T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN ST SEGMENT YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA TRİMETAZİDİNE TEDAVİSİNİN PLAZMA BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ

DR. Selami DEMİRELLİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

Uzmanlık Tezi

ERZURUM – 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER I

ONAY II

KISALTMALAR III

ÖZET ..... IV-V

ABSTRACT ..... VI-II

ŞEKİLLER DİZİNİ III

TABLOLAR DİZİNİ IX

GİRİŞ VE AMAÇ 1-2

GENEL BİLGİLER 3-25

GEREÇ VE YÖNTEM 26-28

BULGULAR 29-34

TARTIŞMA 35-41

SONUÇ 42

KAYNAKLAR 43-50

ONAY

Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Selami DEMİRELLİ'nin ***"Perkütan Koroner Girişim Yapılan ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Trimetazidine Tedavisinin Plazma Brain Natriüretik Peptid Düzeylerine Etkisi"*** konulu tez çalışması Etik Kurulun 15.05.2009 tarih, 4 sayılı oturum ve 127 nolu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 23.07.2009 tarih, 5 sayılı oturum ve 97 nolu kararı ile uygun görülmüştür.

KISALTMALAR

AKS	: Akut koroner sendrom
Mİ	: Miyokard infarktüsü
NSTEMİ	: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü
STEMİ	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
UAP	: Kararsız angina
TMZ	: Trimetazidine
3-KAT	: 3-Keto-açil-CoA dehidrogenaz enzimi
BNP	: Brain natriüretik peptid
NT-proBNP	: Brain natriüretik peptit N-terminal fragman
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
DNP	: Dendroaspis natriüretik peptid
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz-MB
EKG	: Elektrokardiyografi
PKG	: Perkütan koroner girişim
KAG	: Koroner angiografi
PTCA	: Perkütan tanslüminal koroner angiografi
LV	: Sol ventrikül
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
Tn I	: Troponin I
NYHA	: New York Heart Association

PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN ST SEGMENT YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA TRİMETAZİDİNE TEDAVİSİNİN PLAZMA BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ

ÖZET

Akut koroner sendrom, akut miyokard iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve bulgularla karakterize olan önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazmada ölçülen BNP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda (özellikle de kalp yetersizliği ve akut koroner sendromlarda) tanı ve prognozda önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda akut koroner sendrom tanısı ile perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda konvansiyonel tedaviye ilave olarak anti-iskemik ve anti-anginal bir ajan olan trimetazidine (TMZ) kullanımının, standart revaskülarizasyon sonrası BNP düzeylerine etkisi ve bunun klinik sonlanımlar (miyokard infarktüsü, ölüm ve angina) üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya kardiyoloji kliniğine ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü veya yüksek riskli kararsız angina tanılarıyla başvuran ve perkütan koroner girişim uygulanan 45 hasta alınarak gerçekleştirildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba alınan 22 hastaya perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) işleminden önce 60 mg trimetazidine yüklemesi yapıldı. İşlemden sonra 6 ay süresince konvansiyonel tedaviye ilave olarak günde 60 mg (3×20mg) trimetazidine verildi. İkinci grup olarak alınan 23 hastaya PTCA yapıldı ve yalnızca konvansiyonel tedavi ile takip edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların PTCA'dan hemen önce, 1. gün ve 30. günde plazma BNP düzeyleri ölçüldü. TMZ alan grubun işlem öncesi ve işlemden sonra 1. gündeki plazma BNP değerleri sırası ile 93,1±44 pg/mL, 73,0±16 pg/mL bulundu. TMZ almayan grubun plazma BNP değerleri ise sırası ile 85,0±37 pg/mL, 80,3±43

pg/mL bulundu. İki grubun bazal BNP değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0, 73). Her iki grubun da bazal değerlere göre, 1. günde BNP düzeyinin düştüğü ve TMZ tedavisi alan gruptaki BNP düşüşünün daha fazla olduğu görüldü, bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (sırasıyla; p<0,001, p=0,47). TMZ alan grubun 30. günde ölçülen plazma BNP değeri (29,0±8 pg/mL), TMZ almayan grubun 30. günde ölçülen plazma BNP değerine (50,6±33 pg/mL) göre de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gösterdi (p < 0,001).

Altıncı ayda yapılan değerlendirmede iki grup arasında miyokard infarktüsü ve ölüm açısından fark yok iken angina, TMZ tedavisi alan 22 hastanın 3'ünde, TMZ tedavisi almayan 23 hastanın 10'unda gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.026). Altı aylık takipte angina izlenen hastaların alt grup analizinde 30. günde ölçülen plazma BNP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği tesbit edildi (p<0, 001).

Sonuç olarak, akut koroner sendromlarda önemli prognoz göstergesi olan BNP düzeylerini düşük tutmayı hedefleyen tedaviler mortalite ve morbiditede azalma sağlayabilmektedir. Revaskülarizasyon sırasında ve sonrasında konvansiyonel tedaviye ilave edilen trimetazidine tedavisinin hem plazma BNP hem de klinik sonlanımlar üzerine olumlu etkisi olmaktadır.

THE IMPACT OF TRIMETAZIDINE TREATMENT ON PLASMA BRAIN NATRIURETIC PEPTID LEVELS IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

ABSTRACT

Acute coronary syndrome is a major health problem characterized with symptoms and signs emerging due to acute myocardial ischemia. Recent studies reveal that BNP level measured in plasma has an important role in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases (especially heart failure and acute coronary syndromes). We aimed to study the impact of trimetazidine (TMZ) use, which is an anti-ischemic and anti-anginal agent in addition to conventional treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention, on BNP levels after standard revascularization and clinical outcomes (myocardial infarction, mortality and angina).

The study included 45 patients hospitalized to the cardiology clinic with the diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction or high risk unstable angina, and undergoing percutaneous coronary intervention. The patients were randomly divided into two groups. 22 patients in the first group were given 60 mg trimetazidine before percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). In addition to the conventional treatment after the procedure, daily 60 mg (3×20mg) trimetazidine was applied for 6 months. PTCA was performed on 23 patients in the second group, and they were followed with only conventional treatment.

Plasma BNP levels of all patients included in the study were measured just before PTCA, on the firt day and 30th day after PTCA. Plasma BNP values of the group who used TMZ before and after the procedure on the 1st day were respectively 93.1±44 pg/mL, 73.0±16 pg/mL. Plasma BNP values of the group who didn't use TMZ were respectively 85.0±37 pg/mL, 80.3±43 pg/mL. There was no statistically significant difference between the two groups, baseline BNP values (p=0.73). Plasma BNP value of the group who used TMZ, which was measured on the first day showed a statistically

significant decrease in proportion to plasma BNP value of the group who didn't used TMZ, which was measured on the first day (respectively, $p < 0.001$, $p=0.47$).

Plasma BNP value of the group who used TMZ, which was measured on the 30th day (29.0±8 pg/mL) showed a statistically significantly decrease in proportion to plasma BNP value of the group who didn't use TMZ, which was measured on the 30th day ($p < 0.001$).

While there was no difference between the two groups from myocardial infarction and mortality in the evaluation at the 6th month, angina was observed in 3 of 22 patients who underwent TMZ treatment and 10 of 23 patients who didn't undergo TMZ treatment. This was a statistically significant difference ($p=0.026$). A statistically significant increase in plasma BNP levels measured on the 30th day was detected at the result of sub-group analysis of the patients angina was observed in the follow-up for six months ($p<0.001$).

As a result, the treatments aimed to decrease BNP levels for prognosis prediction in acute coronary syndromes, may decrease mortality and morbidity. Trimetazidine treatment accompanying conventional treatment during and after revascularization has positive effects on both plasma levels BNP and the clinical outcomes.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Akut Koroner Sendromların Klinik Dağılımı.

Şekil 2. Aterosklerotik Süreç.

Şekil 3. Natriüretik Peptidlerin Yapısı.

Şekil 4. NT-proBNP ve BNP'nin Sentez ve Sekresyonu.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: ST Elevasyonsuz AKS'da GRACE Risk Skoru.

Tablo 2: ACC/AHA Klavuzuna Göre Risk Sınıflaması.

Tablo 3: Hastaların Başlangıç Klinik Özellikleri.

Tablo 4: Trimetazidine Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Bazal, 1. Gün ve 30. Günde Ölçülen BNP Değerlerinin Değişimi.

Tablo 5: Altı Aylık Takipte Angina, Ölüm ve Mİ görülme sıklığı.

