

**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ**

**ANABİLİM DALI**

**KORONER ANJİYOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA  
BRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD'İN RESTENOZ VE  
KARDİYOVASKÜLER OLAYLARI ÖNGÖRDÜRÜCÜ  
DEĞERİ**

**Dr. Ahmet KAYA**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanları: Doç. Dr. Hakan ÖZHAN**

**Yrd. Doç. Dr. E.Sinan ALBAYRAK**

**DÜZCE**

**2009**

## TEŐEKKÖR

Tezimin hazırlanmasında ve kardiyoloji eğitiminde büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Hakan ÖZHAN' a, asistanlık eğitim sürecimde her zaman yardım ve desteğini esirgemeyen ve bizlerin eğitimi için gösterdiği büyük gayretten dolayı Doç. Dr. Mehmet YAZICI' ya ve uzmanlık eğitimi boyunca, pratik zekasından ve şefkatinden her zaman istifade ettiğim Yrd. Doç. Dr. E.Sinan Albayrak' a, rotasyon yaptığım dönem boyunca bana yardımcı olan dahiliye ana bilim dalındaki tüm öğretim üyelerine, eğitimim süresince aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum ve her türlü desteklerini esirgemeyen tüm asistan ve hemşire arkadaşlara, hastane personeline;

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme;

Teşekkürlerimi Sunarım.

Dr. Ahmet KAYA

# İÇİNDEKİLER

## 1. Giriş ve Amaç

1.1. Giriş 1-2

1.2. Amaç 2-3

## 2. Genel Bilgiler

2. 1. Koroner Arter Hastalığı 4-11

2.1.1 Ateroskleroz Gelişiminin Patofizyolojisi 6-8

2.1.2 Ateroskleroz Lezyonların Sınıflaması 9-10

2.1.3 Risk Faktörleri 10-11

2.1.4 Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi 11

Yaklaşımları

### 2.2. İntrakoroner Stentler

2.2.1 Damar İçine ve Koroner Arterlere Stent Yerleştirilmesinin 11-12

Tarihçesi

2.2.2 Stent tipleri 12-13

2.2.3 Bir stentte aranan özellikler 14

2.2.4 İdeal bir stentte bulunması gereken özellikler 14

### 2.3. Stent İçi Restenoz

2.3.1 Tanımı 14-15

2.3.2 Stent İçi Restenoz Sınıflaması 15

2.3.3 Patofizyolojisi 16-17

|   |       |
|---|-------|
| 2.3.4 Stent İçi Restenozun Tedavisi   | 18    |
| <b>2.4. Restenoz Belirteçleri</b>   | 19    |
| <b>2.5. Plazma Brain Natriüretik Peptid</b>   | 19-22 |
| <b>3. Gereç ve Yöntem</b>   | 23-24 |
| <b>4. Bulgular</b>  | 25-35 |
| <b>5. Tartışma</b>  | 36-43 |
| <b>5.1. BNP Düzeylerinin Restenoz Açısından Prognostik Önemi</b>  | 36-38 |
| <b>5.2. BNP Düzeylerinin Noreflow, İşlem Başarısı ve Elektrokardiyografik Parametreler ile İlişkisi</b>     | 38-41 |
| <b>5.3. BNP Düzeylerinin Klinik Major Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar (MACE) Açısından Prognostik Önemi</b> | 42-43 |
| <b>6. Sonuç</b>   | 44    |
| <b>7. Özet</b>  | 45    |
| <b>8. Summary</b>   | 46    |
| <b>9. Kaynaklar</b>   | 47-53 |
| <b>10. Resimlemeler Listesi</b>   | 54-55 |
| <b>11. Özgeçmiş</b>   | 56    |
| <b>12. Ekler</b>  | 57    |

## SİMGE VE KISALTMALAR

**ng:** Nanogram

**L:**Litre

**dl:** Desilitre

**pg:** Picogram

**ml:** Mililitre

**kW:** Kilo Watt

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ACC/AHA:** American Collage Of Cardiology/ American Heart Association

**ACE geni:** Anjiotensin Converting Enzim Geni

**ACS:** Akut Koroner Sendrom (Acute Coronary Syndrome)

**ANP:** Atrial Natriüretik Peptit

**BENESTENT:** Belgium Netherlands Stent

**BNP:** Brain Natriüretik Peptit

**CABG:** Koroner Arter By-Pass Greftleme (Coronary Artery By-Pass Graft)

**DDG:** Diğer Damar Girişimi

**DM:** Diyabetes Mellitus

**EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu

**EKG:** Elektrokardiyografi

**FDA:** Food and Drug Administration

**FRISC:** Fragmin and Fast Revascularization During Instability In Coronary Artery Disease

**GUSTO IV:** Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries In Acute Coronary Syndrome IV

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Dansity Lipoprotein)

**HDR:** Hedef Damar Revaskularizasyonu

**HLD:** Hedef Lezyon Revaskularizasyonu

**HT:** Hipertansiyon (Hypertension)

**ICAM:** Hücre İçi Adezyon Molekülü (Intracellular Adhesion Molecular)

**IL8:** Interlökin 8

**ISR:** Stent İçi Restenoz (In Stent Restenozis)

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Dansity Lipoprotein)

**MACE:** Major Cardiovascular Event

**MCP 1:** Monosit Kemotaktik Protein 1

**MI:** Miyokard İnfarktüsü

**NO:** Nitrik Oksit

**NSTEMI:** Non ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

**NT- pro BNP:** N Terminal Pro BNP

**NYHA:** New York Heart Association

**OPUS TIMI 16:** Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction -16

**PCI:** Perkütan Koroner Girişim (Percutaneous Coronary Intervention)

**PKG:** Perkütan Koroner Girişim

**PTCA:** Perkütan Koroner Anjiyoplasti (Percutaneous Coronary Angioplasty)

**RAVEL:** Randomized Study With The Sirolimus-Eluting Velocity Balloon-Expandable Stent

**RNA:** Ribo Nükleik Asit

**SIRIUS:** Sirolimus Eluting Stent

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

**STEMI:** ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

**STRESS:** The Stent Restenosis Study

**TACTICS:** Treat Angina With Aggrastat and Determine Cost of Therapy With Invasive or Conservative Strategies

**TAXUS:** Paclitaxel Kaplı Stent Çalışması

**TEKHARF:** Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı

**TG:** Trigliserid

**TIMI:** Thrombolysis in Myocardial Infarction

**USA:** United States of America

**USAP:** Unstable angina pectoris

**VCAM:** Vasküler Adezyon Hücresi

**VDLD:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (High Low Dansity Lipoprotein)

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1.Giriş

Koroner kalp hastalığı, koroner ateroskleroza bağlı miyokarda gelen kan akımının azalması sonucu gelişir. Koroner ateroskleroz yaşamın oldukça erken dönemlerinden itibaren başlar ve hayat boyu devam eder. Bu hastalık tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 13.2 milyondan fazla koroner arter hastası vardır. Koroner Arter Hastalığına (KAH) bağlı ölüm veya miyokard infarktüs insidansı yıllık olarak yaklaşık 1.2 milyon olgudur.<sup>1</sup> Türk Erişkinleri Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre erişkin nüfusta koroner arter hastalığı prevalansı %3.8'dir. Erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 49 yaş veya daha gençlerde %2.3, 50-59 yaş grubunda %13.3, 60-69 yaş grubunda %21.6, 70 yaş ve üzerinde %20 olduğu gözlenmektedir.<sup>2</sup>

Koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler hastalığın tedavisine yeni bir boyut katmıştır. İlk defa 1977 yılında Gruentzig ve arkadaşları tarafından koroner arter hastalığının tedavisinde balon anjiyoplasti yöntemi kullanılmıştır.<sup>3</sup> 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel koroner arter hastalığı tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir. İntrakoroner stent implantasyonu balon anjiyoplastiye göre erken komplikasyonların daha düşük, uzun dönem klinik sonuçların ise daha iyi olması nedeniyle günümüzde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Rotasyonel ve direksiyonel aterektomi, lazer anjiyoplasti, brakiterapi ve perkütan transluminal koroner revaskülarizasyon yöntemleri de koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan diğer girişimsel tedavi seçenekleridir.<sup>4</sup>

Restenoz, koroner revaskülarizasyon sırasında oluşturulan hasarlanmaya karşı, damar çapında azalma ile ortaya çıkan ve istenmeyen bir yanıt olarak tanımlanabilir.<sup>5</sup> Restenoz, koroner anjiyoplastinin 25 yıl kadar önceki ilk yapılışından beri majör kısıtlayıcı bir unsur

olmuştur. Stent uygulamasının perkütan koroner anjiyoplasti (PTCA) ile karşılaştırılması sonucu stentin restenozu azalttığına kanıtlanmasıyla, günümüzde restenozu azaltma metodlarından en çok uygulanan yöntem stent olmuştur. Giderek daha kompleks lezyonların tedavi edilmesi ve yaygın olarak stent kullanılmasına karşın, stent içi restenoz %10-20 arasındadır. Riskli hastaların tedavisinde bu oran %70'e çıkabilmektedir.<sup>6</sup>

Brain natriüretik peptid (BNP), artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif brain natriüretik peptid ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-proBNP olarak ayrılmaktadır. BNP miyonekroz olmasa bile, iskemik olaylar sonucu gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyon nedeni ile artabilmektedir. Yapılan çok sayıda klinik çalışmada BNP'nin akut koroner sendromlar da önemli bir prognostik değer taşıdığı anlaşılmıştır.<sup>7-9</sup>

İnsanlarda miyokardiyal iskeminin en erken belirtilerinden biri sol ventrikül duvar basıncında geçici yükselmedir.<sup>10</sup> Miyokardiyal iskeminin BNP salınımını uyarabileceği kavramı çok sayıdaki deneysel gözlemler ile desteklenmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada koroner arterin bağlanması sonrasında, sol ventrikülde infarktüse uğrayan ve infarktüse uğramayan bölgelerde doku BNP konsantrasyonunun hızla yükseldiği ve koroner tıkanmayı takiben 4 saatte ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>11</sup> Göğüs ağrısı olan hastalarda hem BNP hem de NT-pro-BNP düzeyleri unstabil anjinali hastalarda, atipik anjina ve stabil anjinali gruptan daha yüksek bulunmuştur ancak bu konsantrasyonlar kalp yetersizliği için geleneksel kestirim değerlerinin altındadır.<sup>12,13</sup>

In-stent restenoz (ISR) perkütan koroner işlem sonrasında görülen, istenmeyen bir durumdur ve koroner işlem sonrası morbiditenin ve revaskülarizasyon tekrarının önemli bir nedenidir.<sup>14,15</sup> R. Abid ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ISR'nin akut koroner sendromla başvurabileceği ve bunun uzun dönem kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Natriüretik peptidlerin miyokardiyal iskemide arttığı birçok çalışmada gösterilmekle birlikte, in-stent restenozda veya herhangi revaskülarizasyon tekrarında öngördürücü değeri tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>15</sup>

## 1.2. Amaç

Perkütan koroner girişimler günümüzde koroner arter hastalığı tedavisinde medikal ve cerrahi tedaviye ciddi alternatif olmuştur. Ancak restenoz adı verilen ve abartılı bir iyileşme cevabı olan bu durum, tedavinin uzun dönem başarısını ciddi biçimde azaltmaktadır.

Restenoz, koroner girişim yapılan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir neden olmakla birlikte, yalnız ABD’de her yıl 2 milyar dolar sağlık harcamasına neden olan ciddi bir problem haline gelmiştir.<sup>15, 17, 18</sup>

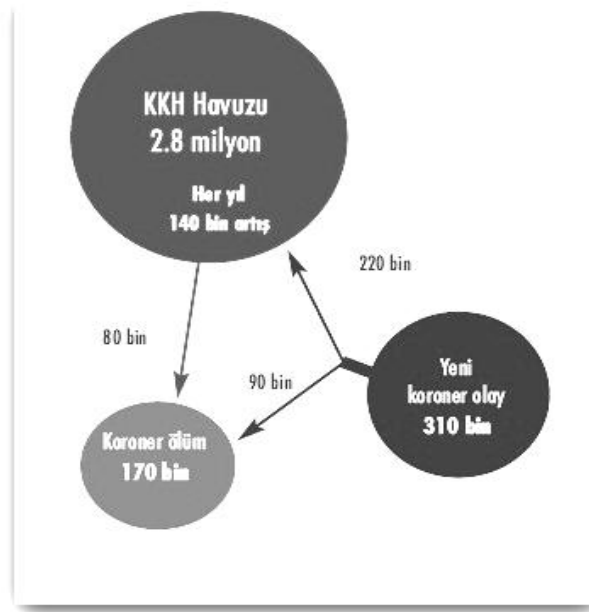
Restenoz değişik tedavi yöntemleri ile tedavi edilebilmekle birlikte ek masraflara yol açmakta ve morbiditeyi artırmaktadır. Üstelik tekrar dilate edilen lezyonlarda restenoz gelişme ihtimali daha da artmaktadır. Restenozun önceden öngörülebilir olması, maliyet etkinlik ve morbidite azaltılması açısından potansiyel önem taşımaktadır.

Stent uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi için kolay bakılabilen ve istenmeyen kardiyovasküler olayları tahmin ettirici değeri olan bir parametreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada iskemik veya non-iskemik kardiyovasküler hastalıklarda düzeyi artan BNP’nin, koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda restenoz ve kardiyovasküler olayları öngördürücü değerinin araştırılması amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner kalp hastalığı, koroner ateroskleroza bağlı miyokarda gelen kan akımının azalması ile ortaya çıkan klinik durumdur.<sup>1</sup> Nadiren konjenital anomaliler, miyokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da ateroskleroz haricinde darlığa neden olan koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir. Hastalarda tek bir bulgu ve belirti yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı vardır.<sup>19</sup>

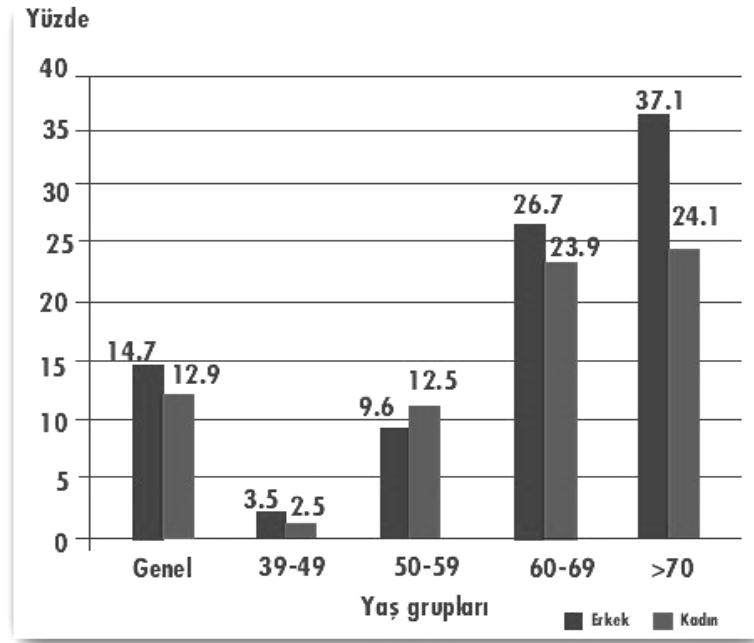


**Şekil 1:**TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren şema<sup>2</sup>

İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanması, diyabet ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığının da giderek artması beklenmektedir.<sup>15,20</sup> Ülkemizde yapılan TEKHARF

çalışması verilerine göre ülkemizde en sık görülen ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı ilk sırayı almaktadır (Şekil 1).<sup>2</sup>

Framingham Kalp Çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik koroner arter hastalığı gelişim riski erkeklerde %49, bayanlarda %32'dir. Yetmiş yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24'dür. Rochester, Minnesota şehri sakinlerinden örneklem usulü ile seçilen 35 yaş ve üstündeki 2122 kişinin incelenmesinde, KAH erkeklerin %13.3'ünde, kadınların %7.5'inde tespit edilmiştir.<sup>2,16</sup> TEKHARF çalışması 2005- 2006 yılı verilerine göre ülkemizdeki koroner arter hastalığının yaşlara göre kadın ve erkekler arasındaki dağılımı ise şekil-2'de görülmektedir.<sup>21</sup>



Şekil 2: TEKHARF verilerine göre 2005/06 koroner arter hastalığı yaş dağılımı <sup>21</sup>

Tüm koroner olaylarda, sıklık yaş ile orantılı olarak artış göstermektedir. Bu artışta, kadınlar erkekleri on yıl geriden takip etmektedir. Bayan ve erkekler arasındaki koroner arter hastalığı sıklığında gözlenen bu fark yaşla birlikte azalır. Bayanlarda menapoz öncesi KAH sıklığında ve ciddiyetinde gözlenen belirgin düşüklük, menapoz ile birlikte artar ve aynı yaştaki perimenapozal bayanların 3 katına çıkar.<sup>20,22</sup>

### 2.1.1. Ateroskleroz Gelişiminin Patofizyolojisi

Ateroskleroz aort, iliofemoraller, epikardiyal koronerler, karotisler ve daha az oranda da intrakranyal arterleride içeren orta ve büyük boy arterlerin kronik immüno-inflamatuar ve fibroproliferatif bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler.<sup>17,23</sup>

Aterosklerotik süreci başlatan olayların neler olduğu henüz tam olarak bilinmemekle birlikte etyopatogeneze yönelik birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bunlar içinde en fazla kabul gören hasara tepki hipotezi ilk kez Ross tarafından ortaya atılmıştır. Buna göre metabolik, toksik, mekanik, immünolojik mekanizmalar, yüksek homosistein düzeyleri ve enfeksiyonlar gibi endotel disfonksiyonuna neden olan olayların bu süreci başlatabileceği söylenmektedir.<sup>24,25</sup> Bir diğer hipotez olan monoklonal hipoteze göre oluşan plakların bir tür neoplazi olduğu ileri sürülmektedir.<sup>24</sup>

Yapılan çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin karmaşık bir yol izlediği görülmektedir (Şekil 3).<sup>1,26</sup>

**1.Endotel disfonksiyonu:** Endotel, kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik ara birimdir. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelyal dokular arasında, damar içi pıhtılaşmaya karşı bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazo aktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen karmaşık bir yapıya sahiptir.<sup>17</sup>

