama aşamasında bize her türlü kolaylığı gösteren Gazi Üniversitesi Nefroloji AD Hemodiyaliz Ünitesi çalışanlarına teşekkürü bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. US Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, National Institutes of Health; 2002
2. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol.* 2005;25(6):363-6
3. Davidson NC, Pringle SD, Pringle TH. Right coronary artery stenosis is associated with impaired cardiac endocrine function during exercise. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1749-54.
4. Goetze JP, Gore A, Moller CH. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression *FASEB J.* 2004;18(15):1928-30.
5. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003;17(9):1105-7.
6. Hopkins W, Chen Z, Fukaguwa N. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation.* 2004;109:2872-7
7. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH. Detection of exercise induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1980-7.
8. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond).* 1995; 88: 551-6.
9. Rana BS, Daviers JI, Band MM. B-type natriuretic peptide can detect silent myocardial ischaemia in asymptomatic type 2 diabetes. *Heart.* 2006; 92(4): 916-20.
10. Wong KY, Mc Swiggan S, Kennedy NS. B-type natriuretic peptide identifies silent myocardial ischaemia in stroke survivors. *Heart.* 2006;92(4):
5. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (10): 1657 -63.
11. Dastoor H, Bernieh B, Boobes Y. Plasma BNP in patients on maintenance hemodialysis: A guide to management? *J of Hypertension.* 2005; 23: 23-8.
12. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic haemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 1201-1208.
13. Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T. Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 597-603.
14. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA. CREED Investigators. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:1508-1515.
15. Conlon, PJ, Krucoff MW, Minda S, Schumm D, Schwab SJ. Incidence and long term significance of transient ST segment deviation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1998; 49, 236-9.
16. Kremastinos D, Paraskevaides I, Voudiklari S, Apostolou T, Kyriakides Z, Ziogiannis P, Toutouzas P. Painless myocardial ischemia in chronic hemodialysis patients. A real event? *Nephron.* 1992; 60: 164-70.

17. Mohiuddin K, Bali HK, Banerjee S. Silent Myocardial Ischemia and High-Grade Ventricular Arrhythmias in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Renal Failure*. 2005; 27: 171–5.
18. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T, Kimura G. Prediction of Coronary Artery Disease and Cardiac Events Using Electrocardiographic Changes During Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000; 36: 592- 9.
19. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD. Prevalence of coronary artery disease, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. *Am J Cardiol*. 2000; 86:1142–3.
20. Cice G, Di Benedetto A, D'Andrea A. Sustained-Release Diltiazem Reduces Myocardial Ischemic Episodes in End-Stage Renal Disease: A Double-Blind, Randomized, Crossover, Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14: 1006–11.
21. D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE. Application of the ambulatory 24-hour electrocardiogram in the prediction of cardiac death in dialysis patients. *Arch Intern Med*. 1988;148: 2381–5
22. Narula AS, Jha V, Bali HK, Sakhuja V, Sapru RP. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. *Ren Fail*. 2000; 22: 355–68.
23. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H. Recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2: 358– 67.
24. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450–8.
25. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP. The clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler- catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-94
26. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(20):2539-50.
27. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes; response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 20-24.
28. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation*. 1994; 90: 762-8.
29. Daviers RF, Goldberg AD, Forman S. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow up: Outcomes of patients randomised to initial strategies of medical therapy versus revascularisation. *Circulation*. 1997; 95: 2037-43.
30. Hess OM, Schneider J, Nonogi H. Myocardial ischemia and structure in patients with exercise-induced ischemia. *Circulation*. 1988; 77: 967-977.

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Fatih Poyraz
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD., Yahşihan/KIRIKKALE
Telefon: 0505 3190253 Faks: 0318 224 07 86
E-posta: fpoyraz78@gmail.com