Tablo 6: Angina Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastalardaki BNP Değerleri.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS), akut miyokard iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve bulgularla karakterize olan önemli bir sağlık sorunudur. Avrupa'da yıllık hastaneye yatışların büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerindeki hastanelere her yıl 1.7 milyon hasta AKS nedeni ile kabul edilmektedir. Bunların ¼'ü ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) iken, ¾'ü kararsız angina (UAP) veya ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüdür (NSTEMİ). UAP' lı hastaların 30 günlük kısa dönem mortalitesi % 1.7, NSTEMİ' lı hastaların %5.1, STEMİ'da da bu oran %5.1 dolaylarındadır (1,2). Bu hastaların %30'unda da ilk 6 ayda ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) veya angina gelişebilir.

Ciddi morbidite ve mortalite sonuçları ile yaygın bir hastalık olan akut koroner sendromlarda koroner yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaştırılması, trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimlerle sağlanan reperfüzyon uygulamaları mortalitede azalma sağlamıştır. Bunun yanında değişik farmakolojik ajanlarla yapılan medikal tedavi de yaşam sürelerini önemli derecede uzatmıştır. Medikal tedavide anti-iskemik olarak kullanılan beta blokerler, nitratlar gibi hemodinamik etkili ajanların yanı sıra antitrombosit ve antikoagülan ajanlar da tedavide önemli yer almaktadır.

Hem semptomatik anginası olan hastalarda hem de sessiz iskemi varlığında trimetazidine (TMZ)'nin geleneksel hemodinamik ajanlara benzer anti-iskemik etki gösterdiği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. TMZ tedavisinin hem tek başına hem de kombinasyon tedavisinde iskemi sıklığını belirgin olarak azalttığı, anti-iskemik etkiye ilave olarak sol ventrikül fonksiyonlarında düzeltme yaptığı gösterilmiştir (3,4).

Trimetazidine selektif olarak yağ asidi beta oksidasyon enzimi 3-keto-açil-CoA dehidrogenaz enzimini (3-KAT) inhibe etmektedir. Bu inhibisyon sonucunda enerji üretimini yağ oksidasyonundan daha verimli bir yol olan glukoz oksidasyonuna kaydırmaktadır. TMZ iskemi ve iskemi sonrası oluşan reperfüzyon hasarını da azaltarak

miyokardın kontraktil fonksiyonlarını korumaktadır (5). TMZ'nin etki mekanizması tamamen hücre düzeyindedir ve hiçbir hemodinamik değişikliğe yol açmamaktadır.

Trimetazidine stabil angina pektoriste yaygın kullanıma girmekle birlikte akut koroner sendromda (AKS) da kullanımına dair birçok çalışmada etkinliği gösterilmiştir. Klinik çalışmaların bir kısmında akut miyokard infarktüsü sonrasında da kardiyoprotektif ve anti-anginal olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. TMZ'nin perkütan koroner girişim yapılan hastalarda girişimin etkisiyle meydana gelen reperfüzyon hasarını minimuma indirdiği ve sol venrikül fonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir (6,7).

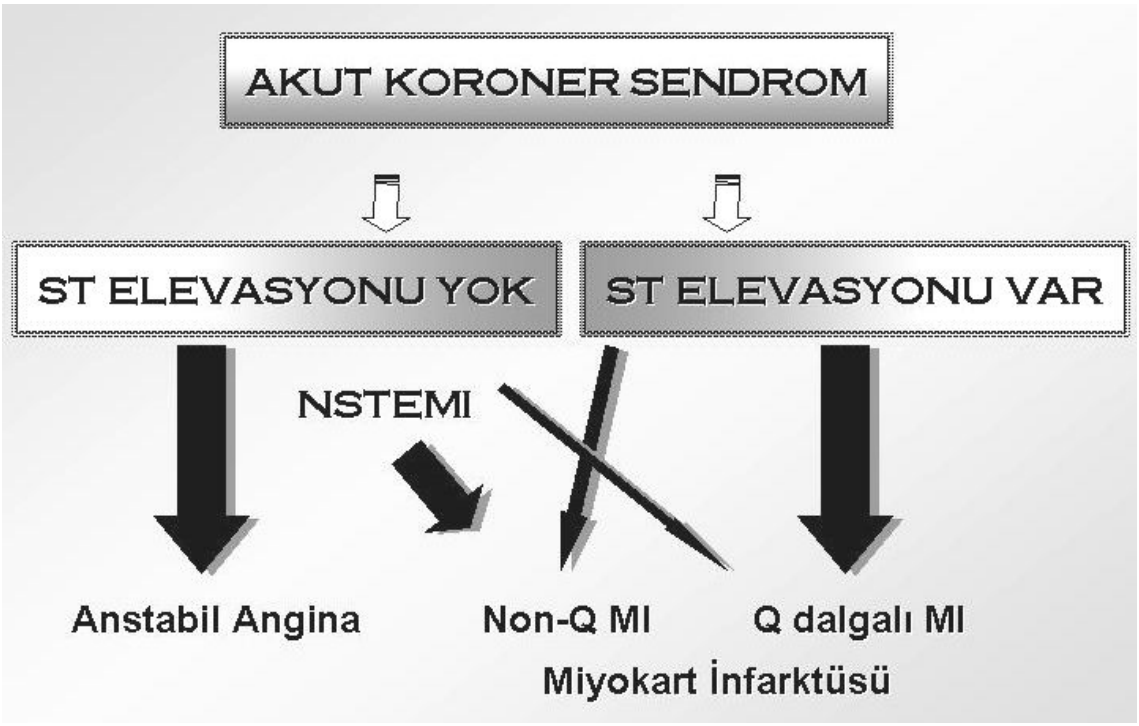
İskemik hasarı ve hasarın büyüklüğünü saptamak için biyokimyasal belirteçlere sıkça başvurulur. Kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-MB (CK-MB), laktik dehidrogenaz (LDH) ve Troponinler örnek olarak sayılabilir. Tüm bu markerların ortak özelliği ölmüş hücrelerden salınmış olmalarıdır. Brain natriüretik peptid (BNP) bu markerlardan farklı olarak ölmüş miyositlerden ziyade, canlı miyositlerden yüzey geriliminin artması sonucu salınmaktadır. AKS'lerdeki BNP artışının miyokard nekrozundan çok iskemiye bağlı olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığında iskeminin ciddiyetini daha doğru olarak yansıtacağı ileri sürülmüştür. Çok sayıda klinik çalışmada BNP'nin AKS'da önemli bir prognostik değer taşıdığı ve risk sınıflaması yapılırken akılda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (8,9). Ayrıca BNP düzeylerini düşük tutmayı hedefleyen tedaviler, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalma sağlayacaktır.

Amaç: Bizim bu çalışmadaki amacımız; Akut koroner sendrom tanısı ile perkütan koroner girişim yapılan hastalarda anti-iskemik ve anti-anginal bir ajan olan trimetazidine'nin kullanımının, standart revaskülarizasyon sonrası BNP düzeyleri ve klinik sonlanımlar (miyokard infarktüsü, ölüm, angina) ile ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut koroner sendrom, koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Akut koroner sendrom kavramı içinde, kararsız anjina pektoris, ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsü yer almaktadır (Şekil 1). Amerika Birleşik Devletlerindeki hastanelere her yıl 1.7 milyon hasta AKS nedeni ile kabul edilmektedir. Bunların 1/4'ü ST elevasyonlu myokard infarktüsü iken, 3/4' ü kararsız angina veya ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüdür. Akut koroner sendromlarda temel patofizyoloji, koroner arter lezyonunun rüptür/fissürüne bağlı tombotik tıkanıklık oluşmasıdır (10). Subtotal tıkanıklık veya periyodik tıkanıklıklar, STEMİ dışındaki tablolardan sorumlu iken, total tıkanıklık, ST elevasyonunun eşlik ettiği miyokard infarktüsüne sebep olur. ST elevasyonu olmayan AKS, kararsız angina ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsünden oluşur. Tanım ne olursa olsun, UAP ve NSTEMİ'nin fizyopatolojik mekanizması benzerdir.



Şekil 1: Akut Koroner Sendromların Klinik Dağılımı.