Endotel disfonksiyonu terimi ilk olarak 1986'da Ludmer ve arkadaşları tarafından aterosklerotik epikardiyal koroner arterlerde tanımlanmıştır. Endotel disfonksiyonu, damar duvarında kasılma ile gevşeme, protrombojenite ile antitrombojenite, proliferasyon ile antiproliferasyon arasındaki dengenin ve endotelin kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğinin (seçici geçirgenliğinin) bozulmasıdır.<sup>24</sup> Endotel disfonksiyonunu başlatan patolojik etkenler tablo 1'de gösterilmiştir.<sup>27</sup>

Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu, nitrik oksit (NO) üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte başlar. Okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL), nitrik oksit sentaz enziminin inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA)'nin endotel hücrelerine girişini artırarak NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikallerinin de NO moleküllerine bağlanması, NO'un inaktivasyonunu artırır. Yine bir

vazokonstriktör olan Anjiotensin II, NO etkisine zıt etkiler gösterir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırır, proinflamatuvar sitokinler olan interlökin-6 ve monosit kemoatraktan protein-1 düzeylerinde artışa neden olur. Endotel hücreleri üzerinde vasküler hücre kaynaklı adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artışa yol açar. CRP'nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur. Sonuç olarak, damar duvarında lökositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve koroner kan akımını bozarak istenmeyen sonuçlara yol açan aterosklerotik lezyon gelişimi başlar.<sup>17</sup>

| <b>Tablo 1a Aterosklerozda Endotel Aktivasyonu/Disfonksiyonu<sup>27</sup></b> |
|---|
| <b>Fenotipik Özellikler</b>   |
| <b>1. Vazodilatör kapasitede azalma ve vazokonstriktör kapasitede artış</b>   |
| a-Nitrik oksit düzeyindeki azalma ile birlikte olan oksidatif stresekte artış |
| b-Endotelin ekspresyonunda azalma   |
| <b>2. Lökosit adezyonunda ve birikiminde azalma</b>                           |
| a-Adezyon moleküllerinde (ICAM, VCAM) artış                                   |
| b-Kemotaktik moleküllerde (MCP1, IL8) artış                                   |
| <b>3. Protrombotik aktivitede artış, fibrinolitik aktivitede azalma</b>       |
| <b>4. Growth-promoting fenotipinde artış</b>                                  |
| <b>1b-Endotelyal Aktivasyon ve Disfonksiyona Katkıda Bulunan Faktörler</b>    |
| <b>1. Dislipidemi ve aterosjenik lipoprotein modifikasyonu</b>                |
| a-LDL, VLDL, Lipoprotein A da artış   |
| b- Okside LDL'nin artışı  |
| c-HDL'nin azalması  |
| <b>2. Anjiotensin II artışı ve hipertansiyon</b>                              |
| <b>3. İnsülin rezistansı ve diyabet</b>                                       |
| <b>4. Östrojen eksikliği</b>  |
| <b>5. Sigara</b>  |
| <b>6. Hiperhomosisteinemi</b>   |
| <b>7. İleri yaş</b>   |
| <b>8. Enfeksiyon</b>  |

**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein; **ICAM:** İntersellüler adezyon molekülü **IL:** İnterlökin;  
**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein; **MCP1:** Monosit kemotaktik protein 1  
**VCAM:** Vasküler adezyon hücresi; **VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein

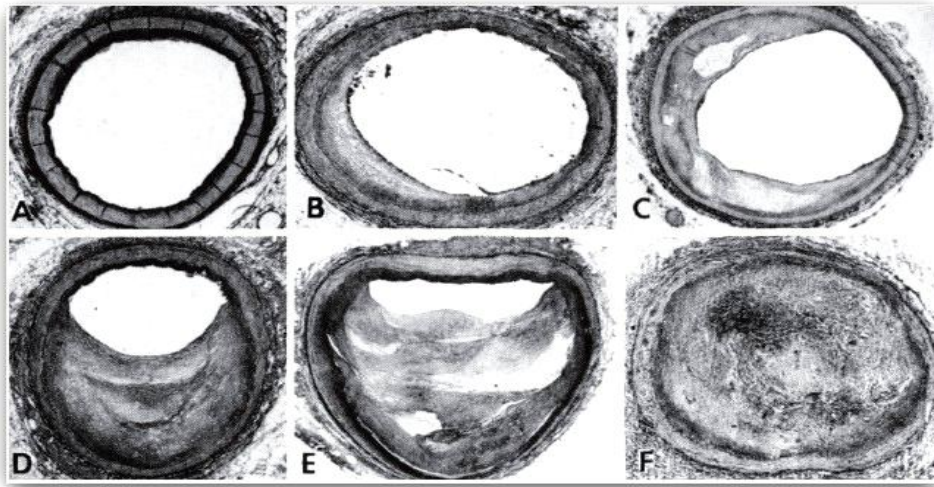
**2. İnfiltrasyon:** Lökosit, lipit (LDL partikül olarak taşınır) ve makrofajların arterin intimal tabakasında birikmesi ile birlikte bu hücrelerin infiltrasyonu gerçekleşmiş olur.

**3. İnflamasyon:** İnflamasyon gelişir ve makrofajların LDL partiküllerini sindirmesi sonucu lipitten zengin köpüksü hücreler oluşur. Bu köpüksü hücrelerin birikmesi sonucu arteryal lümeneye doğru çıkıntı oluşturan yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Bu evrede hastalık eğer kan LDL kolesterol seviyeleri düşürülür, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) arttırılırsa halen geriye dönebilir ve endotel fonksiyonları tekrar kazandırılabilir.

**4. Proliferasyon:** Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve medya tabakasına göçü yağlı lezyonun üzerinde fibröz bir şapka oluşturur. Bu, tamamen geriye dönebilir olmayan karmaşık bir lezyondur. Vazovazorumun proliferasyonu lezyona kendi kan desteğini sağlar.

**5. Plak progresyonu:** Devam eden plak ilerlemesi, lipit korun büyümesi ve nihayetinde plak içinde kalsifikasyon, kanama ve obstrüktif olmayan pıhtı formasyonu ile birlikte olan yüzey erozyonu ile karakterizedir. Eksternal elastik lamina gerilerek, bu plak büyümesini iskemi görülmeden sınırlayabilir ama sonuçta arteryal lümen fiziksel veya psikolojik stres dönemleri sırasında iskemi gelişmesine neden olacak kadar daralır. Bu iskemi sessiz olabilir veya anjinaya sebep olabilir.

**6. Plak rüptürü:** Makrofajlardan salınan matriks metallo proteinazların etkisi ile incelen veya zayıflayan fibröz şapkaya plağın luminal yüzeyinden geçen kan akımının yaptığı gerilim eklendiğinde akut plak rüptürü görülebilir. Yüzde yetmişden daha az tıkaçıcı olan plakların rüptür olma ihtimali daha yüksektir. Bunun nedeni bu plakların daha fazla lipit içermesi daha ince fibröz şapkaya sahip olması ve gerilim kuvvetlerinin daha etkin olduğu belirgin omuz bölgelerinin varlığı ile birlikte konfigürasyonunun daha düzensiz olmasına bağlı olabilir.<sup>1,27,28</sup>



**Şekil 3** Koroner Arter Çapraz Kesitleri A: Normal koroner arter, B: Subintimal hücresel plak ile evre 2 lezyon, C: Lipit havuzu ile birlikte olan evre 3 lezyon, D: Evre 4 kompleks orta derece obstrüktif olan lezyon, E: İnce fibröz şapka ile birlikte olan evre 4 lezyon, F: Total koroner oklüzyon<sup>26</sup>

## 2.1.2. Ateroskleroz Lezyonların Sınıflaması

### Amerikan Kalp Birliği Sınıflaması

Amerikan Kalp Birliği ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek 6 tipe ve 5 evreye ayırmıştır (Şekil 4).

**Evre 1:** Klinik bulgu vermezler. Tip I, II ve III lezyonlar bu evreye girerler.

Tip I: En erken lezyondur. Yeni doğanlarda saptanır. Az miktarda lipit birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Daha önce yapılan çalışmalar neticesinde, aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aorta da görüldüğü bilinmekte idi. Ancak bu gün artık aterosklerozun fütal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor.<sup>23</sup> Lipit birikiminin en erken işareti olan köpük hücrelerine infantların yaklaşık %45'inin intimasında rastlanmıştır.<sup>29</sup>

Tip II: Makrofaj sayısı artmıştır, ek olarak az sayıda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipit yüklü düz kas hücreleri bulunur. Tip IIa: İntimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur. Tip IIb lezyonlar ise ilerlemez.

Tip I ve II lezyonlarda hücre dışında lipit birikintisi, matriks ve intima yapısında değişiklik yoktur.

Tip III: Klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II lezyondan ayıran en önemli özelliği hücre dışı lipit birikintilerinin olmasıdır.

**Evre 2:** Semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Tip Va lezyonları içerir. Bu lezyonlar komplike olmaya açıktır.

Tip IV: Hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır.

Tip Va: Temel özellik lipit çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Fibröz yapıya düz kas hücrelerinin salgıladığı bağ dokusu proteinleri neden olur. Damarlanma daha belirgindir.

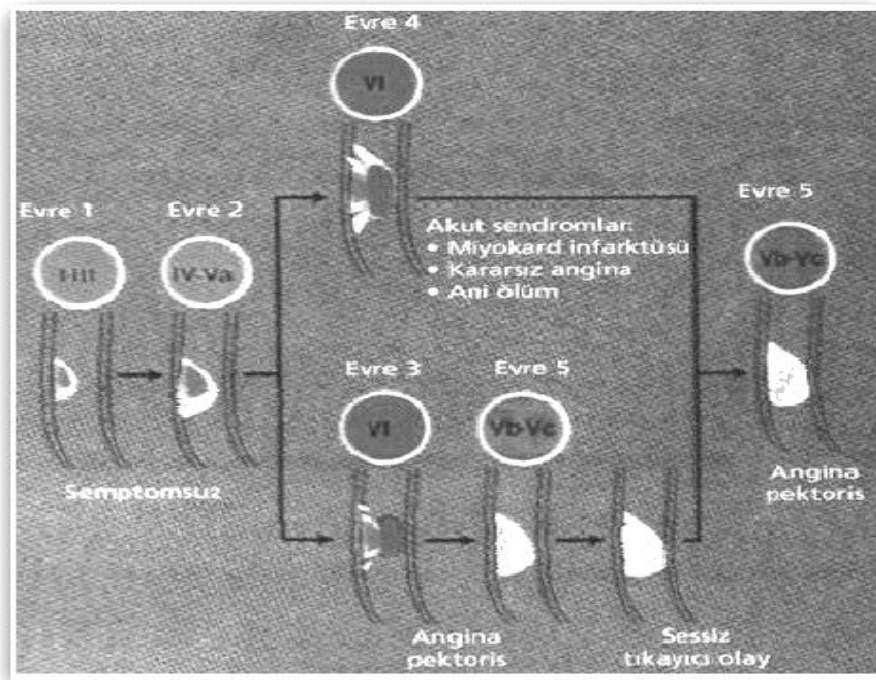
**Evre 3:** Tip VI lezyonları içerir.

Tip VI: Evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, erozyonu, ülserasyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarları tıkarsa evre 4 lezyon oluşur.

**Evre 4:** Bu evrede de akut, komplike olmuş tip VI lezyonlar vardır. Tip VI lezyonun evre 3'teki lezyondan farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Bu lezyon trombüsü tıkaçıcıdır ve akut koroner sendroma neden olur.

**Evre 5:** Tip Vb ve Vc lezyonlar bu evrede yer alırlar.

Tip Vb ve Tip Vc: Evre 3 ve 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkaçıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar olur.<sup>23</sup>



Şekil 4 Aterosklerotik plak evreleri<sup>23</sup>

### 2.1.3. Risk Faktörleri

KAH'ın risk faktörleri ilk kez, 1948 yılında başlayan Framingham Kalp Araştırması'nda belirlenmiş ve daha sonra çok sayıda araştırmada doğrulanmıştır. Yukarıda tarif edilen koroner arter hastalığının patofizyolojisi her ne kadar primer olarak bir lipid bozukluğunu işaret etse de, diğer risk faktörlerinin de önemli rolleri vardır. Uzun süredir bilinen risk faktörleri arasında; yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü (birinci derece erkek yakınında 55 yaşından önce, birinci derece kadın yakınında 65 yaşından önce KAH olması) değiştirilemeyen risk faktörleridir. Yüksek LDL, düşük HDL, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), obezite, fiziksel inaktivite, sigara, psikolojik stres, sedanter yaşam

değiştirilebilir; CRP, Homosistein, Lipoprotein-a, fibrinojen, fibrin, D-Dimer yeni risk faktörleridir.<sup>1,7</sup>

#### **2.1.4. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları**

Koroner arter hastalığının tedavisi medikal ve girişimsel olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Tablo 2’de farmakolojik ve non-farmakolojik, tablo 3’de girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir.<sup>23</sup>

| <b>Tablo 2 Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığının Farmakolojik/Non-farmakolojik Tedavi Yaklaşımları<sup>23</sup></b> |
|---|
| 1. Aspirin  |
| 2. Klopidoğrel  |
| 3. Nitratlar  |
| 4. Beta blokerler   |
| 5. Kalsiyum kanal blokerleri  |
| 6. ACE inhibitörleri/ARB’ler  |
| 7. Lipit düşürücü ilaçlar (Statinler vs )   |
| 8. Unfraksiyone heparin/düşük molekül ağırlıklı heparin   |
| 9. Glikoprotein reseptör blokerleri   |
| 10. Trombolitik tedavi( streptokinaz, alteplaz vs )   |
| 11. Risk faktörlerinin modifiye edilmesi(egzersiz, diyet, sigara bırakılması, şeker kontrolü)                           |

| <b>Tablo 3 Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi Yaklaşımlar<sup>23</sup></b> |
|---|
| 1. Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTCA)  |
| 2. İntrakoroner Stentler  |
| 3. Koroner Arter By-Pass Greftleme (CABG)   |

## **2.2. İntrakoroner Stentler**

### **2.2.1. Damar İçine ve Koroner Arterlere Stent Yerleştirilmesinin Tarihçesi**

Damar içine stent yerleştirilmesi, ilk olarak 1969 yılında, Dotter tarafından düşünülüp bu işlemin deney hayvanlarına uygulanmasına rağmen, insanlarda damar içine stentlerin

yerleştirilmesi 1980'li yılların başlarında olmuştur. İnsanlarda arterler içine ilk olarak stentlerin yerleştirilmesi radyologlar tarafından yapılmıştır. Daha sonraki yıllarda kendiliğinden genişleyen (self expandable) "Wallstent" ve balon ile genişleyen stent modifikasyonları yapılmıştır. İnsanlar üzerinde koroner arterler içine uygulanan stent sonuçları ilk olarak 1987 yılında Sigwart ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu ilk rapordan sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde Food and Drug Administration (FDA) tarafından Wallstent ile yapılan Faz I çalışmasına izin verilmiştir yine 1993 yılında Gianturca Roubin stentin, akut tıkanma durumlarında veya akut tıkanma tehdidi gösteren koroner arter lezyonlarında kullanılmasına FDA tarafından izin verilmiştir.

Bu arada Goy, Serruys ve arkadaşlarının, Wallstent uygulamasında stent trombozisinin yüksek oranda olduğunu bildirmelerini takiben Buchwald ve arkadaşları Wiktor stent çalışmasının erken sonuçlarını yayınlamışlardır. Daha sonraları klinik pratikte, özellikle Amerika Birleşik Devletleri dışındaki ülkelerde, FDA onayı gerekmeyeği için çok çeşitli stent türlerinin kullanımına başlanmıştır.<sup>30</sup>

Akut tromboz problemini önleyebilmek için polimer kaplı stentlerin imal edilmesiyle (Nisan 1989) stent yapısı değişmiştir. Bu gelişme ile birlikte Ağustos 1989 tarihinden itibaren imal edilen tüm stentler bu özel polimer tabakasını içermektedir.

### **2.2.2. Stent Tipleri**

Koroner stentler ilk olarak obstrüktif koroner diseksiyonlar ve PTCA sonrasında ani damar kapanmalarının tedavisi için acil kurtarma cihazları olarak piyasaya çıkmıştır. Stentler günümüzde tüm koroner işlemlerin %95'inden fazlasında anjiyografik sonuçları iyileştirmek ve geç dönem restenoz riskini azaltmak için kullanılmaktadır.<sup>31,32</sup>

Stentlerin başarılı olmalarına dair ileri sürülen ilk mekanizmalar; balon anjiyoplastiye kıyasla anjiyografik sonucun daha iyi olması, koroner arter intimal diseksiyonlar da iskele oluşturma etkisi, endotelial yırtıklarda uçlar arasında daha iyi yara birleşmesi sağlanması ve koroner arteriyal mimari ile kan akımı özellikleri arasında bir iyileşme yapması yer alır.<sup>31</sup>

Randomize çalışmalarda koroner stentlerin balon anjiyoplastiye kıyasla kısa ve uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. The Stent Restenosis Study (STRESS) ve Belgium Netherlands Stent (BENESTENT) çalışmaları Palmaz-schatz stent yerleştirilmesinin balon anjiyoplasti ile karşılaştırılmasında anjiyografik restenozda %26 ile 31 ve bir yıllık klinik olaylarda %27 ile 31 azalma ile sonuçlandığını göstermiştir.<sup>33</sup>

Stenlerde metal olarak çoğunlukla paslanmaz medikal çelik (316L) kullanılmaktadır. Paslanmaz çelik dışında nitinol, tantalum gibi maddelerde stent yapımında kullanılmaktadır. Metal stentler restenozu veya akut trombotik komplikasyonları azaltabilmek amacı ile çeşitli maddelerle de kaplanabilmektedir.<sup>32</sup> İlaç kaplı stentler metal stentlerin tüm faydalarının yanında implantasyonu sonrası ilk aylarda zedelene damar duvarında re-endoelizasyonun olduğu kritik dönemde, neointimal yanıtı farmakolojik olarak durdurur. Şu anda Amerikan ilaç birliğinin onay verdiği ilaçla kaplı stentler sirolimus ve paklitaksel ile kaplanmaktadır.<sup>31</sup>

Dört büyük çalışmanın da aralarında bulunduğu birçok randomize kontrollü çalışmada çıplak metal stentlerle ilaç kaplı stentler karşılaştırılmıştır. Paklitaksel ve sirolimus kaplı stentlerle elde edilen orta dönem verilerde (6-9 ay) çıplak stentlere oranla azalmış restenoz ve hedef lezyon revaskülarizasyonu bildirilmiştir (Tablo 4). Ancak kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsü ile ilişkili orta dönem veriler benzer bulunmuştur.<sup>31</sup>

**Tablo 4 Çıplak Stentlerle İlaç Kaplı Stentler Arasındaki Restenoz Oranları<sup>31</sup>**

| Çalışma                | Çıplak metal stentler | İlaç kaplı stentler |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>TAXUS II (2003)</b> | % 19.1                | % 3.5               |
| <b>TAXUS IV (2004)</b> | % 27                  | % 8                 |
| <b>SIRIUS (2003)</b>   | % 35                  | % 3                 |
| <b>RAVEL (2002)</b>    | % 27                  | % 0                 |

**TAXUS:** Paclitaxel Kaplı Stent **SIRIUS:** Sirolimus Eluting Stent **RAVEL:** Randomize Study with The Sirolimus-Eluting Velocity Balloon-Expandable Stent. Her dört çalışma içinde p<0.01.

Teknolojideki hızlı gelişme sayesinde her gün yeni marka ve model stentler üretilmektedir.

Stent sınıflamaları:

1. İmal Şekillerine Göre: Tubuler, Mesh, Coil, Ring, çoklu tasarım ve özel tipler
2. Yerleştirilme Şekline Göre: Balonla genişletilenler, kendi kendine genişleyenler
3. Materyale Göre: Paslanmaz çelik, Tantalum, Platin, Nitinol

Değişik Ticari Marka Stentler:

Tubuler: Palmaz Schatz J&J, ACS Multilink stent, NIR, JOSTENT, PURA, R stent, Bestent, Unicath stentler

Mesh (Örgü): Magicwall

Coil: GR II, Wiktar, Crossflex, Freedom, Angiostent

Ring: AVE micro, Bard XT.<sup>32</sup>

### 2.2.3. Bir Stentte Aranılan Özellikler

1. Tel kalınlığının asgari olması
2. Damar şekline uyum sağlayabilmesi
3. Metalik yüzey alanının az olması
4. Genişlediği zaman boyunda kısalma olmaması veya kısalmanın minimal derecede olması
5. Dış dirence dayanıklı olması (kuvvetli radyal güce sahip olması) ve elastik büzülmenin olmaması
6. Darlıkların uzunluklarına göre seçeneklerinin olması
7. Profilinin ince olup normal kılavuz kateter ile yerleştirilebilmesi
8. Kolay bir yerleştirme yöntemiyle kullanılabilmesi (örneğin; monorail sistem)
9. Lokalize etmede yol gösterici radyo opasitenin olması veya radyo opak işaretlerinin bulunması, fakat restenozu değerlendirmeye engel olacak kadar opak olmaması<sup>30</sup>

### 2.2.4. İdeal Bir Stentte Bulunması Gereken Özellikler

1. Stent ve stentten çözülen maddeler insan vücuduna uyum sağlayabilmeli (örneğin; stent önemli derecede inflamatuvar reaksiyonu başlatmamalı)
2. Mekanik olarak fonksiyon yapması için yeterince fiziksel özelliklere (radyal güç) sahip olmalı ve komplikasyonların oluşmaması için yeterince esnek yapıda olmalı
3. Trombojenik özelliği en az derecede olmalı
4. Stent tasarımı koroner arter dolaşımı ile uyumluluk sağlamalı
5. Belli bir zaman periyodunda (12 ile 24 ay) stent materyalinde azalma olması
6. Stentin, doku hastalığı yapmayan efektif konsantrasyonlarda, restenozu inhibe eden lokal ilaç salgılayabilmesi
7. Stentin toksik olmayan ürünlere çözülmesi ve absorbe olması
8. Stentin yan dal tıkanması yapmaması<sup>30</sup>

## 2.3. Stent İçi Restenoz

### 2.3.1. Tanımı:

Restenoz, hasara uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücrel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır.<sup>34</sup>

Stent restenozunun tanımı üç farklı yöntemle yapılabilir.

**Histolojik Restenoz:** Damar lümeni içinde hücresel düzeyde oluşan ve intravasküler ultrasound ile belirlenen restenoz tipidir.

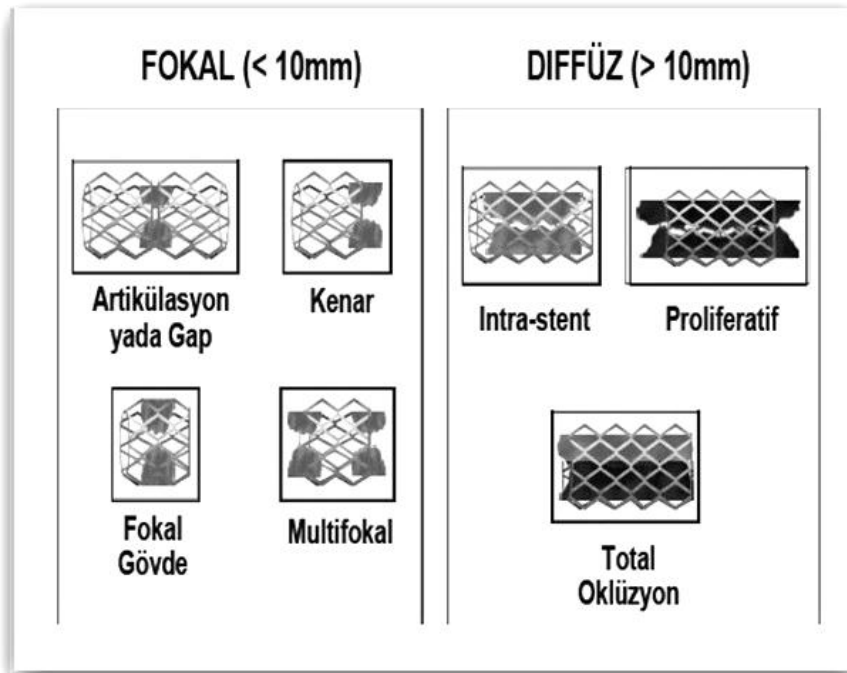
**Anjiyografik Restenoz:** Anjiyografik restenoz 3 kriterden birinin mevcudiyeti ile tanımlanabilir:

- 1) Koroner artere girişim sonrasında damar lümeninde bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre  $>50$  tekrar daralma
- 2) Kazanılan lümenin  $\%50$ 'sinden fazlasının kaybedilmesi
- 3) İşlem sonucu  $\%50$ 'nin altına inen darlığın kontrolde  $\%70$  veya daha fazla darlık göstermesi olarak tanımlanabilir.

**Klinik Restenoz:** Hedef damarın veya lezyonun tekrar revaskülarizasyonu ya da medikal tedavi gerektiren belirtilerin tekrarıdır.<sup>17</sup>

### 2.3.2. Stent İçi Restenoz Sınıflaması

Günümüzde, stent içi restenoz sınıflamasında en çok kullanılan Mehran ve arkadaşları tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır. Fokal (uzunluk  $<10$  mm); diffüz (uzunluk  $>10$  mm); proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk  $>1$  mm); tıkaçıcı (Şekil 5).<sup>34</sup>



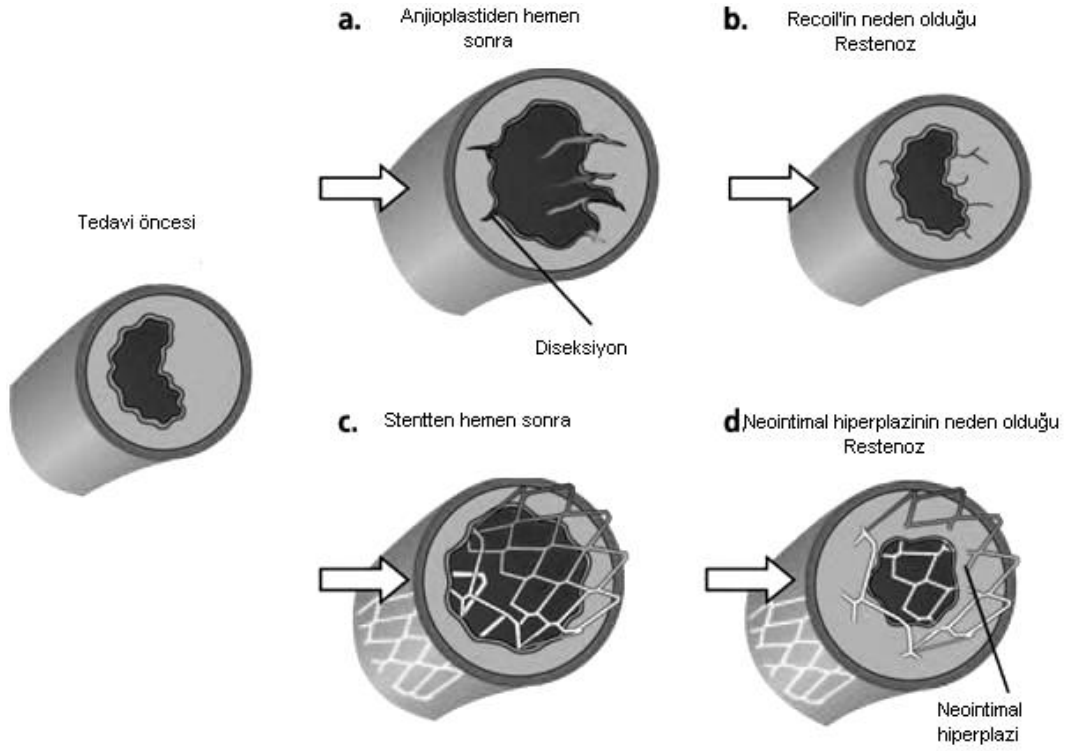
Şekil 5: Stent İçi Restenoz (Mehran Sınıflaması)<sup>34</sup>

### 2.3.3. Patofizyolojisi

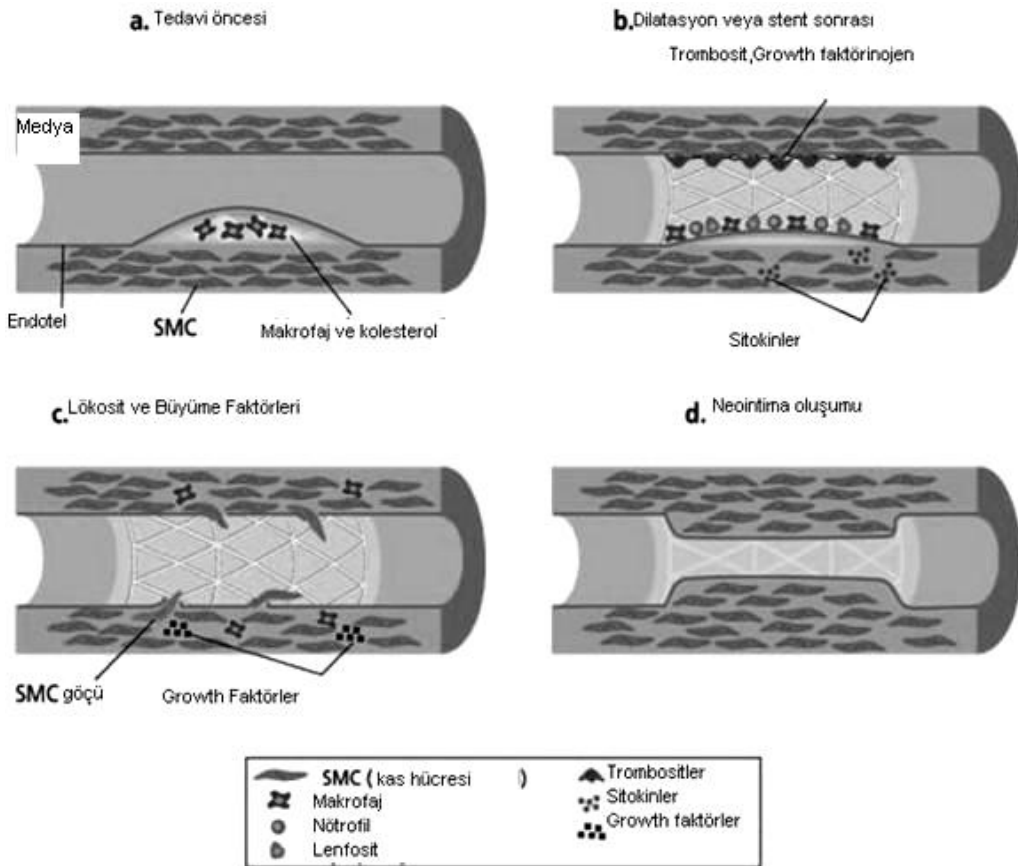
Stent içi restenoz, balon anjiyoplasti sonrası görülen restenozdan histolojik olarak oldukça farklıdır (Şekil 6). Post anjiyoplasti restenozu, elastik rekoil, negatif remodeling veya kontraksiyon, injuri bölgesinde trombüs, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, aşırı ekstrasellüler matriks üretimi sonucu oluşur. Düz kas hücre proliferasyonu ve aşırı ekstrasellüler matriks üretimi neointima oluşumuna neden olur. İntravasküler ultrasound çalışmaları stent uygulamasının elastik rekoil ve negatif remodeling olgularını ortadan kaldırdığını ve böylece stent içi restenozun büyük ölçüde neointima oluşumu sonucu olduğunu göstermiştir (Şekil 7).<sup>6,17,35</sup>

Neointimal hiperplazi: Balon travması ile aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden tromboksan A2, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır. Düz kas hücrelerinde mitojenik proto-onkogen maddelerin düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler. Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişimine neden olurlar. Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilirler. Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü sağlam endotelden salınan nitrik oksit düz kas hücre büyümesini önler.<sup>34</sup>

Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum/hiperplazi stent içi stenozun başlıca nedenidir. Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, stent içi restenoz lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir. Stent sonrası neointimal oluşum medyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler. Dolayısıyla proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir. Primer plaklara kıyasla restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır. Bundan dolayı stent içi restenozun önlenmesinde, hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir. Stentleme sırasında plağın lezyona yakın segmentlere aksiyal hareketi de neointimal oluşuma katkıda bulunabilir.<sup>34</sup>



Şekil 6: Balon anjiyoplasti sonrası restenoz (a-b), stent sonrası restenoz (c-d)<sup>35</sup>



Şekil 7: Neointimal hiperplazi gelişimi<sup>35</sup>

### 2.3.4. Stent İçi Restenozun Tedavisi

Perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter hastalığının tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur. Perkütan koroner girişim sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye karşı gelişen, iyileşme yanıtı olarak tanımlanan restenoz, sıklıkla stent-içi restenoz şeklinde oluşur. Seçilmiş olgularda %10-30 arasında olan stent içi restenoz oranı günlük uygulamalarda %60-80'lere kadar çıkabilmektedir. Restenozu önlemek için pek çok ilaç ve mekanik girişim test edilmiş; ancak bunların başarı oranları düşük bulunmuştur. Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte de novo darlıklarda ilaç kaplı stentler (sirolimus veya taksolimus) restenoz oranını %8'lere indirmiştir.<sup>34</sup>

**Restenozu önlemede farmakolojik tedavi:** Restenozu önlemek için düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden pek çok ilaç denenmiş fakat sonuçlar başarılı olmamıştır. Primer ve sekonder korumada etkili olan statinler restenozu azaltmamıştır. Bununla birlikte yüksek doz atorvastatinle plak progresyonunun önlenemediği gösterilmiştir. Oksidatif stres de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabilir. Bu mantıkla restenoz tedavisinde kullanılan, antioksidan özelliklere sahip karvedilol de restenozu önlememiştir. Ancak anjiyoplasti yapılanlarda stent içi restenoz oranı açısından probukol plasebodan (%11'e karşı %27, p=0.009) üstün bulunmuştur. Akut koroner sendrom tablosunda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut stent trombozu riskini azaltırlar. Ancak glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve uzun süreli heparin kullanımı (3 ay) stent içi restenoz riskini azaltmamıştır. Benzer olarak, hirudin de restenozu önlemede yararlı bulunmamıştır.<sup>34</sup>

**Restenozun tedavisi ve önlenmesinde girişimsel tedavi:** Stent içi restenozu tedavi etmek için pek çok perkütan yöntem bulunmaktadır. Bunlar, balon anjiyoplasti, cutting balon anjiyoplasti, rotasyonel veya direksiyonel atarektomi, tekrar düz stentleme, lazer kateter ablasyonu, brakiterapi ve ilaç kaplı stent kullanımınıdır. Restenozu azaltmada en olumlu sonuçlar ilaç kaplı stentlerle alınmıştır. Birçok ilaç bu amaçla araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır. Bunların başlıcaları ve en yaygın olarak kullanılanları sirolimus (rapamycin) ve taksolimus (paclitaxel) olmak üzere, deksametazon, tirozin kinaz inhibitörü, nitrik oksit ve estrodioldür.<sup>34</sup>

## 2.4. Restenoz Belirteçleri

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler Tablo 5’de özetlenmiştir. Bu faktörler hasta, lezyon ve koroner işlem ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet varlığıdır; çünkü diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa, PIA1/PIA2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptoglobin, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi faktörler de restenozda rol oynamaktadır.<sup>34</sup>

**Tablo 5. Stent İçi Restenoz (SİR) Gelişimini Belirleyici Etmenler<sup>17,34</sup>**

| Hastayla ilgili          | İşlemlle ilgili          | Lezyonla ilgili            |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Yaş                      | Stent uzunluğu*          | Önceki SİR*                |
| Cinsiyet                 | Stent overlap’ı          | Yüksek dereceli restenoz   |
| Diyabetes Mellitus*      | Stent sayısı             | Küçük damar çapı*          |
| Kararsız anjina          | Son minimal lümen çapı   | Uzun lezyon                |
| Hipertansiyon            | Son kesitsel alan        | Safen ven grefti           |
| Hiperlipidemi            | Yüksek balon/arter oranı | Sol ön inen arter lezyonu* |
| Sigara                   | Stent tipi               | Osteal lezyon*             |
| MI öyküsü                |                          | Kalsifikasyon              |
| Çok damar hastalığı      |                          |                            |
| Kronik böbrek yetmezliği |                          |                            |
| Restenoz öyküsü          |                          |                            |
| DD- genotipi (ACE geni)  |                          |                            |

\* : İlaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçleri gösterir. MI: Miyokard infarktüsü

## 2.5. Plazma Brain Natriüretik Peptid

Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir.<sup>36</sup> BNP, ilk kez 1988 yılında Sudoh ve arkadaşları tarafından domuz beyninden izole edilmiştir. Daha sonraları asıl olarak kardiyak ventriküllerden hacim yükü ve basınç artışına yanıt olarak salınan polipeptid yapıda bir nöroendokrin hormon olduğu anlaşılmıştır.<sup>37,38</sup> BNP, ventrikül duvar gerilimini belirlemede

duyarlı bir belirteçtir. Akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda plazma seviyeleri artar.<sup>39,40</sup>