AKS'lerin sınıflandırılması şekil 1'de gösterilmiştir. İskemik şikayetleri olan hastaların EKG'lerinde ST segment elevasyonu olabilir veya olmayabilir. ST segment elevasyonu olan hastaların büyük bir çoğunluğunda Q dalgalı MI, daha azında ise Q dalgasız MI gelişir. ST segment elevasyonu olmayan hastalarda UAP veya NSTEMI olabilir. Bu iki durumun ayrımı ancak kardiyak enzimlerle yapılabilir. Kardiyak enzimlerde yükselme oluyorsa NSTEMI, yükselme olmuyorsa UAP'dır. Kardiyak enzim olarak, sıklıkla CK-MB'nin yanında troponin T ve I kullanılmaktadır. NSTEMI olan hastaların büyük bir kısmında, Q dalgası gelişmez ve hastalar Q dalgasız miyokard infarktüsü olarak takip edilir, ancak NSTEMI'lı hastaların çok azında Q dalgalı miyokard infarktüsü gelişebilir (11).

1.Fizyopatoloji

UAP/NSTEMI gelişimine yol açan beş patofizyolojik mekanizma vardır. Bunlar (1) tıkanıklığa yol açmayan plağın rüptüre veya eroze olup üzerinde trombüs oluşması (en sık sebep), (2) dinamik daralma, (3) ilerleyici mekanik daralma, (4) inflamasyon veya infeksiyon, (5) miyokardın artmış oksijen ihtiyacı veya azalmış oksijen sunumudur. Sıklıkla rüptüre veya eroziv aterosklerotik plak üzerinde gelişen trombüse bağlı gelişen bu akut olay aterotrombozla ilişkili yaygın ve ilerleyici hastalığın klinik belirtisidir (Şekil 2). Rüptüre olan plağın içeriği, rüptür miktarı, lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve uygulanan tedavi, damarın trombüs tarafından tam veya kısmen tıkanmasında etkili olabilir (12). Böylece koroner arterdeki aterotrombozun koroneri akut tam tıkaması ile ST segment elevasyonlu MI, aterotrombozun koroner arteri tam tıkamadığı ve trombüs içindeki fibrin yapısının daha az olduğu durumlarda da, klinik olarak kararsız angina veya ST segment elevasyonu olmayan Mİ gelişir**.**



Şekil 2: Aterosklerotik Süreç.

2.Tanıda Kullanılan Biyokimyasal Testler

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de, mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler (13). Bunlara "serum kardiyak belirteçleri" denir. Halen kullanılması önerilen miyokardiyal hasar belirteçleri şunlardır:

Miyoglobin

Miyoglobin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden hızla salınır ve süratle böbrekten atılır. Miyokard hasarını takiben en hızlı yükselen belirteçtir (30. dakika ile 2 saat). Miyoglobin 12–18 saat süreyle serumda kalabilir. Kalbe özgü değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan, akut Mİ tanısında sınırlı rolü vardır. Akut Mİ

sırasında hızla yükselmesi dolayısıyla, infarktüsün erken tanısında ve reinfarktüste hala önemini korumaktadır (14,15).

Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz'ın, B ve M zincirlerinden oluşan üç izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB. CK-MM iskelet kası ve az miktarda kalp kasına, CK-BB beyine, CK-MB kalp kasına özgüdür. İskelet kasları, baskın olarak MM formu içermekle beraber %1-2 oranında MB formunu da içerir. CK-MB, akut Mİ sonrası yaklaşık 2 ile 4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner. CK-MB molekülünün de iki izoformu vardır. Bazı çalışmalarda, CK-MB1 (serum tipi)/CKMB2 (doku tipi) oranının, erken tanıda etkinliği gösterilmiştir. CK-MB2'nin 1 IU/L'den büyük olması veya CKMB2/CK-MB1>1.5 olması Mİ teşhisinde duyarlılığı arttırmıştır (16-17). Maraton koşucularında, kronik miyopatilerde, kronik renal yetersizlikte ve hipotiroidizmde CK-MB yüksek tespit edilebilir. CKMB/total CK aktivitesinin %5'inden fazla olması, yükselmiş CK-MB'nin miyokardiyal kaynaklı olduğunu gösterir.

Kardiyak Troponinler

Troponinler, iskelet ve kalp kasında aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinlerin üç alt grubu vardır: Troponin I, troponin T ve troponin C. Kardiyak troponinler, miyosit içinde iki havuzda bulunurlar. Sitozolde serbest olarak bulunan troponinler, miyokard hasarını izleyen dönemde salınırlar. Troponin T ve troponin I testleri, yüksek duyarlılıkları, yatakbaşı hızlı uygulanabilme özellikleri nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılırlar. Ancak, oklüzyon ve tespit edilebilir serum seviyesinin gelişmesi arasında geçen zaman (3 ila 6 saat) akut STEMİ tanısındaki yararlılığı kısıtlamaktadır. İskemik kalp hastalığı olmadan, konjestif kalp yetersizliği, aort diseksiyonu, hipertrofik kardiyomiyopati, pulmoner emboli, akut nörolojik hastalık, kardiyak kontüzyon veya ilaç toksisitesi ile de troponin yükselmesi gözlenebilir (18-19-20).

Heart Fatty Acid Binding Protein

Stoplazma orijinli bir proteindir. En çok kalpte bulunmakla birlikte tamamen kalbe spesifik değildir. Akut miyokard infarktüsünde semptomların başlamasından 2 saat sonra plazmaya salınır, 4-6 saatte pik yapar ve 20. saatte normal seviyeye döner, myokardiyal hasarın erken dönemde ortaya konmasında kullanılabilecek bir testtir (21).

3.Risk Değerlendirmesi ve Prognoz Belirteçleri

UAP ve NSTEMİ'nin fizyopatolojik mekanizması benzerdir. Genel olarak, koroner arter lezyonundaki rüptür veya fissüre bağlı subtotal tıkanıklık, periyodik tıkanıp-açılma, aterosklerotik plağın hızlı progresyonu, lezyon bölgesinde oluşan vazospazm olarak adlandırılan dinamik faktörler yanında miyokarda oksijen sunumunu azaltan (anemi, hipoksi vb.) veya miyokard oksijen ihtiyacını arttıran (aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, hipertroidi vb.) sekonder faktörler de sorumludur. AKS hastalarında ölüm, Mİ veya tekrarlayan koroner olayları önlemek ve prognozu iyileştirmek için risk belirlenmesi önemlidir. Uygun tedavi seçimi de bu risk değerlendirmesine dayanmaktadır.

Günümüzde risk ayırımında kullanılan belirteçler şunlardır:

I. Demografik ve Klinik Özellikler

AKS'de ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognozla ilişkilidir. Şiddetli veya uzun süren angina ve geçirilmiş Mİ öyküsü sonraki koroner olay gelişme riskini arttırır. Sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetersizliği öyküsü, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, hipertansiyon prognozu kötüleştirir. İstirahatte angina varlığı, medikal tedaviye yanıt, prognoz bakımından önemli bilgiler sağlamaktadır (22,23).

II. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi akut koroner sendrom tanısında en önemli yöntemlerden birisidir. AKS'de tanı ve prognoz açısından en kısa sürede önemli bilgiler sağlar. ST segment ve T dalga değişiklikleri en güvenilir EKG göstergeleridir. TIMI-III çalışmasında 0.5 mm'den fazla ST segment değişikliği olan hastalarda, sadece T dalgası değişikliği olan veya EKG değişikliği olmayanlara göre, MI ve ölüm riski iki kat artmıştır (24). EKG değişiklikleri enzim değişiklikleri ile birlikte değerlendirildiğinde prognoz belirleyici değerleri daha da artmaktadır.

III. Miyokardiyal Hasarın Biyokimyasal Belirteçleri

Kardiyak troponin düzeyi artmış hastalar, artış olmayanlara göre kısa ve uzun dönemde daha fazla iskemik klinik olaylara maruz kalırlar. Kardiyak troponinlerde artış, ölüm ve reinfarktüs riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (25). Troponin T ve troponin I'nın prognostik değerleri benzerdir. Sadece negatif veya pozitif olmaları değil, kandaki düzeyleri de mortalite riski ile ilişkilidir.