Kardiyak miyositler tetikleyici uyarılarla 108 aminoasitten oluşan ve BNP sentezinin ilk öncüsü olan preproBNP'yi salgırlar. PreproBNP kanda pro-BNP'ye parçalanır. Bu ventriküllere salındıktan sonra biyolojik aktif C-terminal parça ve biyolojik inaktif N-terminal (NT-proBNP) parçaya bölünür.<sup>41</sup> Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasitten oluşan BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N-terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, pro-BNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımında bulunurlar ve immunoassay testler ile ölçülebilirler. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino-terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir. BNP'nin biyolojik etkisi, vasküler dokularda ve böbrek tübülüs hücrelerinde A tipi Guanilat Siklaz çiftli reseptörü aracılığıyla olmaktadır.<sup>42</sup>

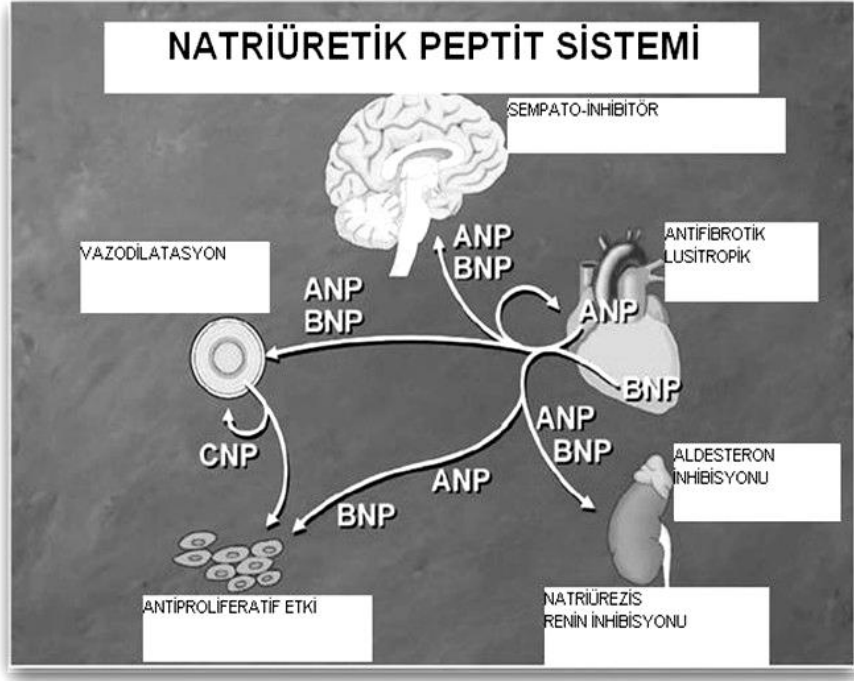
Natriüretik peptidler dolaşımdan daha az NPR-C reseptörleri aracılığı ile ve esas olarak nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkılım olmak üzere iki yolla temizlenir. Nötral endopeptidaz yüksek konsantrasyonlarda böbrek, akciğer, beyin ve nötrofillerde bulunur.<sup>8</sup>

BNP'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 dakikadır. BNP'nin plazma düzeyleri, uzun süreli vasküler basınç değişikliklerini yansıtmada, kısa süreli kan hacmi değişikliklerine göre daha duyarlıdır.<sup>43</sup>

Natriüretik peptidlerin etkileri;<sup>41</sup>

1. Renin-anjiotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemini baskılar
2. Distal tubuluslar ve böbreğin afferent ve efferent hemodinamik mekanizmaları yoluyla diürez ve natriürezisi kolaylaştırır
3. Periferik vasküler direnci düşürür
4. Düz kas gevşemesini arttırır

Natriüretik peptidler ayrıca, kardiyak remodelingde rol oynayan mitogenezisi önleyerek kardiyak hipertrofiyi engellerler (Şekil 8).<sup>44,45</sup>



Şekil 8: Natriüretik Peptidlerin Etkileri<sup>45</sup>

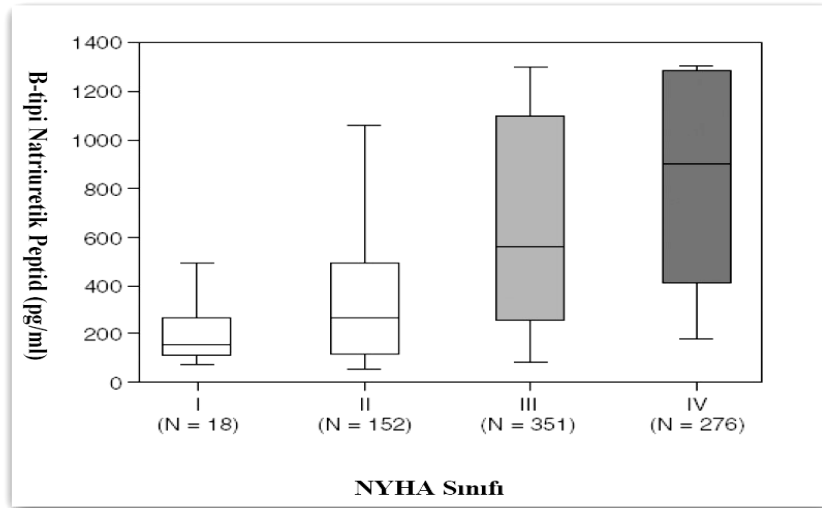
Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) ve BNP diüretik, natriüretik ve hipotansif etkilere sahiptirler. Renin-anjiotensin sisteminin inhibisyonun yanı sıra endotelin sekresyonunu, sistemik ve renal sempatik aktiviteyi de baskırlarlar. Kalp yetmezliği hastalarında artan ANP ve BNP norepinefrin, endotelin ve anjiotensin II'nin etkilerine karşı koyabilmek için salınır.<sup>46</sup>

BNP, asıl olarak nötral endopeptidazlar ve reseptörleri aracılığıyla dolaşımdan temizlenmesine rağmen, glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılı olarak konsantrasyonları artar.<sup>47</sup> BNP'yi artıran diğer nedenler tablo 6'da belirtilmiştir.<sup>45</sup>

Tablo 6 BNP'yi Artıran Diğer Nedenler<sup>45</sup>

|                                |
|--------------------------------|
| Sol ventrikül hipertrofisi     |
| Miyokardit                     |
| Kardiyak allogreft rejeksiyonu |
| Kawasaki Hastalığı             |
| Primer pulmoner hipertansiyon  |
| Böbrek yetmezliği              |
| Siroz asiti                    |
| Cushing hastalığı              |
| Primer hiperaldosteronizm      |
| İleri yaş                      |

BNP'nin en fazla çalışıldığı hasta grubu kalp yetmezliği olgularıdır. Maisel, nefes darlığı şikayeti ile başvuran hastaların BNP düzeylerini ölçtüğü çalışmasında, daha önce kalp yetersizliği tanısı konan olgularda BNP düzeyini 1076 pg/ml, kalp yetersizliği olmayan olgularda 38 pg/ml, kalp yetersizliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olgularda 141 pg/ml, akciğer hastalığı tanısı alanlarda 86 pg/ml olarak ölçülmüştür. Aynı çalışmada New York Heart Association (NYHA) sınıfı ile BNP düzeyleri arasında doğru orantı olduğu gösterildi (Şekil 9). Bu araştırmanın sonuçlarına göre BNP, düzeyi 80 pg/ml olarak alındığında, kalp yetmezliği tanısında %98 sensitivite, %92 spesifite göstermiştir. BNP ile kalp yetmezliği arasında yüksek oranda korelasyon gösterilmesi neticesinde ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları BNP'yi kalp yetmezliği tanısında değerli bir yöntem olarak kabul etti.<sup>7</sup>



Şekil 9: NYHA sınıfı ile BNP düzeyi arasındaki ilişki. NYHA: New York Heart Association<sup>7</sup>

Diyastolik disfonksiyona bağlı gelişmiş kalp yetmezliği varlığında, sistolik disfonksiyona bağlı gelişen kalp yetmezliğine benzer şekilde plazma BNP düzeylerinde yükselme saptanır. Ayrıca sistolik ve diyastolik disfonksiyon arasında, BNP değerleri açısından farklılık yoktur.<sup>48</sup>

BNP kalp yetmezliği gelişimini öngörmeye kadar, kalp yetmezliği olmayan asemptomatik hastalardaki kardiyovasküler olayları öngörmeye de faydalıdır.<sup>49</sup> Bazal plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri 80 persentilin üzerinde olanlarda takipte kalp yetersizliği gelişme ve tüm nedenlere bağlı ölüm, atriyal fibrilasyon, inme veya geçici iskemik atak geçirme riski artmış saptanmıştır.<sup>20</sup>

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji ve Acil polikliniklerine, 2006-2008 yılları arasında göğüs ağrısı şikayeti ile ardışık olarak başvuran hastalardan; klinik veya non-invaziv testler sonucunda yüksek riskli olduğu tespit edilen stabil koroner arter hastalığı veya akut koroner sendrom tanısı ile koroner anjiyoplasti uygulanan 73 hasta çalışmaya dahil edildi.

Koroner anjiyografi ve anjiyoplasti işlemi maksimum 20 kW output'lu X-ray jeneratörlü Siemens C-800 Powermobil (Erlangen, Germany) cihazı ile 6F (French), 7F ve 8F kateterler kullanılarak femoral yoldan yapıldı. Koroner anjiyografiler kantitatif koroner anjiyografi sistemi kullanılarak (AET-met S.P.A., Italy) değerlendirildi. Tüm anjiyografik ölçümler diyastolde yapıldı. İşlem başarısı; rezidüel darlık  $> \%20$ , Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) akım  $>3$  ve ölüm olmaması olarak, restenoz ise kontrol anjiyografide intimal proliferasyonun olduğu  $> \%25$  darlık olarak tanımlandı.

Hastalarda 6 aylık takipte herhangi bir nedene bağlı ölüm, miyokard infarktüsü, restenoz, stroke, göğüs ağrısı gibi olumsuz nedenler sonlanım noktası olarak alındı.

Hastalar özgeçmişlerinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü ve geçirilmiş revaskülarizasyon yönünden sorgulandı. Yine anjiyografi öncesi elektrokardiyografileri (EKG) çekildi, ekokardiyografi laboratuvarında (Vivid 3 GE, USA cihazında) ekokardiyografileri yapıldı. Ekokardiyografi ile hastaların sol atriyum, sol ventrikül fonksiyonları, kalp kapaklarının yapı ve fonksiyonları değerlendirildi.

Tüm hastaların koroner girişimden hemen önce ve hemen sonra alınan kan örneklerinden bekletilmeden BNP çalışıldı. BNP'nin kantitatif ölçümü, floresan immunoassay kiti (Triage®, Biosite, San Diego, California) ile tam kanda gerçekleştirildi. Tam kan örneğinin homojen olmasına dikkat edilerek özel pipeti yardımıyla alınan örnek, tek kullanımlık test kartları üzerine eklendikten sonra çalışıldı. Her gün çalışma öncesinde BNP QC Simulator ile cihazın kalite kontrolü gerçekleştirildi. BNP'nin kantitatif ölçümü için kullanılan Triage floresan immunassay yöntemi kullanışlı ve analitik olarak duyarlı bir yöntemdir.<sup>50</sup>

Yine koroner girişimden önce biyokimya laboratuvarında biyokimya cihazı (Moduler S 900/P 800 Roche) ile açlık kan şekeri, kan lipit düzeyi çalışıldı.

Koroner anjiyoplasti uygulanan tüm hastaların 6 ay sonra yapılan kontrollerinde açlık kan şekeri, lipit düzeyi, elektrokardiyografileri ve ekokardiyografileri tekrarlandı. Atipik göğüs ağrısı şikayeti olan hastalar non-invaziv testler ile (efor testi veya sintigrafi) değerlendirildi. Tipik göğüs ağrısı ile birlikte EKG’de aktif iskemik değişiklikleri olan hastaların ve non-invaziv testlerde yüksek risk bulguları saptanan hastaların anjiyografileri tekrarlandı. Anjiyografisi yapılan hastalarda stent içi restenoz değerlendirildi. Bu hastalardan 5 tanesine koroner anjiyografi dış merkezlerde yapılmış olup, raporları değerlendirilmeye alındı. Kontrol koroner anjiyografisi yapılarak restenozun değerlendirildiği sadece bir hastada ilaç kaplı stent kullanıldığı için istatistiksel değerlendirmede ihmal edildi. Altı aylık takip sonrası iki hastaya ulaşamadığı için kontrol değerlendirmeye alınmadı. Bütün hastalarla klinik sonuçları (ölüm, reinfarktüs, stroke, restenoz, göğüs ağrısı) yönünden değerlendirilmek üzere telefon ile görüşüldü.

**İstatistiksel analiz:** Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programına yüklendi. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilks yöntemleri ile değerlendirildi. Dağılımı normal olan değişkenlerde gruplar karşılaştırılırken parametrik testlerden Student T Testi, dağılım normal olmayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerle ilgili istatistikler kıkare testi ile değerlendirildi. Kikare varsayımını sağlamayan dört gözlü tablolar için fischer exact testi kullanıldı. Tedavi sonrası değişkenler Paired-T testi ile tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldı. P değeri 0.05 den küçük olması anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Bu çalışmada koroner anjiyoplasti uygulanan 73 olgunun yaş ortalaması  $55.7\pm 1.1$ , sistolik kan basıncı  $129.3\pm 24.4$  mm/hg, diyastolik kan basıncı  $78.4\pm 11.5$  mm/hg idi. Kadın oranı %24.7 (n=18), erkek oranı %75.3 (n=55) olmak üzere erkekler daha fazla idi (Tablo 7).

**Tablo 7: Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet, Özgeçmiş, Aile öyküleri ve Konulan Tanıların Oranları**

|  | Hastalar (n=73) |      |
|--|-----------------|------|
|  | n               | %    |
| <b>Kadın Cinsiyet</b>                      | 18              | 24.7 |
| <b>Erkek Cinsiyet</b>                      | 55              | 75.3 |
| <b>Diyabetes Mellitus</b>                  | 18              | 24.7 |
| <b>Hipertansiyon</b>                       | 36              | 49.3 |
| <b>Hiperlipidemi</b>                       | 13              | 17.8 |
| <b>Sigara</b>                              | 34              | 46.6 |
| <b>Geçirilmiş PCI</b>                      | 6               | 8.2  |
| <b>Geçirilmiş CAGB</b>                     | 1               | 1.4  |
| <b>Aile Öyküsü</b>                         | 22              | 30.1 |
| <b>Stabil Anjina Pektoris</b>              | 33              | 45.2 |
| <b>Unstabil Anjina Pektoris</b>            | 13              | 17.8 |
| <b>ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü</b> | 5               | 6.8  |
| <b>ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü</b>  | 22              | 30.1 |

PCI: Percutaneous Coronary Intervention CAGB: Coronary Artery By-Pass Graft

**Tablo 8: Çalışmaya Alınan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Ortalaması**

|                          |                | Hastalar (n=73) |
|--------------------------|----------------|-----------------|
| <b>Açlık Kan Şekeri</b>  | <b>(mg/dl)</b> | 134.0±67.3      |
| <b>Total Kolesterol</b>  | <b>(mg/dl)</b> | 196.7±38.2      |
| <b>LDL</b>               | <b>(mg/dl)</b> | 114.8±35.3      |
| <b>HDL</b>               | <b>(mg/dl)</b> | 41.4±8.3        |
| <b>TG</b>                | <b>(mg/dl)</b> | 183.8±98.5      |
| <b>İşlem Öncesi BNP</b>  | <b>(pg/ml)</b> | 199±463         |
| <b>İşlem Sonrası BNP</b> | <b>(pg/ml)</b> | 205±494         |

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein TG: Trigliserid  
BNP: Brain Natriüretik Peptid

Olguların bakılan BNP değeri ortalaması, işlem öncesi  $199\pm 463$  pg/ml, işlem sonrası  $205\pm 494$  pg/ml idi (Tablo 8).

**Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları Oranları**

|                     | Hastalar(n=73) |      |
|---------------------|----------------|------|
|                     | n              | %    |
| Sol Dal Bloğu       | 1              | 1.4  |
| Sağ Dal Bloğu       | 4              | 5.5  |
| ST Depresyonu       | 17             | 23.3 |
| ST Elevasyonu       | 36             | 49.3 |
| Atriyal Fibrilasyon | 1              | 1.4  |
| Patolojik Q         | 5              | 6.8  |
| T Negatifliği       | 21             | 28.8 |

Çalışmaya alınan olguların bakılan EKG'lerinde %49.3'ünde (n=36) ST elevasyonu, %23.3'ünde (n=17) ST depresyonu, %28.8'inde (n=21) T negatifliği tespit edildi (Tablo 9).

**Tablo 10: Çalışmaya Alınan Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri**

|                      | Hastalar (n=73) |      |
|----------------------|-----------------|------|
|                      | n               | %    |
| Ejeksiyon Fraksiyonu | %51.4±11.1      |      |
| Mitral Yetmezliği    | 39              | 53.4 |
| Aort Yetmezliği      | 16              | 21.9 |
| Triküspit Yetmezliği | 16              | 21.9 |
| Mitral Stenozu       | 0               | 0    |
| Aort Stenozu         | 3               | 4.1  |

Çalışmaya alınan olguların ejeksiyon fraksiyon (EF ) ortalaması %51.4±11.1 idi. Kapak hastalıklarından en fazla mitral yetmezliği (%53.4, n=39) görüldü (Tablo 10).

**Tablo 11: Takip Boyunca Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                    | Ölen Hastalar(n=4) | Yaşayan Hastalar(n=68) | p            |
|--------------------|--------------------|------------------------|--------------|
| Yaş                | 72±7               | 54±10                  | <b>0.002</b> |
| Kadın Cinsiyet     | 0                  | 18                     | 0.31         |
| Diyabetes Mellitus | 1                  | 17                     | 0.74         |
| Hipertansiyon      | 2                  | 33                     | 0.67         |
| Hiperlipidemi      | 1                  | 11                     | 0.53         |
| Aile Öyküsü        | 1                  | 20                     | 0.67         |
| Sigara             | 2                  | 31                     | 0.63         |
| Geçirilmiş PCI     | 0                  | 6                      | 0.70         |
| Geçirilmiş CABG    | 0                  | 1                      | 0.94         |
| Sol Dal Bloğu      | 0                  | 1                      | 0.94         |
| ST Depresyonu      | 2                  | 14                     | 0.21         |
| Patolojik Q        | 0                  | 5                      | 0.75         |

PCI: Percutaneous Coronary Intervention CABG: Coronary Artery By-Pass Graft

Altı aylık takip süresince ölen olgular yaşayan olgularla demografik özellikleri ve EKG bulguları açısından karşılaştırıldığında ölen olguların yaş ortalaması yaşayanlardan anlamlı oranda daha yüksek idi ( $p=0.002$ ) (Tablo 11).