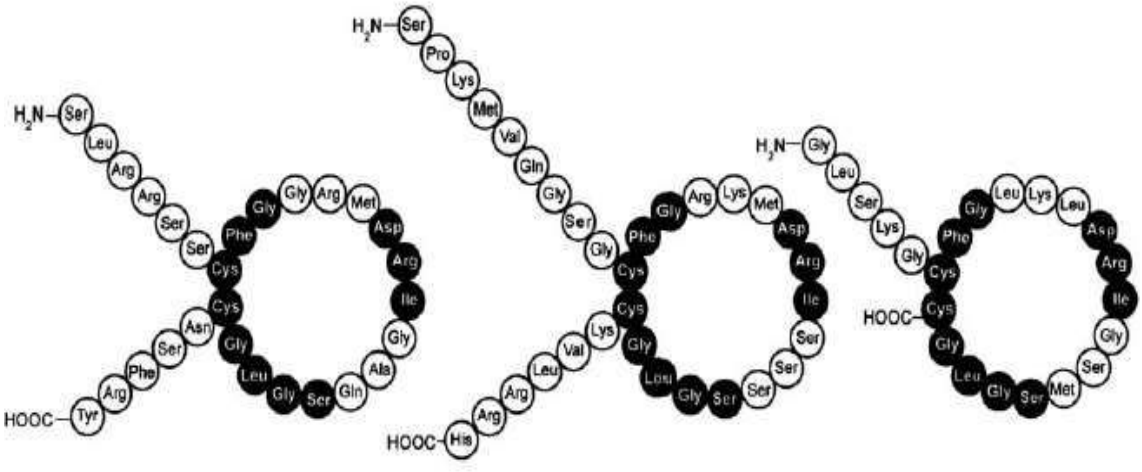
IV. İnflamasyon Belirteçleri

FRISC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease) çalışmasında, artmış fibrinojen düzeyi, hem kısa hem de uzun dönem ölüm ve/veya Mİ riski ile ilişkili bulunmuştur (26). Bazı çalışmalarda, C-reaktif protein (CRP) artışı ile uzun dönem mortalite arasında ilişki tespit edilmiştir (26,27). Diğer bazı inflamatuvar belirteçlerin (serum amiloid A, monosit kemoatraktan protein, interlökin-6) bakıldığı çalışmalarda bu belirteçlerin tekrar eden istenmeyen olay riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

V. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir (28). Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen "brain" natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Her biri prohormon olarak sentezlenir. Birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır, CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. Dendroaspis natriüretik peptid ise insan plazmasından ve atrial miyokarddan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Brain natriüretik peptid 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (NT-proBNP)'ye parçalanır (29,30).

Natriüretik peptidler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu ortak halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar, reseptörlere bağlanan kısım bu bölgedir. Farklı yan peptid yapıları, söz konusu peptidlerin farklılıklarını ve özelliklerini sağlarlar (Şekil 3).



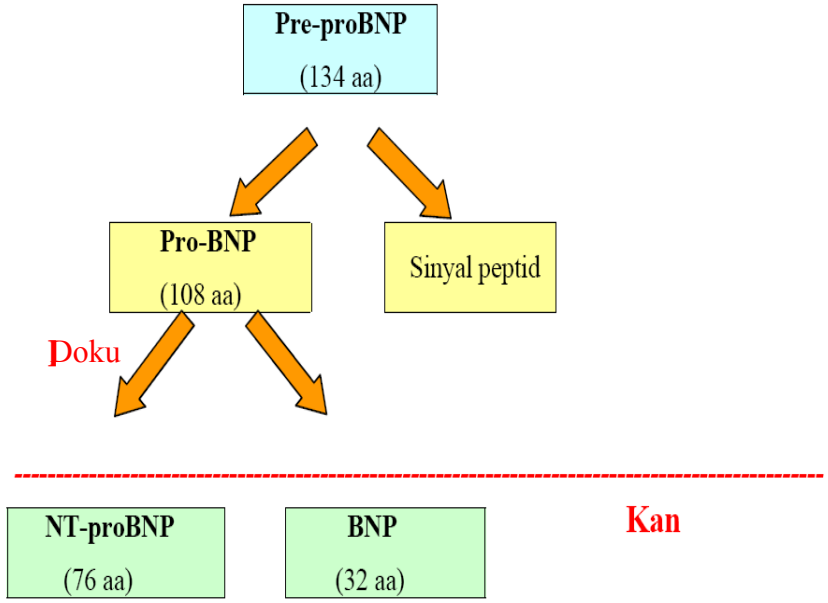
Şekil 3: Natriüretik Peptidlerin Yapısı.

ANP Sekresyonu

ANP temel olarak kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventrikül dokusundan da köken alır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Ayrıca, bazı hormonlar (arjinin, vazopressin, katekolaminler) ANP sekresyonunu doğrudan stimüle eder. ANP, atrial kardiyomyositler içerisindeki granüllerde depolanır. ANP salınımının düzenlenmesi, temel olarak hormon sekresyonunda olduğu gibidir. Sekresyonu takiben, 126 aminoasit dizisine sahip proatrial natriüretik peptid (pro-ANP) membrana bağlı proteaz tarafından (atriyopeptidaz) 98 aminoasitten (amino-terminal uç) ve 28 aminoasitten (karboksi-terminal uç) oluşan iki fragmana parçalanır. 28 aminoasitten meydana gelen C-terminal-ANP fizyolojik olarak aktif hormondur.

BNP Sekresyonu

BNP'nin temel kökeni ventriküllerdir. Sol ventrikül gerilimi veya duvar gerginliği, BNP salınımı için primer düzenleyicilerdir. Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP, 134 aminoasidden oluşur. Bundan Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasidlik bir sinyal peptidi ayrılır. ProANP'nin aksine, proBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu yüzden BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan proBNP' yi kodlar. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (Şekil 4). NT-proBNP 'nin parçalarına ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP' nin kardiyomiyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır (28,31). NT-proBNP' nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir.



Şekil 4: NT-proBNP ve BNP'nin Sentez ve Sekresyonu. aa: aminoasit.

Hem atriyum hem de ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine, plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (32).

En kısa biyolojik yarı ömür, ANP için (yaklaşık 3 dakika) bildirilmiştir ve bunu 20 dakikalık yarılanma ömrüyle BNP izler. Pro-ANP'nin yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat, pro-BNP'nin halen net bilinmemekle birlikte, 1-2 saat olarak tahmin edilmektedir (28).

CNP Sekresyonu

ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür. 22 aminoasitten oluşan CNP, plazma, böbrek epiteli ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildir ve 53 aminoasitlik CNP' den daha etkilidir. CNP' nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir.

BNP'nin Fizyolojik Etkileri

Natriüretik peptidler NPR A ve NPR B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR A'ya bağlanırken, CNP NPR B'ye bağlanır (33). NPR C ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür. Dolaşımdaki natriüretik peptidlerse vasküler hücreler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilirler. Peptidlerin N terminal pro halleri nötral endopeptidazlara direçlidir ve renal atılım yoluyla temizlenirler (34,35).

"Brain" natriüretik peptid santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur. Aferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Distal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteryel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azaltır (36). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını azaltır. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokardda fibrotik ve proliferatif süreci önler (36-37-38). Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (38), vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder.

Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2±1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0±2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7± 6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği (KY) bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir (39).

Kalp Yetersizliğinde Natriüretik Peptidlerlerin Yeri

Orta veya ileri kalp yetersizliğini klinik muayene ile saptamak nispeten kolaydır. Ancak hafif, asemptomatik kalp yetersizliğinin tanısını koymak güçtür. 45 yaş üstündeki bireylerin %3'ünde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu söz konusudur ve bu olguların yarısının hastalık ile ilişkili yakınması yoktur (13). Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonunda, natriüretik peptidler (NP) sıklıkla kanda yüksek düzeylerde bulunurlar. Bu nedenle NP' ler, kalp yetmezliğinde yararlı erken belirteçler olarak kullanılabilirler.

Ekokardiyografi sol ventrikül (LV) disfonksiyonu tanısında altın standart olmakla birlikte her sağlık merkezinde bulunmaması, nispeten pahalı oluşu, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve obezite gibi görüntü kalitesini bozan durumların varlığı, dispneik hastanın uzun süre aynı pozisyonda tutulamaması ve hipertansif akciğer ödeminde akut durumu her zaman yansıtmaması gibi nedenlerden dolayı kullanımı sınırlıdır. Bu gibi durumlarda yüksek negatif prediktif değere sahip BNP, dispnenin ayırıcı tanısında güçlü bir silah olarak karşımıza çıkmaktadır. "Brain" natriüretik peptid, kalp yetersizliği ve akciğer hastalıkları arasında büyük bir özgüllük, duyarlılık ve doğruluk payı ile ayırıcı tanı yapma olanağı sağlar. Dispnenin ayırıcı tanısında BNP ilk kez Davis ve ark. tarafından kullanılmıştır. Davis ve ark. (40) akut dispne ile başvuran 52 hastada ANP ve BNP düzeylerini ölçmüşlerdir ve plazma BNP düzeylerinin, ejeksiyon fraksiyonu ve plazma ANP düzeylerine göre kesin tanıyı koymada daha hassas olduğunu bulmuşlardır. Dao ve ark.'nın (41) dispne ile başvuran 250 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; KY bulunan grupta ortalama BNP konsantrasyonu 1076 ±138 pg/ml iken, KY olmayan grupta bu değer 38±4 pg/ml bulunmuştur. Ventrikül disfonksiyonu bulunan ancak akut KY epizodu olmayan olgularda ise ortalama BNP konsantrasyonu 141±31 pg/ml olarak ölçülmüştür. Bu çalışmadaki önemli sonuçlardan biri de; BNP değerinin kesin tanısı akciğer hastalığı olan grupta (86±39 pg/ml), KY olan gruba göre (1076+138 pg/ml) çok daha düşük olmasıdır.