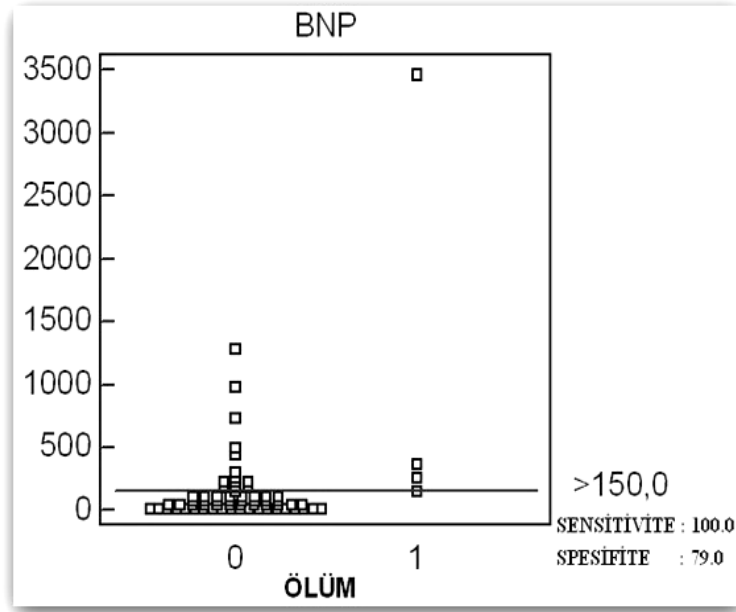
**Tablo 12: Takip Boyunca Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                              | <b>Ölen Hastalar<br/>(n=4)</b> | <b>Yaşayan Hastalar<br/>(n=68)</b> | <b>p</b>         |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------|
| <b>Sistolik Kan Basıncı</b>  | 125±17                         | 129±24                             | 0.748            |
| <b>Diastolik Kan Basıncı</b> | 80±11                          | 78±11                              | 0.759            |
| <b>Ejeksiyon Fraksiyonu</b>  | 49±7                           | 51±11                              | 0.670            |
| <b>İşlem Öncesi BNP</b>      | 1063.7±1606                    | 138.6±225.7                        | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>İşlem Sonrası BNP</b>     | 1114.7±1727                    | 142.1±247                          | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Açlık Kan Şekeri</b>      | 122.7±51.3                     | 135.3±68.6                         | 0.721            |
| <b>T. Kolesterol</b>         | 164.5±57.8                     | 198.8±36.7                         | <b>0.082</b>     |
| <b>LDL</b>                   | 88.5±31.1                      | 116.4±35.4                         | 0.129            |
| <b>HDL</b>                   | 41±11                          | 41.4±8.3                           | 0.925            |
| <b>TG</b>                    | 172.7±106.6                    | 186±98.8                           | 0.796            |
| <b>İki Damar</b>             | 1                              | 23                                 | 0.43             |
| <b>Üç Damar</b>              | 0                              | 6                                  | 0.70             |

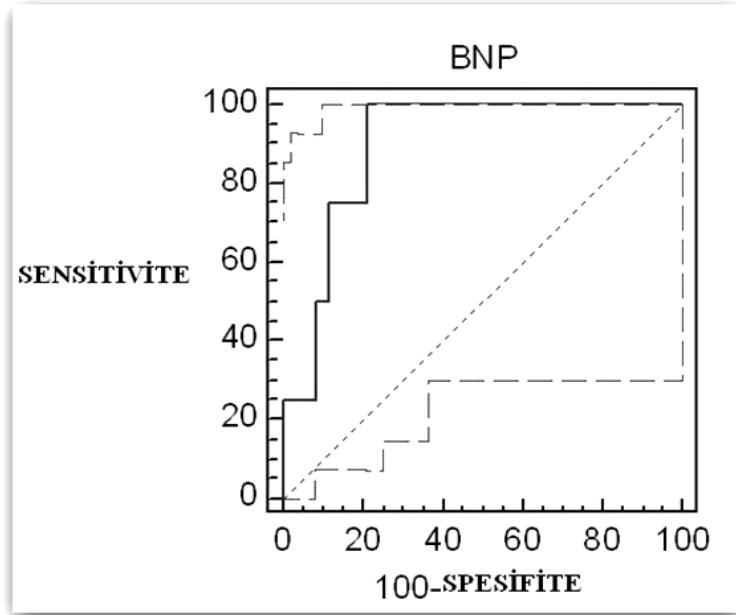
**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein **TG:** Trigliserid  
**BNP:** Brain Natriüretik Peptid

Takip sırasında ölen olgular kan basıncı, EF, BNP, biyokimyasal parametreler ve kaç damar hastası olduğu yönünden yaşayan olgular ile kıyaslandığında işlem öncesi ve sonrası BNP değeri ölen olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.000$ ). Ayrıca ölen olguların total kolesterolü yaşayan olgulardan daha az idi ( $p=0.082$ ) (Tablo 12).

Takip sırasında ölen olgularda bakılan işlem öncesi ve işlem sonrası BNP'nin yaşayan olgulardan anlamlı oranda daha yüksek bulunduğu tablo 12'de gösterildi. Bu olguların işlem öncesi BNP'leri ROC CURVE analizi ile değerlendirildiğinde, işlem öncesi bakılan BNP  $\geq 150$  pg/ml olarak alındığında exitusu %100 sensitivite ve %79 spesifite ile gösterdiği bulundu (Şekil 10a-10b).



Şekil 10a: Takip Sırasında Ölen Hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE Analizi



Şekil 10b: Takip Sırasında Ölen Hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE Analizi

Takip sırasında reinfarktüs geçiren olgular geçirmeyenler ile demografik özellikler ve EKG bulguları açısından karşılaştırıldığında sigara, hipertansiyon ve aile öyküsü takip süresince infarktüs geçirmeyenlerde daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.026$ ,  $p=0.056$ ,  $p=0.087$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13: Takip Boyunca Reinfarktüs Geçirenler ile Geçirmeyenlerin Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                    | Reinfarktüs Geçiren(n=7) | Reinfarktüs Geçirmeyen(n=65) | p            |
|--------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|
| Yaş                | 59±14                    | 55±10                        | 0.341        |
| Kadın Cinsiyet     | 1                        | 17                           | 0.491        |
| Diyabetes Mellitus | 7                        | 47                           | 0.108        |
| Hipertansiyon      | 6                        | 31                           | <b>0.056</b> |
| Hiperlipidemi      | 0                        | 12                           | 0.213        |
| Aile Öyküsü        | 4                        | 17                           | <b>0.087</b> |
| Sigara             | 6                        | 27                           | <b>0.026</b> |
| Geçirilmiş PCI     | 1                        | 5                            | 0.549        |
| Geçirilmiş CABG    | 0                        | 1                            | 0.741        |
| Sol Dal Bloğu      | 0                        | 1                            | 0.741        |
| ST Depresyonu      | 1                        | 15                           | 0.595        |
| Patolojik Q        | 0                        | 5                            | 0.447        |

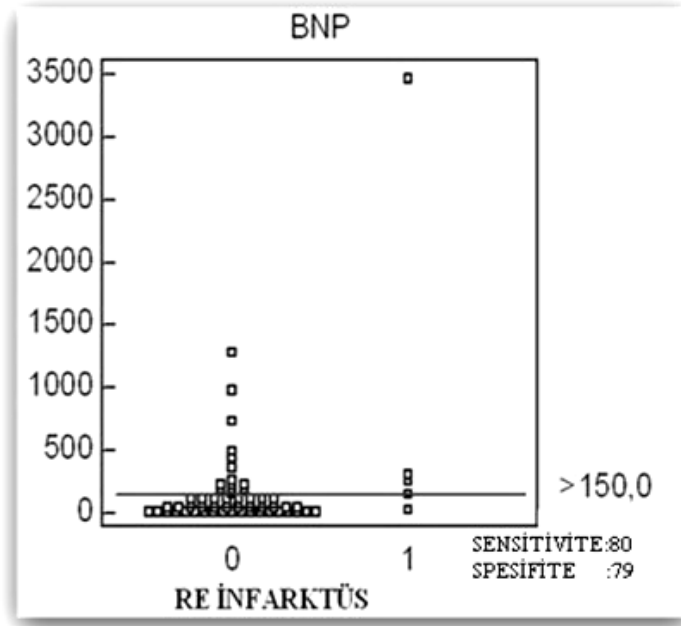
PCI: Percutaneous Coronary Intervention CABG: Coronary Artery By-Pass Graft

**Tablo 14: Takip Boyunca Reinfarktüs Geçirenler ile Geçirmeyenlerin Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

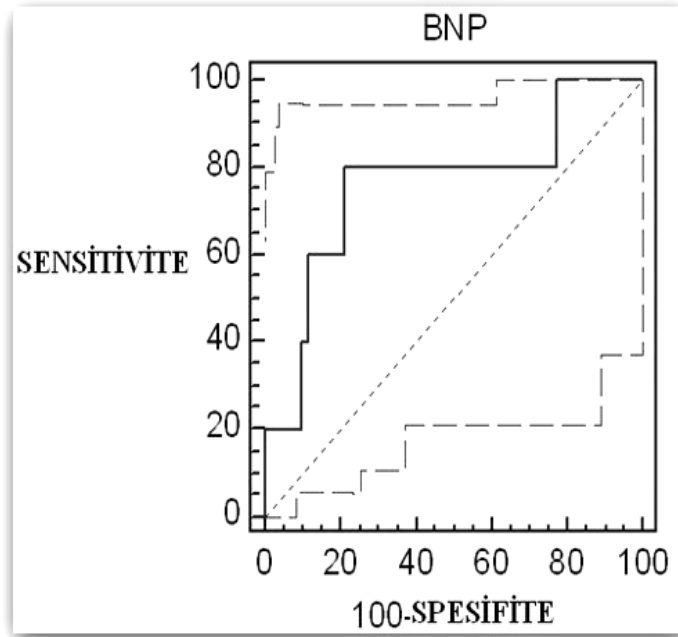
|                       | Reinfarktüs Geçiren (n=7) | Reinfarktüs Geçirmeyen(n=65) | p            |
|-----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------|
| Sistolik Kan Basıncı  | 123±11                    | 129±25                       | 0.549        |
| Diastolik Kan Basıncı | 70±19                     | 79±10                        | <b>0.068</b> |
| Ejeksiyon Fraksiyonu  | 47±13                     | 52±10                        | 0.270        |
| İşlem Öncesi BNP      | 847.7±1472.7              | 141.5±228                    | <b>0.01</b>  |
| İşlem Sonrası BNP     | 671.6±1347.4              | 145.2±249.3                  | <b>0.007</b> |
| Açlık Kan Şekeri      | 115.2±33.7                | 136.7±70.1                   | 0.430        |
| T. Kolesterol         | 156.8±37.9                | 201.3±36.2                   | <b>0.003</b> |
| LDL                   | 89±195                    | 117.6±35.9                   | <b>0.042</b> |
| HDL                   | 40.4±9.4                  | 41.4±8.4                     | 0.754        |
| TG                    | 135.5±73.7                | 190.6±99.7                   | 0.162        |
| İki Damar             | 1                         | 23                           | 0.716        |
| Üç Damar              | 0                         | 6                            | 0.408        |

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein TG: Trigliserid  
BNP: Brain Natriüretik Peptid

Çalışma süresince reinfarktüs geçiren olgular geçirmeyenler ile arteriyel tansiyon, EF, BNP, biyokimyasal ve anjiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında diastolik kan basıncı, işlem öncesi ve sonrası BNP, total kolesterol ve LDL açısından aralarında fark bulundu. Reinfarktüs geçirmeyenlerde diastolik kan basıncı, total kolesterol ve LDL daha fazla (sırasıyla p=0.068, p=0.003, p=0.042); reinfarktüs geçirenlerde ise işlem öncesi ve işlem sonrası BNP daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.01, p= 0.007) (Tablo 14).



Şekil 11a: Takip Sırasında Reinfarktüs Geçiren Hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE Analizi



Şekil 11b: Takip Sırasında Reinfarktüs Geçiren Hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE Analizi

Reinfarktüs geçiren olgularda işlem öncesi ve işlem sonrası bakılan BNP'nin reinfarktüs geçirmeyen olgulardan anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tablo 15'de gösterildi. Bu olguların işlem öncesi BNP'leri ROC CURVE analizi ile değerlendirildiğinde,

işlem öncesi bakılan BNP  $\geq 150$  pg/ml alındığında reinfarktüsü %80 sensitivite, %79 spesifite ile gösterdiği bulundu (Şekil 11a-11b).

**Tablo 15: Takip Boyunca Göğüs Ağrısı Olanlar ile Göğüs Ağrısı Olmayanların Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                    | Göğüs Ağrısı Olan(n=33) | Göğüs Ağrısı Olmayan(n=38) | P     |
|--------------------|-------------------------|----------------------------|-------|
| Yaş                | 54±10                   | 57±11                      | 0.189 |
| Kadın Cinsiyet     | 10                      | 8                          | 0.372 |
| Diyabetes Mellitus | 7                       | 11                         | 0.455 |
| Hipertansiyon      | 18                      | 17                         | 0.410 |
| Hiperlipidemi      | 3                       | 8                          | 0.165 |
| Alle Öyküsü        | 10                      | 10                         | 0.710 |
| Sigara             | 15                      | 17                         | 0.952 |
| Geçirilmiş PCI     | 4                       | 2                          | 0.300 |
| Geçirilmiş CABG    | 1                       | 0                          | 0.280 |
| Sol Dal Bloğu      | 1                       | 0                          | 0.280 |
| ST Depresyonu      | 7                       | 9                          | 0.804 |
| Patolojik Q        | 3                       | 2                          | 0.530 |

PCI: Percutaneous Coronary Intervention CABG: Coronary Artery By-Pass Graft

Takip süresince göğüs ağrısı olan ve olmayan olgular demografik özellikler ve EKG açısından karşılaştırıldığında aralarında bir fark bulunmadı (Tablo 15).

**Tablo 16: Takip Boyunca Göğüs Ağrısı Olanlar ile Göğüs Ağrısı Olmayanların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                       | Göğüs Ağrısı Olan (n=33) | Göğüs Ağrısı Olmayan (n=38) | P            |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------|
| Sistolik Kan Basıncı  | 132±19                   | 126±28                      | 0.286        |
| Diastolik Kan Basıncı | 78±13                    | 78±10                       | 0.886        |
| Ejeksiyon Fraksiyonu  | 51±12                    | 51±9                        | 0.871        |
| İşlem Öncesi BNP      | 262.4±658.7              | 138.4±190                   | 0.292        |
| İşlem Sonrası BNP     | 286.7±718.1              | 131.4±163.4                 | 0.212        |
| Açlık Kan Şekeri      | 142.8±78.2               | 128.8±57.5                  | 0.390        |
| T. Kolesterol         | 189±35.5                 | 204.1±40.4                  | 0.100        |
| LDL                   | 108.2±33.8               | 120.5±37                    | 0.151        |
| HDL                   | 40.3±8.5                 | 42.5±8.2                    | 0.265        |
| TG                    | 173.6±98.1               | 194.6±100.3                 | 0.378        |
| İki Damar             | 15                       | 9                           | <b>0.022</b> |
| Üç Damar              | 2                        | 4                           | 0.507        |

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein TG: Trigliserid BNP: Brain Natriüretik Peptid

Takip süresince göğüs ağrısı olan ve olmayan olgular arteriyal tansiyon, EF, BNP, biyokimyasal ve anjiyografik parametreler açısından kıyaslandığında iki damar hastası olanlar

göğüs ağrısı olanlarda daha fazla bulundu ( $p=0.022$ ), diğer parametreler açısından aralarında bir fark yoktu (Tablo 16).

Takip süresince restenozu olan ve olmayan olgular demografik özellikler ve EKG açısından karşılaştırıldığında restenozu olanlarda aile öyküsü pozitifliği daha fazla bulundu ( $p=0.059$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17: Takip Boyunca Restenozu Olanlar ile Restenozu Olmayanların Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                    | Restenozu Olan(n=16) | Restenozu Olmayan(n=7) | P            |
|--------------------|----------------------|------------------------|--------------|
| Yaş                | 53±11                | 51±4                   | 0.733        |
| Kadın Cinsiyet     | 4                    | 1                      | 0.567        |
| Diyabetes Mellitus | 4                    | 2                      | 0.858        |
| Hipertansiyon      | 8                    | 5                      | 0.340        |
| Aile Öyküsü        | 6                    | 0                      | <b>0.059</b> |
| Sigara             | 7                    | 2                      | 0.493        |
| Geçirilmiş PCI     | 3                    | 0                      | 0.219        |
| Geçirilmiş CABG    | 0                    | 1                      | 0.122        |
| Sol Dal Bloğu      | 1                    | 0                      | 0.122        |
| ST Depresyonu      | 5                    | 1                      | 0.394        |
| Patolojik Q        | 1                    | 1                      | 0.529        |

PCI: Percutaneous Coronary Intervention CABG: Coronary Artery By-Pass Graft

**Tablo 18: Takip Boyunca Restenozu Olanlar ile Restenozu Olmayanların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                       | Restenozu Olan (n=16) | Restenozu Olmayan (n=7) | P     |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------|
| Sistolik Kan Basıncı  | 132±21                | 139±14                  | 0.428 |
| Diastolik Kan Basıncı | 80±16                 | 82±8                    | 0.786 |
| Ejeksiyon Fraksiyonu  | 53±10                 | 54±4                    | 0.767 |
| İşlem Öncesi BNP      | 143.6±345.3           | 44.7±30.7               | 0.898 |
| İşlem Sonrası BNP     | 161.7±393.4           | 49.3±30.7               | 0.837 |
| Açlık Kan Şekeri      | 146.2±79.6            | 111.8±20.4              | 0.278 |
| T. Kolesterol         | 193.1±24.3            | 199.7±21.6              | 0.545 |
| LDL                   | 109.1±21.5            | 107±35.4                | 0.860 |
| HDL                   | 42.1±9.9              | 40.5±9.9                | 0.734 |
| TG                    | 189.2±132.2           | 190.7±88.9              | 0.979 |
| İki Damar             | 4                     | 3                       | 0.845 |
| Üç Damar              | 4                     | 1                       | 0.806 |

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein TG: Trigliserid  
BNP: Brain Natriüretik Peptid

Takip süresince restenozu olan ve olmayan olgular arteriyel tansiyon, EF, BNP, biyokimyasal ve anjiyografik parametreler açısından kıyaslandığında aralarında bir fark bulunamadı (Tablo 18).