Artmış BNP düzeyleri kronik KY'li hastalarda güçlü mortalite göstergelerinden LV ejeksiyon fraksiyonu, yaş, miyokard infarktüsü öyküsü ve New York Heart Association **(**NYHA) 'dan bağımsız olarak tek başına kardiyovasküler ve total mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek BNP düzeyi ile mortalite arasındaki bu ilişki, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve NYHA ile mortalite arasındaki ilişkiye göre daha güçlüdür (42). Tedaviye rağmen dirençli BNP yüksekliğinde major kardiyovasküler olay sıklığı da artmaktadır. "Brain" natriüretik peptid, sistolik disfonksiyon dışında LV diyastolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül disfonksiyonu yapan kor pulmonale, primer pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda da prognostik öneme sahiptir (43).

Kalp yetersizliği tedavisini yoğunlaştırmanın, serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir . Serum BNP düzeyi sol ventrikül hemodinamik fonksiyon bozukluğu ciddiyetini yansıttığından, serum BNP düzeyini düşüren tedavinin sol ventrikül yükünü hafiflettiği, sol ventrikül duvar stresi ve kalp kası oksijen gereksinimini azalttığı varsayılır. Bu durum tedrici kalp kası fonksiyon kaybının azaltıldığı şeklinde yorumlanmaktadır . Hastanın kalp yetersizliği etkin şekilde tedavi edildiğinde plazma BNP düzeyinin sol ventrikül hacim yükü ve geriliminin azalmasına paralel olarak düşmesi, kalp yetersizliği tedavisinin etkinliğinin plazma BNP düzeyi ile izlenebileceğini düşündürmektedir. Tedavi sonrası plazma BNP düzeyi azalıyorsa tedavi etkin, düzey değişmiyor ya da artıyorsa ventrikül stres altında kalmaya devam ediyor, şeklinde düşünülebilir (44).

Akut Koroner Sendromlarda Natriüretik Peptidlerin Yeri

Koroner arter hastalığında iskemik hasarı saptamak için biyokimyasal belirteçlere sıkça başvurulur. Kreatin kinaz, kreatin kinaz MB fraksiyonu, laktat dehidrogenaz ve troponinler örnek olarak sayılabilir. Tüm bu markerların ortak özelliği ölmüş hücrelerden salınmış olmalarıdır. BNP, bu markerlardan farklı olarak canlı myositlerden ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu salınmaktadır ve kalpte düzenleyici bir mekanizmanın unsuru olduğu düşünülmektedir**.** Buradan hareketle BNP'nin koroner arter hastalığında iskeminin ciddiyetini daha doğru olarak yansıtacağı varsayılmıştır. BNP'nin bu özelliği ortaya konduktan sonra çeşitli klinik çalışmalarla BNP'nin koroner arter hastalığında prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. Kikuta ve ark. (45)'nın yaptığı klinik çalışmada; göğüs ağrısı ile başvuran hastalar üç gruba ayrılmış ve unstabil angina pektoris grubunda saptanan BNP değerlerinin stabil angina ve kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür (46). Akut koroner sendromlardaki erken BNP artışının miyokard nekrozundan çok iskemiye maruz kalmış miyokard doku genişliği ile bağlantılı olabileceği söylenmektedir (47). Bu nedenle BNP'nin akut koroner sendrom ön tanısıyla başvuran hastalarda risk sınıflaması yapılırken akılda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır. Daha sonra yapılan çok sayıda klinik çalışmada BNP'nin akut koroner sendromlarda önemli bir prognostik değer taşıdığı anlaşılmıştır (46,48).

Kardiyak iskemi neticesindeki miyokardial beslenme bozukluğu, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu durum da ventriküler hacim ve dolayısıyla basınç artışı yaparak iskemik olayın boyutuna ve şiddetine göre ventriküllerden BNP ve NT-proBNP salınımına neden olur. BNP ve NT-proNBP, AKS sonrası hem kompansatuvar nöroendokrin sistemin bir parçası olarak, hem de doğrudan miyokard hasarı sonucunda salınırlar. Natriüretik peptidler kardiyak doluş volüm ve basınçları ile doğru, ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olarak artar

4.ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda Perkütan Koroner Girişimler

Hayatı tehdit edici aterotrombotik bir olay olan ST elevasyonsuz akut koroner sendrom, kararsız angina ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsünden oluşan bir hastalık gurubunun ortak adıdır. Genel olarak ST elevasyonlu AKS'den daha fazla hasta ST elevasyonsuz AKS kliniği ile karşımıza çıkmaktadır. Hastane içi mortalite ST elevasyonlu Mİ'da daha yüksek olsa da, 6 aylık mortaliteye bakıldığında arada fark kalmamaktadır. Uzun vadede ise mortalitenin ST elevasyonsuz AKS ile başvuran hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Akut dönemde seçilen tedavi stratejileri orta ve uzun vadedeki prognozu anlamlı olarak etkilemektedir (49).

ST elevasyonsuz AKS'larda ideal akut tedavi rejimi, antitrombotik ilaç seçimi, girişimsel işlemlerin zamanlaması ve uzun dönem tedavi stratejilerinin planlanması ile ilgili son 20 yılda çok sayıda randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Klinisyenlerin yanıt aradığı temel soruların başında bu tedavi yaklaşımlarının kime , ne zaman ve nasıl uygulanmasının gerektiğidir.

Risk Sınıflaması ve Girişimsel Tedaviye Uygun Hasta Seçimi

ST elevasyonsuz AKS'da ilk başvuru anından itibaren hastanın riskini belirlemek amacıyla farklı risk belirleme algoritmaları geliştirilmiştir. Bunlardan GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, başvurudaki Killip sınıfı, ST depresyonu, biyobelirteçlerde yükselme gibi klinik/EKG ve laboratuar verilerine dayanan bir sınıflamadır (Tablo 1). GRACE risk skoru 113 ve üstü olan hastalarda 30 günlük ve 1 yıllık mortalite yüksek saptanmıştır. Ayrıca GRACE risk skorunda kreatinin düzeylerinin de puanlamaya dahil edilmesi özellikle 1 yıllık mortalitenin ve miyokard infarktüsünün diğer risk skorlarına göre daha güçlü öngörülmesini sağlamıştır.

Tablo 1: ST Elevasyonsuz AKS'da GRACE Risk Skoru.

GRACE(0-258)	**Yaş**	
	<40	0
	40-49	18
	50-59	36
	60-69	55
	70-79	73
	≥80	91
	Kalp hızı	
	<70	0
	70-89	7
	90-109	13
	110-149	23
	150-199	36
	>200	46
	Sistolik kan basıncı (mmHg)	
	<80	63
	80-99	58
	100-119	47
	120-139	37
	140-159	26
	160-199	11
	>200	0
	Kreatinin (mg/dL)	
	0-0.39	2
	0.4-0.79	5
	0.8-1.19	8
	1.2-1.59	11
	1.6-1.99	14
	2-3.99	23
	>4	31
	Killip sınıfı	
	Sınıf I	0
	Sınıf II	21
	Sınıf III	43
	Sınıf IV	64
	Başvuruda kardiyak arrest	43
	Yüksek kardiyak markerlar	15
	ST segment deviasyonu	30

Diğer bir risk skorlama sistemi de ACC/AHA tarafından geliştirilmiştir (Tablo 2). Buna göre yüksek risk gurubuna giren ve erken girişim gerektiren hastalarda bulunması gereken özellikler şu şekilde sıralanmaktadır: Pulmoner ödem, 20 dakikadan uzun süredir devam etmekte olan istirahat anjinası, kalp yetersizliğinin tabloya eşlik etmesi, S3, yeni gelişen veya şiddeti artan mitral yetmezliği, hipotansiyon ve >1mm dinamik ST depresyonudur. Bu özelliklerden herhangi birinin olması hastayı yüksek risk sınıfına sokmaktadı

Tablo 2: ACC/AHA Klavuzuna Göre Risk Sınıflaması.