Takip süresince major olumsuz kardiyovasküler olaya maruz kalan ve kalmayan olgular demografik özellikler ve EKG açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 19).

**Tablo 19: Takip Boyunca Major Olumsuz Kardiyovasküler Olay (MACE) Geçirenler ile Geçirmeyenlerin Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                    | MACE<br>Geçiren (n=37) | MACE<br>Geçirmeyen(n=33) | P     |
|--------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Yaş                | 54±10                  | 57±11                    | 0.332 |
| Kadın Cinsiyet     | 10                     | 8                        | 0.790 |
| Diyabetes Mellitus | 9                      | 8                        | 0.994 |
| Hipertansiyon      | 21                     | 14                       | 0.231 |
| Hiperlipidemi      | 4                      | 6                        | 0.379 |
| Aile Öyküsü        | 10                     | 10                       | 0.762 |
| Sigara             | 7                      | 14                       | 0.767 |
| Geçirilmiş PCI     | 4                      | 2                        | 0.479 |
| Geçirilmiş CABG    | 1                      | 0                        | 0.341 |
| Sol Dal Bloğu      | 1                      | 0                        | 0.341 |
| ST Depresyonu      | 9                      | 7                        | 0.757 |
| Patolojik Q        | 3                      | 1                        | 0.361 |

PCI: Percutaneous Coronary Intervention CABG: Coronary Artery By-Pass Graft

**Tablo 20: Takip Boyunca Major Olumsuz Kardiyovasküler Olay (MACE) Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                       | MACE<br>Geçiren (n=37) | MACE<br>Geçirmeyen(n=33) | P     |
|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Sistolik Kan Basıncı  | 132±18                 | 125±29                   | 0.243 |
| Diastolik Kan Basıncı | 78±12                  | 78±9                     | 0.829 |
| Ejeksiyon Fraksiyonu  | 51±12                  | 51±9                     | 0.988 |
| İşlem Öncesi BNP      | 247.6±620              | 141.3±199                | 0.373 |
| İşlem Sonrası BNP     | 173.1±675              | 134.9±267                | 0.293 |
| Açlık Kan Şekeri      | 144.2±77.2             | 125.6±56.1               | 0.258 |
| T. Kolesterol         | 192.1±34.8             | 202±42.9                 | 0.293 |
| LDL                   | 110.7±32.7             | 119.5±39.5               | 0.310 |
| HDL                   | 40.2±8.2               | 43±8.5                   | 0.158 |
| TG                    | 180.6±98.3             | 181.7±92.1               | 0.961 |
| İki Damar             | 9                      | 15                       | 0.131 |
| Üç Damar              | 3                      | 3                        | 0.886 |

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein TG: Trigliserid  
BNP: Brain Natriüretik Peptid

Takip süresince major olumsuz kardiyovasküler olaya maruz kalan ve kalmayan olgular arteriyel tansiyon, EF, BNP, biyokimyasal ve anjiyografik parametreler açısından kıyaslandığında aralarında bir fark yoktu (Tablo 20).

**Tablo 21: İşlem Öncesi ve Sonrası BNP'nin Noreflow ile İlişkisi**

|                                | <b>Noreflow olan<br/>(n=5)</b> | <b>Noreflow olmayan<br/>(n=68)</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>İşlem Öncesi BNP(n=67)</b>  | 263.3±404.3                    | 136.9±219.8                        | 0.75     |
| <b>İşlem Sonrası BNP(n=68)</b> | 198±336.8                      | 146.3±257.4                        | 0.973    |

Koroner anjiyoplasti sonrası noreflow izlenen 5 olgu ile noreflow izlenmeyen olguların BNP değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0.75, p=0.973) (Tablo 21).

**Tablo 22: İşlem Öncesi ve Sonrası BNP'nin İşlem Başarısı ile İlişkisi**

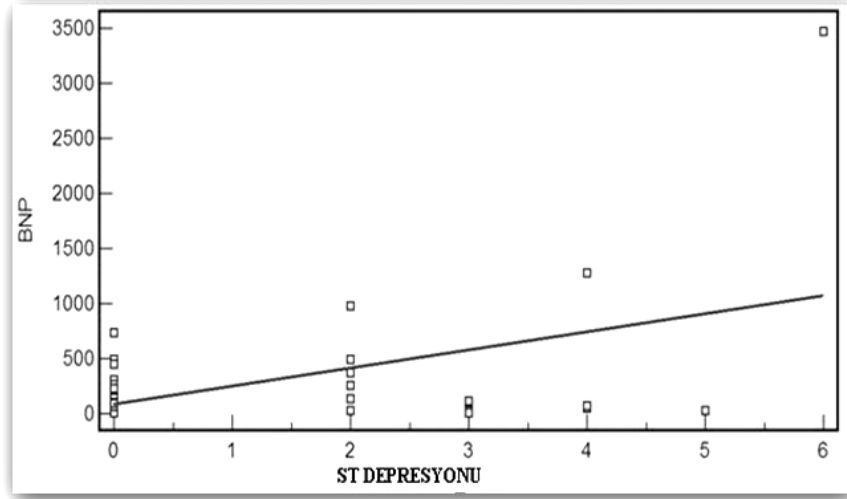
|                                 | <b>Başarısız<br/>(n=1)</b> | <b>Başarılı<br/>(n=72)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| <b>İşlem Öncesi BNP (n=67)</b>  | 29.3± -                    | 201.6±466.1                | 0.484    |
| <b>İşlem Sonrası BNP (n=68)</b> | -                          | 205±494.9                  | 0.565    |

Koroner anjiyoplasti işlemi başarılı olan 72 olgunun bakılabilen işlem öncesi ve sonrası BNP değerleri ile koroner anjiyoplastisi başarısız olan bir olgunun bakılan BNP değerleri karşılaştırıldığında arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p=0.484,p=565) (Tablo22).

Tüm olgularda işlem sonrası BNP ile işlem öncesi BNP arasındaki farka bakıldığında işlem sonrası BNP'nin artmış olduğu bulundu (delta BNP=işlem sonrası-işlem öncesi=12.5±71.3). Olgular aldıkları tanılara göre tek tek incelendiğinde stabil anjina pektoris tanısı olanlarda (n=29) işlem sonrası BNP işlem öncesi BNP'ye göre artmış(19.7±68.5), USAP tanısı olanlarda (n=10) azalmış (-8.1±26.7), non ST elevasyonlu MI tanısı olanlarda (n=5) artmış (65.3±121.9), ST elevasyonlu MI tanısı olanlarda (n=17) azalmış (-2±74.4) olarak bulundu.

İşlem öncesi bakılan BNP'nin STdepresyonu olan derivasyon sayısı (r=0.32 p=0.00), HDL (r=0.2 p=0.03), ST depresyonu milimetresi (r=0.3 p=0.00), mitral yetmezliği (r=0.4 p=0.00) ile arasında pozitif korelasyon, ejeksiyon fraksiyonu (r=-0.4 p=0.00) ile negatif korelasyon bulundu.

Yine işlem sonrası bakılan BNP'nin STdepresyonu olan derivasyon sayısı ( $r=0.5$   $p=0.00$ ), ST depresyonu milimetresi ( $r=0.5$   $p=0.00$ ), mitral yetmezliği ( $r=0.3$   $p=0.009$ ) ile arasında pozitif korelasyon, ejeksiyon fraksiyonu ( $r=-0.2$   $p=0.05$ ) ile negatif korelasyon vardı.



Şekil 12:ST Depresyonu ile BNP Arasında İlişkiyi Gösteren Grafik

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda, işlem öncesi bakılan BNP'nin, uzun dönem takipte bu hastalarda gelişebilecek kardiyovasküler olayları göstermede etkin olduğu bulundu. BNP'nin koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda altı ay takip sırasında ölümü %100 sensitivite ve %79 spesifite ile reinfarktüsü ise %80 sensitivite ve %79 spesifite ile öngördürmekte olduğu gösterildi. Koroner anjiyoplasti öncesi veya sonrası bakılan BNP ile restenoz, göğüs ağrısı, noreflow ve işlem başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

### 5.1.BNP Düzeylerinin Restenoz Açısından Prognostik Önemi:

Natriüretik peptidlerin koroner arter hastalığında dolaşıma salındığı bilinmektedir. Akut miyokardiyal infarktüsün deneysel çalışmalarında BNP'nin hem infarktüse maruz kalan hem de infarktüse maruz kalmayan miyokarttan salgılandığı gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ayrıca BNP'nin, komplike olmayan PCI sonrasında, sol ventrikül dolun basıncından bağımsız, geçici olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>51</sup> BNP seviyelerinin kararlı koroner arter hastalığında egzersiz testi sonrasında hızlı fakat geçici olarak arttığı ve bunun iskemik alanın büyüklüğü ile irtibatlı olduğu da gösterilmiştir.<sup>52</sup> Bunlara ek olarak Heesch ve ark.<sup>53</sup> yaptığı çalışmada iskeminin BNP salınmasında önemli bir belirteç olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada refrakter iskemisi olmayan hastalarda NT-proBNP hızlı düşüş göstermiş, buna karşın refrakter iskemisi olan hastalarda BNP yüksekliği devam etmiştir. İskeminin BNP'yi direkt arttırdığı gösterilememekle birlikte, veriler geçici iskeminin ya direkt olarak ya da duvar stresini artırarak, kardiyomiyositlerden BNP sentezini artırdığını göstermektedir.<sup>53</sup>

Stabil koroner arter hastalığında her zaman geçici miyokardiyal disfonksiyon olmasa bile, iskeminin varlığı BNP'nin salınması için yeterli bir nedendir. Toth ve arkadaşları miyokardiyal hipoksinin, BNP'nin ventriküler ekspresyonunu değiştirerek, plazma BNP ve pro-BNP seviyelerini artırdığını gösterdiler. Ratlarda yapılan başka bir deneysel çalışmada, doku BNP konsantrasyonu ve BNP messenger RNA ekspresyonunun, infarkte uğrayan ve uğramayan miyokard bölgesinde arttığı gösterildi. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, stabil

koroner arter hastalarında BNP seviyelerindeki artıştan geçici ventriküler disfonksiyon ve genetik ekspresyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>54</sup>

Natriüretik peptidlerin düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki uzun süreden beri klinisyenlerin ilgisini çekmektedir. Miyokardiyal gerginliğin bir göstergesi olan BNP uluslar arası kılavuzlarda kalp yetmezliğinde hem prognostik hem de tedavide gösterge olarak yerini almıştır.<sup>55</sup> Son olarak BNP ve inaktif fragmanı olan NT-pro-BNP'nin kalp yetmezliğine ek olarak akut koroner sendromlarda da mortalite ve morbiditenin kuvvetli bir prediktörü olduğu gösterildi.<sup>56</sup>

Sir Jung-Ju ve ark.<sup>15</sup> nin yaptığı, sistolik fonksiyonları normal olan 445 stabil anjina ve akut koroner sendromlu hastanın dahil olduğu bir çalışmada, hastaların koroner anjiyografi öncesi ve sonrasında bakılan NT-proBNP değerlerinin revaskülarizasyon tekrarı ile ilişkisi araştırıldı. Instent restenoz (ISR) %50 den daha fazla daralma, hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR) hedef ISR de perkütan işlem tekrarı, hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) aynı damara herhangi girişim (hedef lezyon dışı), takip periyodunda herhangi diğer bir damara girişim diğer damar girişimi (DDG) olarak tanımlandı. Revaskülarizasyon tekrarı ise (RR) kontrol anjiyografide herhangi HLR, HDR veya DDG olarak kabul edildi. Hastaların %73'ü erkek ve ortalama yaşları  $62.5 \pm 10.1$  olarak saptandı. Takip sonrasında 55 hastaya ( %12.4) revaskülarizasyon tekrarı yapıldı. Revaskülarizasyon tekrarı yapılan hastalar, yapılmayanlara kıyasla, anlamlı şekilde daha yaşlı ve erkek oranı daha fazla ( $p=0.001$ ,  $p= 0.007$ ) olarak bulundu. RR grubunda NT-proBNP anlamlı olarak yüksekti [ $92.4 (47.5-178.5)$  pg/ml,  $p=0.001$  ]. NT-proBNP değeri  $>113.0$  pg/ml kestirim değeri olarak alındığında RR için duyarlılık %43.6, özgüllük %84.6, pozitif tahmin ettirici değeri %28.6 ve negatif tahmin ettirici değeri %91.4 olarak bulundu. NT-proBNP kestirim değeri  $>122,9$  pg/ml olarak alındığında duyarlılık %40, özgüllük %85.9 bulundu. Bu sonuçlar ışığında, PCI sonrası RR tayininde rutin NT-proBNP ölçülmesinin düşük duyarlılık nedeniyle uygun olmadığı sonucuna varıldı.<sup>15</sup>

Seo Na Hong ve ark.<sup>57</sup> nin yaptığı ISR'si olan hastalarda NT-proBNP düzeyinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, NT-pro BNP'nin asemptomatik, sistolik fonksiyonları korunmuş olgular da ISR'yi öngördürebileceği bulundu. Çalışmaya asemptomatik, sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş, troponin değerleri normal, ortama yaşları  $61 \pm 9$  olan 249 (ISR'li 92, ISR'si olmayan 157) hasta alındı. Hastaların öykülerinde, 50 hastaya stabil anjina, 133 hastaya USAP ve 66 hastaya ise miyokardiyal infarktüs tanısı ile koroner girişim yapıldığı tespit edildi. Hastaların kontrol koroner anjiyografi öncesi ve sonrası NT-

proBNP değerleri ölçüldü. ISR'si olan ve olmayan hastaların genel özelliklerinin benzer olduğu izlendi. NT-proBNP değeri ISR'si saptanmayan hastalara kıyasla ISR saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek idi ( $222 \pm 327 - 94 \pm 136$  pg/ml,  $p=0.001$ ). ISR'si olan hastalar kendi arasında incelendiğinde sol anterior desenden arterde ISR'si olanların NT-proBNP değeri ( $n=53, 312 \pm 479$  pg/ml) sirkümfleks arterinde ISR ( $n=19, 115 \pm 98$  pg/ml,  $p=0.018$ ) olanlardan daha yüksek bulundu. Standart kestirim değeri  $>200$  pg/ml olarak alındığında, artmış NT-proBNP değerinin ISR'yi yüksek oranda gösterdiği bulundu (odds oranı 2.18, %95 güvenlik aralığı 1.0-4.5,  $p=0.038$ ).<sup>57</sup> Ancak Ndrepepa ve ark.<sup>58</sup> ise yaptıkları çalışmada, plazma NT-proBNP seviyeleri ile restenoz oranı arasında anlamlı ilişkinin olmadığını gösterdiler.

Çalışmamızda ise, olguların ortalama yaşları  $55.7 \pm 1.11$  olarak (restenoz izlenen olguların yaş ortalaması ise  $53 \pm 11$ ) literatürdeki hastalara göre daha gençti. Önceki çalışmalara dahil edilen hastalarda sistolik fonksiyonların korunmuş olması tercih edilmesine karşın, bu çalışmada sistolik fonksiyonlar dışlama veya dahil edilme kriteri olarak belirlenmedi ve olguların ortalama ejeksiyon fraksiyonları  $\%51.4 \pm 11.1$  olarak ölçüldü. Yine yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada BNP'nin restenozla ilişkisi araştırıldı. Ayrıca Seo Na Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada natriüretik peptid düzeyi kontrol anjiyografi öncesi ölçülmekteyken, çalışmamızda ise perkütan girişim öncesi ve sonrası bakılan BNP'nin uzun dönem restenozla ilişkisi araştırıldı.

Bu çalışmada, altı aylık takip sonrasında, kontrol koroner anjiyografisi yapılarak instent restenoz saptanan olgular ile restenoz saptanmayan olgular karşılaştırıldığında, koroner anjiyografi öncesi veya sonrası bakılan BNP düzeyleri ile restenoz arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.4$ ). Çalışmamıza dahil edilen olguların daha genç olmaları, sistolik fonksiyonların gözetilmemesi, restenoz öngördürücüsü olarak BNP'nin kullanılması ve olgu sayısının ve özellikle kontrol anjiyografisi yapılan olgu sayısının az olmasının sonuçları etkilediği düşünüldü.

## **5.2. BNP Düzeylerinin Noreflow, İşlem Başarısı ve Elektrokardiyografik Parametreler ile İlişkisi:**

MI'lı hastalarda erken reperfüzyonun prognozu düzelttiği bilinmektedir. Akut ST elevasyonlu MI'lı hastalarda primer perkütan girişimin (PCI) trombolitik tedaviye kıyasla klinik sonuçlarda daha iyi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla

birlikte, epikardiyal koroner arterlerdeki yeterli açıklığa rağmen %30-40 hastada noreflow fenomeni izlenmektedir. Noreflow infarkt alanında genişleme, fonksiyonel düzelmede kötüleşme ve komplikasyon insidansında artma ile birlikte. Noreflowun sadece STEMI'li hastalarda değil, PCI ile tedavi edilen stabil anjinalı ve diğer akut koroner sendrom tanılı hastalarda da ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterildi. Noreflow fenomeninden birçok mekanizma sorumlu tutulmakla birlikte, deneysel çalışmalarda sıklıkla ekstra vasküler kompresyon, mikro vasküler vazokonstriksiyon ve platelet/lökosit tıkaçları suçlanmaktadır.<sup>59</sup> Grabowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, STEMI'li hastalarda başvuruda bakılan BNP işlem başarısının bağımsız prediktörü olarak bulundu. Ayrıca bu çalışmada başvuru anındaki artmış BNP'nin noreflowu öngördürebileceği, yüksek BNP değeri olan STEMI'li hastalarda noreflow fenomeninin 5 kat fazla olduğu tespit edildi. Noreflow fenomeni olan hastaların ortalama BNP değerleri, noreflow olmayan popülasyondan, ortalama 3 kat daha yüksek idi.<sup>60</sup>

Çalışmamızda noreflowu olan (n=5) ve olmayanlarda (n=68) işlem öncesi ve sonrası BNP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0.2, p=0.6). Daha önceki bilgilere benzer şekilde, noreflow izlenen beş hastanın işlem öncesi BNP değerlerinin ortalaması 263.2±404 pg/ml olarak noreflow izlenmeyenlerden (193.9±470 pg/ml) yüksek olma eğilimindeydi. Perkütan koroner anjiyoplasti işlemi başarılı olan (n=72) ve olmayanlarda (n=1) da işlem öncesi ve sonrası BNP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.4). Bu çalışmadaki hasta sayısının az olması ayrıca çalışmadaki hastaların çoğunun akut koroner sendrom tanısı alan yüksek riskli hastalardan oluşmasının bu sonuçlara etki edebileceği düşünüldü.