	Yüksek Risk	**Orta Risk**	**Düşük Risk**
	En az birinin varlığı	Yüksek risk bulgusu olmadan en az birinin varlığı	Yüksek ve orta risk olmadan en az birinin varlığı
Öykü	Son 48 saatte iskemik semptomların artması	Geçirilmiş Mİ, serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı, aspirin kullanılması	
Ağrı Özelliği	Uzayan, istirahatte geçmeyen ağrı (20 dk üzeri)	Uzamış, geçmiş istirahat ağrısı, nitrat veya dinlenmeye yanıt veriyor	Son 2 haftada başlamış Sınıf 3–4 angina
Klinik	Akciğer ödemi, yeni/artan mitral yetmezlik, S3, raller, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, 75 yaş üstü	70 yaş üstü	
EKG	İstirahat anginası ile birlikte 0.5 mm üstü geçici ST-segment değişikliği, yeni dal bloğu, sürekli ventriküler taşikardi	2 mm üstü T dalga negatifliği patolojik Q dalgası	Ağrı sırasında normal veya değişmeyen EKG
Kardiyak Enzimler	Tn T veya I 0.1 ng/ml üstünde	Tn T veya I hafif artmış 0.1–0.01 ng/ml	

Risk kategorileri, prognostik bilgi vermelerinin yanı sıra başlangıç tedavisine de yön verirler. Hangi hastalara ek tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya glukoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptör antagonistleri kullanılması gerektiği konusunda da yol göstericidirler (49).

ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda Erken İnvazif Girişim

Erken konservatif stratejide, koroner anjiyografi ancak tekrarlayan iskemi varlığında (istirahatte angina veya dinamik ST değişikliği) ya da maksimal medikal tedaviye rağmen stres testi pozitif bulunan hastalarda yapılır. Buna karşılık erken invazif stratejide ise, klinik kontrendikasyon olmadığı müddetçe rutin koroner anjiyografi ve uygunsa revaskülarizasyon önerilir. Konservatif ve erken invazif tedavi yöntemlerini karşılaştıran ilk önemli çalışma olan VANQWISH (50) çalışmasında, ilk bir yıl içinde yapılan değerlendirme, konservatif tedaviyi desteklerken, 2. yıl değerlendirmesinde iki strateji bakımından fark olmadığı görülmüştür. Yakın zamanda açıklanan FRISC II (51) ve TACTICS-TIMI 18 (52) çalışmaları ile daha önceki çalışmaların aksine, invazif stratejinin gerek erken dönem, gerekse uzun dönemde konservatif tedaviye göre sağkalım açısından daha faydalı olduğu, kanama riskini arttırmadığı, hastanede kalış süresini kısalttığı ve maliyette belirgin artış yapmadığı ortaya konmuştur.

RITA 3 çalışmasında (Randomised Interventional Trial of Unstable Angina 3), erken invazif stratejinin klinik olaylar, mortalite ve morbidite üzerine erken ve geç dönemde daha olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (53).

FRISC, TACTICS ve RITA çalışmalarına toplu olarak baktığımızda, invazif tedavinin başarısının altında yatan 2 temel gerçek vardır. Hastalara en kısa zamanda anjiyografi yapılması ve uygun vakalarda (enzim yüksekliği ve EKG değişikliği gibi) erken girişim yapılmasıdır.

Tüm bu çalışmalardan elde edilen net sonuç şudur ki, yüksek riskli hastalar ve orta riskli hastaların önemli bir bölümü girişimsel tedaviden yarar görmektedir. Fayda sadece klinik son noktalarda azalma şeklinde değil, aynı zamanda hastanede yatış süresinde kısalma ve ciddi koroner darlığı olmayan hastaların erken dönemde ayıklanmasına imkan sağlama şeklindedir.

5. ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda İlaç Tedavisi

1. Antitrombositik Tedavi

ST elevasyonsuz AKS'de trombosit aktivasyonu temel rol oynadığından, antitrombositik tedavinin hemen başlanmasını zorunlu kılmaktadır. Bu anlamda üç ayrı ve birbirini tamamlayan tedavi seçeneği vardır.

a) Siklooksijenaz-1 enzim inhibisyonu: asetil salisilik asit
b) ADP blokerleri (tienopiridinler): tiklopidin, clopidogrel
c) GP IIb/IIIa inhibitörleri: tirofiban, eptifibatid, absiksimab

2. Antikoagülan Tedavi

Kararsız anjina/ST elevasyonsuz MI tedavisinde trombin oluşumunu ve/veya aktivitesini engelleyerek trombüsle ilişkili olayları önlemek amacıyla kulanılmaktadır. Antikoagülanlar;

a) Standart (fraksiyone olmamış) heparin
b) Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): enoksaparin
c) Faktör-Xa inhibitörü: fondaparinuks
d) Direkt trombin inhibitörleri: hirudin, bivalirudin, argatroban.

3. Anti-İskemik Tedavi

A) Beta-Blokerler

Beta-blokerler tüm hücre zarlarında bulunan beta adrenerjik reseptörleri bloke edip katekolaminlerin etkisini kompetitif olarak inhibe ederler. Kan basıncı, kalp hızı ve kontraktilitesini azaltıp kalbin iş yükünü ve oksijene olan ihtiyacını düşürürler. Diyastol zamanını uzattıklarından koroner kan akımını da artırırlar. Bu olumlu etkileri sebebi ile iskemik kalp hastalıklarının tüm formlarında yaygın olarak kullanılırlar. Bilinen olumlu

etkileri sebebiyle kontrendikasyonu olmayan UAP/NSTEMI hastalarında mümkün olan en erken dönemde özellikle antiiskemik amaçla kullanılması önerilmektedir (54).

B) Nitratlar

Nitratların temel etkileri damar düz kasını gevşeterek ven, arter ve arteriyol üzerinde dilatasyondur. Endotelden bağımsız olarak koroner (normal ve aterosklerotik) ve periferik damarlarda vazodilatasyon yapar. Venodilatasyon etkisi ile preload'u düşürerek miyokardın duvar stresini ve oksijen ihtiyacını azaltır. Yine doğrudan epikardiyal koroner arterleri ve arteriyolleri dilate ederek daha çok miktarda kanın iskemik alanlara sevkini sağlar. Aynı zamanda afterload'ı da azaltıcı etkileri vardır. Nitratların hastanın prognozu, MI ve/veya ölümü azalttığına ait bir bilgi mevcut değildir. Ancak AKS hastalarında göğüs ağrısının süresini, sıklığını ve tekrarını azalttığı bilinmektedir (54).

C) Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) miyokard ve düz kas hücre membranlarIna kalsiyum girişini bloke ederler. Kimyasal olarak farklı kalsiyum kanal blokerleri iki ayrı gruba ayrılırlar Dihidropiridinler (nifedipin, amlodipin) periferik damar düz kas gevşemesi üzerine etkilidirler. Nondihidropiridinler (verapamil, diltiazem) ise; miyokardiyal kontraktilite, kalp hızı ve atriyoventrikül düğüm ileti depresyonu yapabilirler. Bu grupların koroner dilatasyon etkileri benzerdir.

Kalsiyum kanal blokerleri semptomları ısrar eden veya tekrarlayan UAP/NSTEMI hastalarında kullanılabilirken, esasen beta blokajın kontrendike olduğu veya nitrat ve beta blokerlerin tam dozlarına rağmen iskemisi devam eden veya aynı zamanda varyant angina alt grubu hastalarda önerilirler. Bu hastalarda kalp hızını yavaşlatıcı etkisi olan verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri faydalı olabilir. Nifedipin ve diğer hızlı salınan kısa etkili dihidropiridinlerin UAP/NSTEMI hastalarında kan basıncında hızla düşme ve sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonu yoluyla zararlı olabildiği gösterilmiştir (54).

D) Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Blokerleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ) AKS hastalarında uzun süreyle kullanılmasının mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmistir. Sekonder koruma çalışmaları olan SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) ve SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) randomize çalışmalarında ADEİ ile tedavi edilen KAH ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan kişilerin MI tekrarlaması ve revaskülarizasyona ihtiyaç olması gibi kardiyak olaylarda azalma olduğu bildirilmiştir (55,56). Bu grup ilaçların faydasının en çok olduğu grup akut veya geçirilmiş MI'li sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan ve/veya DM'lü hastalardır. Kabulden ilk 24 saat içinde başlanmaları tavsiye edilmektedir. Bu hasta grubunda hastanın tolere edebileceği yüksek dozlara çıkılarak ömür boyu kullanılmaları önerilmektedir. Elde edilen faydanın belli bir ADEİ'ne değil ilaç grubunun sınıf etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bahsedilen diğer anti-iskemik ilaçlara göre ADEİ tedavisinin AKS geçirmiş tüm hastalara başlanması şu anda daha zayıf bir öneri olarak klinik rehberlerde yerini almıştır.

E) Lipid Düşürücü İlaçlar

3-Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A (HMG-KoA) Redüktaz inhibitörleri (statin) tedavisi verilerek yapılan koroner arter hastalığı koruma çalışmalarında bu grubun etkin olduğu gösterilmiştir. Lipid düşürme tedavisinin uzun süre uygulanmasının plasebo ile karşılaştırılmasında ortaya çıkan sonuçlar özellikle UAP/NSTEMİ'de önemli olan plak stabilizasyonuna olan etkisine bağlanmaktadır. Tedavinin başlama zamanı ile ilgili kesin bir bilgi oluşmuş olmamakla beraber ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi olacağı doğrultusunda bir fikir birliği mevcuttur. Statin tedavisinin erken ve yoğun şekilde verildiği çalışmalardaki klinik sonuçların daha iyi olmasıyla birlikte akut antienflamatuvar etkilerin de sağlandığı ortaya konmuştur (54).

F) Diğer Anti-İskemik Ajanlar

Ranolazin

İskemi ve kalp yetersizliği gibi patolojik durumlarda açık kalan miyositlerdeki geç sodyum kanallarını inhibe ederek etki göstermektedir. Miyositlere geç sodyum girişini azaltarak sitozol içine sodyum bağımlı kalsiyum girişinin azalmasına neden olur. Bu intraselüler kalsiyum düzeylerindeki azalmanın, diyastolik sertliği azatlığı, böylece diyastolik kan akımını iyileştirdiği iskemi ve angina sıklığını azalttığı düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda anti-anginal tedaviye ilave olarak veya tek başına ranolazinin stabil anginada yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (57).

Trimetazidine

Ventrikül kasının normal enerji ihtiyacını karşılamak için geniş bir enerji rezervi gerekmektedir. Kalp kasında ATP konsantrasyonu ağır egzersizde dahi sabit kalmaktadır. ATP büyük oranda mitokondrilerde sentezlenmektedir. Oksidatif fosforilasyon mitokondrideki redüksiyon reaksiyonları ile sağlanmaktadır. Bu reaksiyonlarda NADP ve FADH kullanılmaktadır (58). Bu indirgen maddeler beta oksidasyon ile yağ asitlerinden oluşan Asetil Ko-A'nın sitrik asit siklusundan elde edilir. Ayrıca Asetil Ko-A , glukoz yıkımından pruvatın çevrilmesiyle oluşur (58). Normalde kalp kası kandaki laktatı alarak pruvata çevirir. İyi perfüze olan bir kalp kasında ATP sentezinin %60-80'i yağ asitlerinden, %10-30'u glukozdan, %10-30'u laktatdan sağlanır. Kalbin strese girdiği durumlarda ve açlıkta enerji kaynağı olarak keton cisimleri kullanılmaya başlanır. Uzun zamandır yağ asidi oksidasyonunun azaltıp glikoz metabolizmasının artmasının iskemide yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni glikoz metabolizması ile daha fazla sayıda ATP üretebilecek olmasıdır.

Miyokardiyal iskemide dokuya giden kan akımının ani azalması nedeniyle bölgeye substratların gelmemesi ve oluşan metabolitlerin temizlenmesinin aksaması, oksidatif metabolit yolakların inhibe olması sonucunda miyokardiyal fonksiyon kaybı ve hücre ölümüne neden olan bir dizi olaylar zinciri başlamış olur. İskemi sonrası kan akımının yeniden sağlanmasına reperfüzyon adı verilir. Reperfüzyon, paradoksik olarak bazı morfolojik değişikliklere, enzim yıkımının ve miyokardın istirahat geriliminin

artması gibi hasarlara, ventriküler fibrilasyon gibi ciddi ventriküler aritmilere ve hatta henüz canlı ve kurtarılabilir durumda olan bazı hücrelerin ölümüne yol açabilir. İskemi-reperfüzyona bağlı miyokardiyal hasar, kalbin kasılma fonksiyonunun kaybı, aritmiler, apoptozis ve irreverzibl miyosit hasarını içerir. Bu iskemi-reperfüzyon hasarının nedeni hala spekülatif olmakla birlikte iskemideki elektrofizyolojik anormallikler özellikle, Ca ve K için iyonik dengesizlik ve reperfüzyonda aşırı serbest radikal üretimi, geçerli hipotezler olarak kabul edilmektedir (59).

Son yıllarda geliştirilen yöntemlerle hücresel metabolizma düzenleyici ajanlar kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir hale gelmiştir. Trimetazidine(TMZ) kimyasal olarak 1-[(2,3,4-trimethoxyphenyl)methyl]piperazine şeklinde tanımlanır. TMZ selektif olarak yağ asidi beta oksidasyon enzimi 3-keto-açil-CoA dehidrogenaz enzimini inhibe etmektedir. Bu inhibisyon sonucunda enerji üretimini yağ oksidasyonundan daha verimli bir yol olan glukoz oksidasyonuna kaydırmaktadır. TMZ negatif inotropik ya da vazodilatör özelliği olmayan klinik olarak etkili metobolizma düzenleyicisi olarak kullanılan bir anti-anginal ilaçtır (60). TMZ'nin oral ve parenteral formları bulunmaktadır. Günlük 60 mg'dan iki veya 3 eşit doza bölünerek uygulanabilmektedir. TMZ ağız yoluyla uygulandıktan sonra bağırsak mukozasından hızla emilir. 20 mg'lık tek bir oral dozdan sonra TMZ ortalama plazma konsantrasyonuna (C:53,6 mikrogram/L) 1,8 saatte erişmektedir. Tek yada tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Uygulanan TMZ dozunun %80'den çoğu 48 saat içinde ve %62'si değişmeksizin idrarla atılır (61).

TMZ'nin koruyucu etkileri şu faktörlere bağlanabilir:

1) Serbest oksijen radikalleri üretimini inhibe edilmesi ve bunun sonucunda membran lipidlerinin peroksidasyonlarının azalmasının sağlanması (62).
2) İnorganik fosfat ve fosfo kreatinin salınımının azaltılması ile ATP tasarrufu sağlanması (63)
3) Lipid peroksidasyonunun bloke edilmesi ve tercihli olarak eksojen glukozun kullanılması (64).
3) Hücre içi asidozun sınırlandırılması (65).

4) Mitokondri fonksiyonunun korunduğu (65); ayrıca TMZ'nin hipoksi oluşturulmuş izole kalp hücrelerinde fizyolojik aktiviteyi koruduğu (66), muhtemelen iyon akışını değiştirerek hücre içi PH'sını düzenlediği ileri sürülmüştür. TMZ'nin, hücrelerin içinde aşırı Na ve Ca birikimini inhibe ederek ve K kaçışını engelleyerek intrasellüler ödemi önlediği bildirilmiştir (67).
5) İskemi sırasında TMZ, intrasellüler ATP düzeylerinin azalmasına ve hücre dışına K kaçışına neden olan serbest oksijen radikallerinin serbest kalmasını önlediği bildirilmiştir (67).

6) TMZ ayrıca yağ asitlerinin stoplazmada birikmesini de önler. Bu aktivite TMZ'ye belirgin bir anti-iskemik etkinlik kazandırır. Çünkü, iskemi sırasında laktat birikimi, karbonhidrat ve yağ asidi oksidasyonu belirgin olarak artar. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artışı kardiyak fonksiyonları deprese etmekte, iskeminin etkisini artırmakta, aritmiye yatkınlık oluşturmaktadır (68). TMZ mitokondrideki beta oksidasyonun dördüncü basamağındaki tiolaz enzimini inhibe ederek enerji substrat kullanımını glikoz oksidasyonuna doğru kaydırır. Ayrıca yağ asidi oksidasyonu sırasında inaktive olan pirüvat dehidrogenaz enziminin tekrar aktif hale gelmesini sağlar (64).