Daha önce yapılan çalışmalarda başlangıç BNP değerleri yüksek olmayan hastaların PCI sonrası BNP değerlerinde geçici artış olduğu gösterilmiştir. Bu durumdan balon şişirilmesi sırasında gelişen iskemi suçlanmıştır.<sup>61</sup> Bunun tersine PCI'ın artmış NT-proBNP seviyelerini düşürdüğü ve bunun önemli bir klinik gösterge olabileceği öne sürülmektedir.<sup>62</sup> Kalra ve ark.<sup>62</sup> nin yaptığı çalışmada başlangıçta artmış olan NT-proBNP seviyelerinin PCI ile 24 saat içinde düşmeye başladığı, düşüşün 6 ay sürdüğü ve bunun sol ventrikül fonksiyonlarında ve geometrisinde iyileşme ve azalmış iskemi ile birlikte olduğu gösterilmiştir.<sup>62</sup>

Çalışmamızda, olgular aldıkları tanılara göre tek tek incelendiğinde, stabil anjina pektoris tanısı olanlarda (n=29) işlem sonrası BNP işlem öncesi BNP'ye göre artmış (19.7±68.5), USAP tanısı olanlarda (n=10) azalmış (-8.1±26.7), non ST elevasyonlu MI tanısı

olanlarda (n=5) artmış (65.3±121.9), ST elevasyonlu MI tanısı olanlarda (n=17) azalmış (-2±74.4) olarak bulundu ve sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Hastaların koroner girişim öncesi hastaneye başvurana kadar ve hastane içinde başarılı reperfüzyona kadar geçen sürelerin farklı olabileceği düşünüldüğünde, her hasta için iskemiye maruz kaldıkları süre farklı olabilmektedir. Ek olarak işlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarının farklılığına göre kardiyak yüklenmenin farklı olması, hastalar arası yaş ve sistolik fonksiyonlar ve eşlik eden komorbit faktörler ve NSTEMİ olguların diğer tanılara göre daha az olmasının sonuçlara etki etmiş olabileceği düşünüldü.

Akut koroner sendromlu hastalarda prognoz değişkenlik gösterir. Hastanın kliniği, EKG'si ve biyokimyasal değerleri prognoz göstergesi olarak kullanılmakta ve bunlar ile hayatı tehdit edebilecek kardiyovasküler olayların gelişmesi öngörülüp, yoğun tedaviden (antitrombotik ve antiplatelet, erken girişimsel tedavi ) fayda görebilecek hastaların ayırt edilmesi amaçlanmaktadır.<sup>63,64</sup> Bir çok çalışma ile miyokardiyal iskemi göstergeleri (örneğin ST segment depresyonu) ve miyokardiyal nekroz göstergelerinin (örneğin troponin) mortalite ve MI riskinde artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FRISC II çalışmasında ve başka çalışmalarda, ST segment depresyonu, artmış troponin seviyeleri veya yüksek risk skoru olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu ve erken girişimsel tedaviden daha büyük fayda gördüğü gösterildi.<sup>65</sup>

Acil servise başvuran tüm hastaların içinde, göğüs ağrısı veya başka semptomlarla başvuran ve akut koroner sendrom düşündürülen hastalar yaklaşık %20'lik paya sahiptir.<sup>66</sup> Bu hastalar için erken risk tayini çok önemlidir.<sup>67</sup>

Risk tahmininde kullanılan parametreler sadece hastaların ayırt edilmesinde değil, tedaviden görecekları faydanın da takibinde kullanılabilir. Daha önce yapılan çalışmalar ile troponin ve EKG değişikliklerinin kardiyovasküler olayları öngördürerek yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde ve yoğun antitrombotik tedavi ve/veya erken invaziv tedavi seçeneğinden fayda görecekları hastaların belirlenmesinde etkin olduğu gösterildi.<sup>67,68</sup>

Kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde NT-proBNP seviyesinin takibinin tek başına klinik değerlendirmeden faydalı olduğu da gösterilmiştir.<sup>69</sup>

BNP ve NT-proBNP AKS' de risk derecelendirmesinde kullanılan diğer biyokimyasal parametrelerden (troponin, CRP) farklılık gösterir. BNP iskemik hasara cevapta aktif rol oynayan bir hormondur. BNP ve NT-proBNP seviyeleri, nekroz oluşmadan bile, miyokardiyal iskeminin genişliği ve büyüklüğünü yansıtabilmektedir.<sup>53</sup>

AKS' den şüphelenilen hastalarda BNP ve NT-pro BNP'nin prognostik değer taşıdığı bilinmekle birlikte, natriüretik peptid seviyeleri yüksek olan riskli hastalara yönelik tedavi stratejisi geliştirilmediğinden, klinik pratiğe katkısı tam olarak netleşmemiştir. Artmış troponin seviyeleri ve/veya ST segment değişikliği olan yüksek riskli hastaların erken girişimsel tedaviden fayda gördüğü düşünüldüğünde, sol ventrikül disfonksiyon ve koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilişkili olduğu bilinen BNP'nin NSTEMI'li hastalarda erken girişimsel tedavi seçiminde kullanılabileceği ileri sürülmektedir.<sup>63,68,70</sup> Bununla birlikte Treat Angina With Aggrastat and Determine Cost of Therapy With Invasive or Conservative Strategies (TACTICS)-TIMI 18 çalışmasında bu hipotez doğrulanamamıştır. Bu çalışmada erken girişimsel tedavinin BNP yüksekliği olan ve olmayan hastalarda mortaliteye faydası gösterilemedi. Buna karşın FRISC II çalışmasının alt grup analizinde BNP'si yüksek hastalarda invaziv girişimin mortaliteyi azalttığı gösterildi.<sup>65</sup> Heeschen ve ark.<sup>53</sup> nın yaptığı çalışmada da NT-proBNP seviyeleri ile tirofiban kullanımı arasında anlamlı klinik fayda mevcuttu.

Çalışmamızda daha önce tanısız ve prognostik değeri gösterilen ST depresyonunun milimetre cinsinden genliği ile BNP seviyeleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Ayrıca işlem öncesi bakılan BNP'nin ST depresyonu olan derivasyon sayısı ( $r=0.32$   $p=0.00$ ) ve ST depresyonun milimetre cinsinden genliği ( $r=0.3$   $p=0.00$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu. Yine işlem sonrası bakılan BNP'nin ST depresyonu olan derivasyon sayısı ( $r=0.5$   $p=0.00$ ) ve ST depresyonunun milimetre cinsinden genliği ( $r=0.5$   $p=0.00$ ) ile arasında pozitif korelasyon bulundu.

Tüm bu veriler ışığında akut koroner sendromlu hastalarda ve/veya stabil anjinalı hastalarda natriüretik peptidlerin riskli hastaların tespitinde ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabileceği, fakat bu bilginin daha geniş kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini söyleyebiliriz. EKG'nin ve troponin düzeylerinin sürekli monitarizasyonu ve sık tekrarı prognostik performanslarını artırmaktadır.<sup>67</sup> Böylece natriüretik peptidlerinde tek değer olarak değil de, belli aralıklarla tekrarının diyagnostik ve prognostik değerlerini artırabileceğini düşünülebilir. Aynı şekilde bunun da kontrollü çalışmalar ile araştırılmasına ihtiyaç vardır.

### **5.3.BNP Düzeylerinin Klinik Major Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar (MACE) Açısından Prognostik Önemi:**

USAP/ NSTEMI'li hastaları içeren birçok çalışmada artmış BNP düzeylerinin klinik önemi araştırılmıştır. In the Oral Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction -16 (OPUS-TIMI-16) çalışmasında, belirtilerin başlangıcından sonra ölçülen (ortalama 20-40 saat sonra) artmış BNP'nin 30 günlük ve 10 aylık takipte, artmış ölüm, miyokardiyal infarktüs ve kalp yetmezliği ile ilişkisi gösterildi.<sup>71</sup>

Lemos ve ark.<sup>72</sup> nin yaptığı, 1698'i USAP veya NSTEMI hastaların olduğu toplam 2525 akut koroner sendromlu hastanın incelendiği bir çalışmada, USAP'lı hasta grubunda artmış BNP düzeylerinin, 10 aylık takipte, artmış mortalite ile ilişkili olduğu ( en düşük quartilde %1 ve en yüksek quartilde %7-15) gösterildi.

Morrow ve ark.<sup>73</sup> nin yaptığı başka bir çalışmada da, 1676 USAP'lı hasta 6 ay boyunca takip edildi. BNP değeri 80 ng/l olan hastaların otuz günlük ve altı aylık mortalitesi %5- %8,4 olarak saptandı. İlk çalışmaya benzer şekilde, BNP seviyelerinin, bilinen risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, diyabet, ST segment depresyonu, kalp yetmezliği öyküsü, kalp yetmezliği ile başvuru ve artmış troponin seviyelerine benzer şekilde, mortalite ile kuvvetli ilişki gösterdiği bulundu. Fakat BNP seviyeleri, yeni kalp yetmezliği gelişimi ile ilişki göstermesine rağmen, yeni MI gelişimi ile ilişkili bulunmadı.<sup>74</sup> Yine TACTICS-TIMI-18 çalışmasında, BNP'si 80 pg/ml olan USAP/ NSTEMI'li hastalar, 7 günlük ve altı aylık takipte artmış mortalite riski ile birlikte bulundu.<sup>71</sup>

Bu çalışmada literatürle benzer şekilde, akut koroner sendromla veya stabil anjina tanısı ile başvuran olguların altı aylık takiplerinde natriüretik peptid seviyeleri artmış mortalite ve reinfarktüs riski ile ilişkili bulundu. Perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası bakılan BNP değeri ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.000). Benzer şekilde altı aylık takip süresinde, reinfarktüs geçirenlerde de işlem öncesi ve işlem sonrası BNP değerleri daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.001, p= 0.007).

BNP koroner arter hastalığında prognostik gösterge olarak umut vermektedir. Bu çalışmada ve daha önce yapılan çalışmalarda artmış BNP seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognozla ilişkili olduğu ve kardiyovasküler olayları göstermede etkin olduğu gösterilmiştir.

Morrow ve ark.<sup>73</sup> nın yaptığı çalışmada BNP değerleri 80 ng/l cut-off alındığında, BNP artışı ile birlikte mortalite arasında ilişki bulundu. Yine GUSTO IV çalışmasının alt grup analizinde NT-pro-BNP seviyelerinde artışla paralel mortalitede sürekli bir artış izlendi.<sup>74</sup>

Tek bir cut-off değeri klinik pratikte ve tedavi algoritmasında yüksek riskli hastalar ile düşük riskli hastaların ayırt edilmesinde kolaylık amacı ile belirlenmeli, düşük riskli hastalar referans değerinin altında kalanlar olarak kabul edilmeli. Yapılan değerlendirmeler sonucu 65 yaş altı sağlıklı bayan ve erkeklerin %97.5'inde NT-pro-BNP değeri yaklaşık 200-300 ng/l olarak, 65 yaş üstü olanlar için bu değerler biraz yüksek bulundu ( erkekler için 300 ng/l, bayanlar için 400 ng/l ). BNP için çalışmalarda farklı referans değerler öne sürülmesine ve tam standardizasyon sağlanmamasına rağmen 80 ng/l cut-off değeri gibi görünmektedir.<sup>74</sup> NT-pro-BNP ile ilgili olarak 1000 ng/l değerinin üstünü cut-off değeri olarak önerilmektedir. GUSTO IV çalışmasının alt grup analizinde %40 hastanın NT-pro-BNP değeri 1000 ng/l'nin üstünde bulundu ve bu hastaların 1 yıllık mortalitesi %15.3 iken NT-pro-BNP değeri 1000 ng/L'nin altındaki değere sahip olan hastalarda 1 yıllık mortalite % 3.4 olarak bulundu. Bu sonuçların %75 sensitivite ve %63 spesifiteye sahip olduğu bulundu. Daha yaşlı ve yüksek mortaliteye sahip olguların incelendiği FAST çalışmasında alınan cut-off değerine olguların %33'ünün sahip olduğu ve bu hastaların 35 aylık takiplerinde mortalitenin %43 olduğu, düşük natriüretik peptid seviyeleri olan hastaların ise %9 mortaliteye sahip olduğu bulundu (sensitivitesi %70 ve spesifitesi %77). Yine son olarak FRISC II çalışmasında, cut-off değeri 1000 ng/l olarak alındığında %33 olgunun bu değer üzerinde olduğu ve bu olguların 2 yıllık mortalitesinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunduğu gösterildi ( %8.6 ya karşı %2.5, p< 0.001).<sup>74</sup>

Çalışmamızda ise koroner işlem öncesi bakılan BNP değerleri  $\geq 150$  pg/ml olarak alındığında ölümü %100 sensitivite ve %79 spesifite ile gösterdiği ve yine olguların işlem öncesi bakılan BNP değeri  $\geq 150$  pg/ml alındığında reinfarktüsü %80 sensitivite, %79 spesifite ile gösterdiği bulundu. Bununla birlikte kesin sonuç için büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇLAR

Bu çalışmada koroner anjiyoplasti yapılan olgularda, uzun dönem takipte meydana gelebilecek ölüm ve reinfarktüsün öngörülmesinde BNP'nin faydalı olduğu bulundu. BNP'nin, kestirim değeri  $\geq 150$  pg/ml olarak alındığında, koroner anjiyoplasti yapılan olgularda, altı ay takip sonrasında ölümü %100 duyarlılık ve %79 özgüllük ile reinfarktüsü ise %80 duyarlılık ve %79 özgüllük ile öngördürmekte olduğu bulundu.

Koroner işlem öncesi veya işlem sonrası bakılan BNP'nin uzun dönem takipte gelebilecek restenozun öngörülmesinde faydalı olmadığı bulundu. Bununla birlikte daha büyük çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Koroner anjiyoplasti yapılan olgularda, işlem öncesi ve işlem sonrası bakılan BNP ile ST depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST depresyonun milimetre cinsinden genliği arasında, mitral yetmezliği ile arasında pozitif, ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korelasyon bulundu.

Çalışmamızda, BNP ile işlem başarısı, noreflow arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer şekilde, anjiyoplasti yapılan olgularda takiplerde göğüs ağrısı gelişmesi ile BNP arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

BNP'nin, koroner arter hastalığında kardiyovasküler olayları göstermekte etkin olduğu gösterilmekle birlikte, daha büyük kontrollü, prospektif çalışmalar ile değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

**Giriş:** BNP, kalp yetmezliğinin gelişimini öngörmeye kadar, iskemik kalp hastalıklarında da kardiyovasküler olayları öngörmeye de faydalıdır. Perkütan koroner girişim ile koroner revaskülarizasyon geçiren hastaların önemli kısmında tekrar daralma ve koroner olay gelişmektedir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinin ve tedavilerinin daha etkin yapılabilmesi için kolay bakılabilen ve tahmin ettirici değeri olan bir parametreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, BNP'nin uzun dönem restenoz ve kardiyovasküler olaylardaki öngördürücülüğünün araştırılması amaçlandı.

**Materyal-Metod:** Bu çalışmaya, 2006-2008 yılları arasında göğüs ağrısı şikayeti ile ardışık olarak, Düzce Üniversitesi Tıp fakültesi Kardiyoloji ve Acil polikliniklerine başvuran, klinik veya non-invaziv testlerle yüksek riskli olduğu tespit edilen stabil koroner arter hastalığı veya akut koroner sendrom tanısı konup koroner anjiyoplasti uygulanan 73 hasta dahil edildi. Tüm hastaların koroner girişimden hemen önce ve hemen sonra alınan kan örneklerinden bekletilmeden BNP çalışıldı. Altıncı ayda hastalar kardiyovasküler olay ve restenoz yönünden değerlendirilmek üzere arandı

**Bulgular:** Bu çalışmada koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda, takipte meydana gelişebilecek ölüm ve re-infarktüsün öngörülmesinde BNP'nin faydalı olduğu bulunmuştur. BNP değerleri  $\geq 150$  pg/ml olarak alındığında, altı ay takip sonrasında ölümü %100 sensitivite ve %79 spesifite ile re-infarktüsü ise %80 sensitivite ve %79 spesifite ile öngördürmekte olduğu bulundu. Koroner işlem öncesi veya işlem sonrası bakılan BNP'nin uzun dönem takipte gelişebilecek restenozun öngörülmesinde faydalı olmadığı bulundu. ( $p= 0.5$ ,  $p= 0.4$ )

**Sonuçlar:** Bu çalışmada koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda, uzun dönem takipte meydana gelişebilecek ölüm ve re-infarktüsün öngörülmesinde BNP'nin faydalı olduğu, fakat restenozun tahmininde yeterli olmadığı bulunmuştur. Bunun için de daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner anjiyoplasti, BNP, restenoz

## 8. SUMMARY

**Introduction:** Brain natriuretic peptide (BNP) is a highly sensitive and specific diagnostic tool used in heart failure. It is not only useful in diagnosis of heart failure but also in prediction of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Most of the patients who had undergone percutaneous coronary intervention with coronary revascularization had restenosis and coronary events during follow up. An easily applicable and commercially available diagnostic marker is needed for these patients in their long-term follow up and treatment. In this study, we sought to test the efficacy of BNP, in predicting future events and restenosis rate in patients who had undergone PCI.

**Research design-Method:** 73 consecutive patients who had admitted to cardiology and emergency department with chest pain and diagnosed to have critical coronary lesions were included in this study. The study was performed in Düzce University School of Medicine, Dept of Cardiology from 2006 to 2008. Pre and post PCI BNP was measured in all patients. Patients were followed up for future cardiovascular events and stent restenosis.

**Results:** In this study, BNP was found to be a useful marker for prediction of mortality and re-infarction in patients who had coronary intervention. BNP levels  $\geq 150$  pg/ml predicted the mortality with 100% sensitivity and 79% specificity and predicted the re-infarction rate with 80% sensitivity and 79% specificity. We have not found any significant predictive value for restenosis rate during the follow-up period.

**Conclusions:** Our findings suggest that BNP is a useful marker for prediction of mortality and re-infarction in patients who had coronary intervention, but not sufficient for predicting restenosis rate during follow up. Further studies with larger cohorts are needed to determine the value of BNP for predicting restenosis rate.

**Keywords:** BNP, coronary angioplasty, restenosis

## 9. KAYNAKLAR

1. Allison TG. Coronary Heart Disease Epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. Mayo Clinical Cardiology. 2007;687-693.
2. Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevelansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. In: Onat A. editor. TEKHARF İstanbul 2005;19-27.
3. Hurst JW. The First Coronary Angioplasty as Described by Andreas Gruentzing. Am J Cardiol. 1986;57: 185-6.
4. Tanalp A.C. Elektif Perkütan Koroner Girişim Sonrası Troponin-I Pozitifliğinin Prediktörleri ve Uzun Dönemde Prognostik Önemi. İstanbul: Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.
5. Schwartz RS. Animal Models of Human Coronary Restenosis. In: Topol EJ editor. Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia: Saunders,1994;365-81.
6. Batyraliev T, Avşar Ö. Stent İçi Restenoz ve İlaçlarla Kaplı Stentler. Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi. 2007;11: 163-169.
7. Zıhlı Y. Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon Kriteri Olarak Beyin Natriüretik Peptid. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
8. Oremus M, Raina PS, Santaguida P, Balion CM, McQueen MJ, McKelvie R et al. A Systemic Review of BNP As A Predictor of Prognosis In Persons With Coronary Artery Disease. Clinical Biochemistry. 2008;260-265.
9. Sabatina MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M et al. Acute Changes In Circulating Natriuretic Peptide Levels In Relation to Myocardial Ischemia. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44: 1988-95.
10. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T et al. Increased Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide In Patients With Acute Myocardial Infarction. Circulation. 1993;88: 82-91.
11. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y et al. Rapid Ventricular Induction of Brain Natriuretic Peptide Gene Expression In Experimental Acute Myocardial Infarction. Circulation. 1995;92: 1558-64.

- 12.** Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida E, Kato H et al. Increased Plasma Levels of B-Type Natriuretic Peptide In Patients With Unstable Angina. *Am Heart J.* 1996;132: 101-7.
- 13.** Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE. Plasma N Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and Cardiotrophin 1 are Raised In Unstable Angina. *Heart.* 2000;84: 421-4
- 14.** Barlis P, Horrigan MCG, Chan RK, Ajani AE, Proimos G, Schumer W et al. What is the Best Contemporary Treatment for In-Stent Restenosis? *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2005;179-181.
- 15.** Sir JJ, Chung WY, Hwang SJ, Kang HJ, Cho YS, Koo BK et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide As A Predictor of Repeat Coronary Revascularization. *International Journal of Cardiology.* 2007;1-11.
- 16.** Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, Denktas AE, Willerson JT, Holmes DR et al. Acute Coronary Syndrome May Occur With In-Stent Retenosis and Associated With Adverse Outcomes (The PRESTO Trial). *The American Journal of Cardiology.* 2006;98: 729-733.
- 17.** Yakan S. Tek Damara Stent İmplantı Edilen Stabil Anjina Pectorisli Hastalarda Periferik Kan Monosit Kemoatraktan Protein 1(MCP 1) Seviyeleri ile Klinik ve Anjiyografik Restenoz Arasındaki İlişki. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2006.
- 18.** Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M et al. Effect of Abciximab on Clinical and Angiographic Restenosis In Patients With Non-ST- Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology.* 2008;1-6.
- 19.** Antman EM, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology and Clinical Features. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E editors. *Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia 2008;1207-1232.
- 20.** Uyar S. Kararlı Göğüs Ağrılı Olgularda, Efor ile Değişen Plazma Beyin Natriüretik Peptid Düzeyleri ile Anjiyografik Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2007.
- 21.** Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z et al. TEKHARF 2006 Taramasında Ölüm ve Koroner Olaylar: Kadınlarda Mortalitede Azalma Koroner Kalp Hastalığı Genel Prevelansında Artma. *Türk Kardiyoloji Dern. Arş.* 2007;35: 149-153.

22. Yeter E, Aygöl N, Kayrak M, Tokaç M, Gök H. Revaskularizasyon Sonrası Restenozun Efor Testi ile Değerlendirilmesi ve Restenoz İçin Bir Risk Olarak Fibrinojen ve C-Reaktif Protein Değeri. Genel Tıp Dergisi. 2005;15: 111-115.
23. Öztürk Ü. Aterosklerotik Oklüziv Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Arter Ektazisi ile Normal Koroner Arter Anatomili Olgularda Serum Adinopektin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2007.
24. Güler S. Farklı Risk Gruplarında Koroner Aterosklerozun Ciddiyetinin Derecesi Üzerine Kardiyovasküler Yeni Risk Belirteçlerinin Etkisi. Düzce: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, 2006.
25. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. In: Kültürsaray H. editor. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma. İzmir: 2001;31-61,
26. Blackshear JL, Kantor B. Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. Mayo Clinical Cardiology 2007; 699-714
27. Shah PK, Falk E, Fuster V. Atherotrombosis: Role of Inflammation. In: Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Wilson PP editors. Hurst's The Heart Disease. 2008;1235-1244
28. Libby P. The Vasculer Biology of Atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E editors. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia 2008;921-938.
29. Worthley SG, Osende JJ, Helft G, Badimon JJ, Fuster V. Coronary Artery Disease: Pathogenesis and Acute Coronary Syndromes. The Mount Sınai Journal of Medicine. 2001;167-181.
30. Vural A. Koroner Stent Uygulamalarının Gözden Geçirilmesi, Stent Restenozu ve Restenoza Etki Faktörlerin İncelenmesi, Stentlerin Sol Ventrikül Duvar Hareketleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 1996.
31. Murphy JG, Barsness GW. Coronary Stents. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. Mayo Clinical Cardiology. 2007;1489-1502.
32. Payzın S. Stent Tipleri. Turk Clinic Journal of Cardiology. 2000;153-160.
33. Pompa JJ, Resnic FS, Baim DS. Percutaneous Coronary and Valvuler Intervention. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E editors. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia 2008;1419-1456.
34. Doğan A, Kozan Ö, Tüzün N. Stent-içi Restenozun Fizyopatolojisi ve Tedavisi. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması. 2005;33: 115-125.

- 35.** Kivela A, Hartikainen J. Restenosis Related to Percutaneous Coronary Intervention Has Been Solved? *Annals of Medicine*. 2006;38: 173-187.
- 36.** Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic Peptides in Assessment of Left Ventricular Dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical And Laboratory Investigation*. 1999;59: 132-142.
- 37.** Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A New Natriuretic Peptide in Porcine Brain. *Nature*. 1988;332: 78-81.
- 38.** Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Biochemical Marker of High Left Ventricular End-diastolic Pressure in Patients with Symptomatic Left Ventricular Dysfunction. *Am Heart J*. 1998;135: 825-32.
- 39.** Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, Fisher S, Holmes S, Espiner EA. Assay of Brain Natriuretic Peptide in Human Plasma: Evidence for High Molecular Weight BNP as a Major Plasma Component in Heart Failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76: 832-8.
- 40.** Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW 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 N-terminal Proatrial Natriuretic Peptide. *Circulation*. 1996;93: 1963-9.
- 41.** Doust J, Lehman R, Glasziou P. The Role of BNP Testing in Heart Failure. *Am Fam Physician*. 2006;74: 1893-8.
- 42.** Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular Biology and Biochemistry of The Natriuretic Peptide System. *Natriuretic Peptides. J Hypertens*. 1992;10: 907-12.
- 43.** Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S et al. Brain Natriuretic Peptide is Stable in Whole Blood and Can be Measured Using a Simple Rapid Assay: Implications for Clinical Practice. *Heart*. 1997;78: 594-7.
- 44.** Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, Endocrine, and Hemodynamic Effects of Human Brain Natriuretic Peptide in Normal Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76: 91-6.
- 45.** Clavell AL, Burnett JC. Cardiovascular Reflexes And Hormones. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. *Mayo Clinical Cardiology*. 2007;1071-76.
- 46.** Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of Intravenous Brain Natriuretic Peptide on Regional Sympathetic Activity in Patients with Chronic Heart Failure as Compared with Healthy Control Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37: 1221-7.

- 47.** McCullough PA, Sandberg KR. B-type Natriuretic Peptide and Renal Disease. *Heart Fail Rev.* 2003;8: 355-8.
- 48.** Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J. Utility of B-natriuretic Peptide Levels in Identifying Patients with Left Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction. *Am J Med.* 2001;111: 274-9.
- 49.** Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and The Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med.* 2004;350: 655-63.
- 50.** Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, Hager D et al. A Rapid B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Assay Accurately Diagnoses Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure: A Multi-center Evaluation. *Am Heart J.* 2000;144: 834-9.
- 51.** Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient Increase In Plasma Brain (B-type) Natriuretic Peptide After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Clin Cardiol.* 2000;23: 776-780.
- 52.** Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased Secretion of Atrial and Brain Natriuretic Peptides During Acute Myocardial Ischaemia Induced by Dynamic Exercise In Patient With Angina Pectoris. *Clin Sci.* 1995;88: 551-556.
- 53.** Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2004;110: 3206-12.
- 54.** Yıldırım A, Acikel S, Ertan C, Aydınalp A, Ozin B, Müderrisoğlu H. Effects of Lesion Complexity on Baseline And Postprocedural B-Type Natriuretic Peptide Levels. *Tex Heart Inst J.* 2007;34: 282-9.
- 55.** Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ et al. B-Type Natriuretic Peptide and The Risk of Cardiovascular Event and Death in Patient With Stable Angina. *Journal of The American Collage of Cardiology.* 2006;47: 552-8.
- 56.** Chen FC, Brozovich FV. Chronic Stable Angina. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. *Mayo Clinical Cardiology.* 2007;795-806.
- 57.** Hong SN, Ahn Y, Yoon NS, Lee KH, Kim YS, Hwang SH et al. Usefulness of Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict In-Stent Restenosis in Patient With Preserved Left Ventricular Function and Normal Troponin I Levels. *Am J Cardiol.* 2007;99: 1051-54.

- 58.** Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Mehilli J, Niemöller K, Von Beckerath N et al. N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide and C-reactive Protein In Stable Coronary Heart Disease. *Am J Med.* 2006;119: 351-358.
- 59.** Hong SN, Ahn Y, Hwang SH, Yoon NS, Lee SR, Moon JY et al. Usefulness of Preprocedural N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide In Predicting Angiographic No-Reflow Phenomenon During Stent Implantation In Patient With ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100: 631-634.
- 60.** Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G, Wretowski D, Rdzanek A, Huczek Z et al. Serum B-Type Natriuretic Peptide Levels On Admission Predict Not Only Short –Term Death But Also Angiographic Success of Procedure In Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty. *Am Heart J.* 2004;148: 655-662.
- 61.** Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DT. Brain Natriuretic Peptide Increases Acutely and Much More Prominently Than Atrial Natriuretic Peptide During Coronary Angioplasty. *Clin Cardiol.* 2000;23: 285-288.
- 62.** Kalra PR, Gomma A, Daly C, Clague JR, Squire IB, Ng LL et al. Reduction In Plasma Concentrations of N-Terminal Pro B Type Natriuretic Peptide Following Percutaneous Coronary Intervention. *Heart.* 2004;90: 1334-35.
- 63.** Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM et al. Benefit of Abciximab In Patient With Refractory Unstable Angina In Relation to Serum Troponin T Levels: c7E3 Fab Antiplatelet Therapy In Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;340: 1623-29.
- 64.** Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD et al. Benefit of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition In Patients With Acute Coronary Syndromes and Troponin T-Positive Status: The Paragon-B Troponin T Substudy. *Circulation.* 2001;103: 2891-96.
- 65.** Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide In Relation to Inflammation, Myocardial Necrosis and Effect of An Invasive Strategy In Unstable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42: 1909-16.
- 66.** Karlsson BW, Herlitz J, Pettersson P, Ekvall HE, Hjalmarsson A. Patients Admitted to The Emergency Room With Symptoms Indicative of Acute Myocardial Infarction. *J Intern Med.* 1991;230: 251-258.

- 67.** Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide on Admission for Early Risk Stratification of Patients With Chest Pain and No ST-Segment Elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 437-5
- 68.** Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies In Patients With Unstable Coronary Syndromes Treated With The Glycoprotein IIB/IIIa Inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344: 1879-87.
- 69.** Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. *Lancet*. 2000;355: 1126-30.
- 70.** Heescen C, Hamm CW, Goldman B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin Concentrations for Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes in Relation to Therapeutic Efficacy of Tirofiban: PRISM Study Investigators: Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999;354: 1757-1762.
- 71.** Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, DiBattiste PM, Morrow CP et al. Association of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Levels With Angiographic Findings Among Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 564-568
- 72.** de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide In Patient With Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345: 1014-21.
- 73.** Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM et al. Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide for Risk Assessment In Unstable Angina/Non ST Elevation Myocardial Infarction: B-Type Natriuretic Peptide and Prognosis In TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41: 1264-72.
- 74.** Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P et al. Natriuretic Peptides In Unstable Coronary Artery Disease. *European Heart Journal*. 2004;25: 1486-93.

## 10. ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

### TABLOLAR

**Tablo 1a:** Aterosklerozda Endotel Aktivasyonu/Disfonksiyonu

**Tablo 1b:** Endotelyal Aktivasyon ve Disfonksiyona Katkıda Bulunan Faktörler

**Tablo 2:** Aterosklerotik koroner arter hastalığının farmakolojik/non farmakolojik tedavi yaklaşımları

**Tablo 3:** Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında Girişimsel Tedavi Yaklaşımları

**Tablo 4:** Çıplak stentlerle ilaç kaplı stentler arasındaki restenoz oranları

**Tablo 5:** Stent içi restenoz (SİR) gelişimini belirleyici etmenler

**Tablo 6:** BNP'yi Artıran Diğer Nedenler

**Tablo 7:** Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet, Öz geçmiş, Aile öyküleri ve Konulan Tanıların Oranları

**Tablo 8:** Çalışmaya Alınan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Ortalaması

**Tablo 9:** Çalışmaya Alınan Hastaların Elektrokardiyografi Bulguları Oranları

**Tablo 10:** Çalışmaya Alınan Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri

**Tablo 11:** Takip Boyunca Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo12:** Takip Boyunca Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 13:** Takip Boyunca Reinfarktüs Geçirenler ile Geçirmeyenlerin Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 14:** Takip Boyunca Reinfarktüs Geçirenler ile Geçirmeyenlerin Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 15:** Takip Boyunca Göğüs Ağrısı Olanlar ile Göğüs Ağrısı Olmayanların Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 16:** Takip Boyunca Göğüs Ağrısı Olanlar ile Göğüs Ağrısı Olmayanların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 17:** Takip Boyunca Restenozu Olanlar ile Restenozu Olmayanların Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 18:** Takip Boyunca Restenozu Olanlar ile Restenozu Olmayanların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 19:** Takip Boyunca Major Kardiyak Sonlanım Noktası (MKSAN) Olanlar ile Major Kardiyak Sonlanım Noktası Olmayanların Demografik Özelliklerinin ve Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 20:** Takip Boyunca Major Kardiyak Sonlanım Noktası Olanlar ile Major Kardiyak Sonlanım Noktası Olmayanların Biyokimyasal, Ekokardiyografik ve Anjiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 21:** İşlem Öncesi ve Sonrası BNP'nin Noreflow ile ilişkisi

**Tablo 22:** İşlem Öncesi ve Sonrası BNP'nin İşlem Başarısı ile İlişkisi

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren şema

**Şekil 2:** TEKHARF verilerine göre 2005/06 koroner arter hastalığı yaş dağılımı

**Şekil 3:** Koroner Arter Çapraz Kesitleri

**Şekil 4:** Aterosklerotik plak evreleri

**Şekil 5:** Stent içi restenoz (Mehran Sınıflaması)

**Şekil 6:** Balon anjiyoplasti sonrası restenoz (a-b), stent sonrası restenoz (c-d)

**Şekil 7:** Neointimal hiperplazi gelişimi

**Şekil 8:** Natriüretik Peptidlerin Etkileri

**Şekil 9:** NYHA sınıfı ile BNP düzeyi arasındaki ilişki

**Şekil 10a:** Takip sırasında ölen hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE analizi

**Şekil 10b:** Takip sırasında ölen hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE analizi

**Şekil 11a:** Takip sırasında Reinfarktüs Geçiren Hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE analizi

**Şekil 11b:** Takip sırasında Reinfarktüs Geçiren Hastaların BNP Değerlerinin ROC CURVE analizi

**Şekil 12:** ST depresyonu ile BNP arasında ilişkiyi gösteren grafik

## **11. ÖZGEÇMİŞ**

1976 yılında Bayburt'ta doğdum. Aydın Gazi Paşa İlköğretim okulunda başladığım ilköğretimimi Bayburt Şair Zihni İlköğretim Okulunda tamamladım. Orta öğretimimi Bayburt Orta Okulunda ve lise eğitimimi Bayburt Anadolu Öğretmen lisesinde tamamladım. Tıp eğitimime 1995 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladım ve 2001 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 2004 yılında TUS'u başararak Düzce Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında kardiyoloji ihtisasına başladım.

## **12.EKLER**

### **12.1.EK 1: ETİK KURUL ONAYI**

T.C  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ DÜZCE TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK VE LABORATUAR ARAŞTIRMALARI  
ETİK KURUL ALT KURULU

Tarih: 14.02.2007

No: 20-2

Sayın Dr. Hakan ÖZHAN,

Aşağıda belirtilen araştırmanız Etik Kurulumuz tarafından ilgili yönetmelik ve yönergeler uyarınca evrensel etik kurallar çerçevesinde değerlendirilmiş ve oybirliği ile uygun bulunarak Etik Kurul onayı verilmiştir. Bilgilerinize rica olunur.

Saygılarımızla.

Doç.Dr. Özlem YAVUZ  
BAŞKAN

Doç. Dr. Kamil ÇAM  
Başkan Yardımcısı

Yrd. Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR  
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Fatih GÖKÇE  
RAPORTÖR

Araştırma No: 2006.211/25

Araştırma Adı: Perkütan Koroner İşlem Yapılan Hastalarda BNP'nin Restenoz ve Koroner Olayları Öngörmedeki Etkinliği