Etkilerini değerlendirmek üzere yapılan pek çok çalışmada herhangi bir yan etki oluşturmadan anti-iskemik etki göstermesi tedavide bir üstünlük olarak ele alınmıştır. TRİMPOL-1 çalışmasında; diyabetik hastalarda uygulanan alt grubunda, geleneksel anti-anginal ilaçlara TMZ eklenmesiyle, egzersiz süresinde %15 ve ST segment çökmesine kadar geçen sürede %19 oranında iyileşme sağlanmıştır (69). Lopaschuk ve arkadaşları (70) TMZ'nin iskemi ve reperfüzyon durumunda kalbin iş gücünü yeniden kazanmasını %33 oranında artırdığı ve kardiyak etkinlikte %24 oranında bir artış sağlandığını göstermişlerdir.
TMZ-propranolol kombinasyonu, isordil-propranolol kombinasyonuna göre hastalarda haftalık atak sayısının ve nitrogliserin kullanımının azaldığı, egzersiz testi sırasında 1mm'lik ST segment çökme zamanının diğer gruba göre belirgin olarak düzeldiği gözlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Haziran 2009 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine ST segment elevasyonu olmayan Mİ veya yüksek riskli kararsız angina tanılarıyla basvuran ve selektif koroner anjiyografik tetkik neticesinde anlamlı koroner arter lezyonu olan ve perkütan revaskülarizasyon uygulanan 45 hasta alınarak gerçekleştirildi. İstirahat sırasında uzamış göğüs ağrısı olan (>20 dakika), EKG'de persistan ST yüksekliği olmayan ve Tn I ve CK-MB yüksekliği bulunan olgular ST yükselmesiz Mİ olarak değerlendirildi. Tn I yüksekliğine CK-MB yüksekliği eşlik etmeyen hastalar da yüksek riskli kararsız angina olarak değerlendirildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. İleri derecede sol kalp yetersizliği
2. Kronik böbrek yetersizliği
3. Kronik kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile birlikte olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı
4. Akut pulmoner emboli
5. Gebelik veya gebelik şüphesi
6. Ciddi kalp kapak hastalığı
7. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalar çalışmaya alınmadı.
8. ST elevasyonlu Mİ

Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girisim

Dıslama kriterlerine göre hasta seçimi yapıldıktan sonra koroner anjiyografi, Judkins metodu kullanılarak, Siemens marka sineanjiografik görüntüleme yöntemi bulunan anjiyografi cihazı ile yapıldı. Koroner arterlerdeki daralma oranları deneyimli invaziv kardiyologlar tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerinde %70 ve daha fazla darlık bulunan hastalara aynı seansta intrakoroner direkt stent veya PTCA aracılığıyla predilatasyon sonrası intrakoroner stent yerlestirildi.

BNP ölçümleri

BNP'nin laboratuvar incelemesi hastaların klinik özelliklerinden habersiz bir uzman tarafından yapıldı. BNP düzeyi için kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak 15 dk içerisinde tıp fakültesi acil biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Numuneler hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı acil laboratuvarında BNP Triage kiti kullanılarak, Fluorescence Immunoassay ölçüm tekniği ile Biosite (California USA) cihazında çalışıldı.

Çalışmanın Dizaynı

Tüm hastaların anamnezleri alındı, yaşı, cinsiyeti, kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara gibi aterosklerotik risk faktörleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Başvuru esnasındaki fizik muayene bulguları, kardiyak enzim (CK, CK-MB, TnI) ve 12 derivasyonlu elektrokardiyogram bulguları kaydedildi. Çalışma hakkında hastalara bilgi verildi, kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalarda BNP yüksekliği yapabilecek diğer kalp hastalıklarını dışlamak için ekokardiyografi yapıldı.

Koroner angiyografi sonucunda perkütan koroner girişim planlanan hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Hastalardan EDTA'lı tüpe 2 cc kan örneği alınarak BNP çalışılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi.

1. grup olarak alınan 22 hastaya PTCA işleminden önce 60 mg trimetazidine yüklemesi yapıldı. İşlemden sonra 6 ay süresince konvansiyonel tedaviye ilave olarak günde 60 mg (3×20mg) trimetazidine verildi.

2. grup olarak alınan 23 hastaya PTCA yapıldı ve yalnızca konvansiyonel tedavi ile takip edildi.

Tüm hastalar işlem sonrası 1. günde ve 30. günde tekrar sorgulandı, fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi ve kan örnekleri alınarak biyokimya labaratuvarına gönderildi. Örnekler bekletilmeden hemen BNP değerleri ölçülerek kayıt edildi ve diğer rutin tetkikleri incelendi. Hastalar 6. ayda telefon ile arandı. Altı aylık bu süre içerisinde ölüm, miyokard infarktüsü ve angina olup olmadığı sorgulandı.

İstatistiksel Analiz

Hastaların verileri daha önce hazırlanan çalısma formlarına kaydedildi. Daha sonra bu formlardaki veriler "SPSS versiyon 18" programına aktarılarak istatistiksel analizler yapıldı. Verilerin aritmetik ortalamarı, ± standart sapmaları hesaplandı. Sürekli değişkenler arasındaki fark aynı grup içindeki ardışık ölçümlerde "student t testi" kullanılarak, gruplar arası karşılaştırmalarda "paired-samples t testi" kullanılarak yapıldı. Süreksiz değişkenler arasındaki fark "Ki Kare testi" kullanılarak gerçekleştirildi. $P< 0,05$ olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalısma kapsamına 10'u kadın (%22,2) , 35'i erkek (%77,8) toplam 45 hasta alındı. Çalışmaya alınan I. gruba konvansiyonel tedaviye ilave olarak trimetazidine tedavisi verilerek takip edildi. II. grup yalnızca konvansiyonel tedavi ile takip edildi. Trimetazidine alan grubun yaş ortalaması 57,2 ±10, almayan grubun yaş ortalaması 58,9±10 idi. İki grubun yaş ortalaması benzerdi (p=0.58). Hastaların başlangıç klinik özellikleri tablo 3 'de verilmiştir.

Koroner anjiyografi yapılan 45 hastanın anjiyografik değerlendirilmesi sonucunda 20 hastada(% 44,4) sol ön inen arter (LAD), 9 hastada (% 20) sirkumfleks arter (CX) (%20), 8 hastada (%17,8) sağ koroner arter (RCA), 8 hastada (17,8) LAD ve RCA lezyonu saptandı. Tedavi alan ve almayan hastalardaki lezyon dağılımları benzerdi.

Kalp hızı: 45 hastanın işlem öncesi ortalama kalp hızı 78,03±6,25 atım/dak. idi. İşlem sonrası 1.günde bakılan kalp hızı anlamlı bir değişiklik göstermezken (77,26±5,68), 30. günde tedavi alan grupta kalp hızı 74,23±6,59 atım/dk' ya, tedavi almayan grupta kalp hızı 75,02±7,03'e gerileyerek anlamlı olarak azaldığı görüldü (p<0.001). İki grup arasındaki kalp hızı düşüşü benzerdi.

Sistolik ve Diyastolik kan basıncı: Hastaların islem öncesi ortalama sistolik kan basıncı 120,6±10,87mmHg idi. Her iki grupta da işlem sonrası 1.gün ve 30.gün bakılan ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla; p=0.241, p=0.264**)**.

Tablo 3: Hastaların Başlangıç Klinik Özellikleri.

Parametreler	**Tedavi alan n=22**	**Tedavi almayan n=23**	**P değeri**
Yaş , yıl	57,2 ±10	58,9 ±10	0,58
Erkek	20 (%91)	15 (%65,2)	0,71
Kadın	2 (%9)	8 (%34.8)	
Risk faktörleri			
Diabetes Mellitus	0 (%0)	2 (%8,6)	0,48
Hipertansiyon	3 (%13,6)	5 (%21,7)	0,28
Hiperlipidemi	7 (%31)	6 (%26)	0,32
Sigara	10 (%45)	13 (%56,5)	0,45
Aile öyküsü	5 (%22,7)	4 (%17,3)	0,35
İlaç kullanımı			
ASA	22 (%100)	23 (%100)	0,43
Clopidogrel	22 (%100)	23 (%100)	0,43
Beta bloker	21 (%95,4)	23 (%100)	0,38
Statin	22 (%100)	23 (%100)	0,43
ACE inh	18 (%81,8)	17 (%73,9)	0,29

ASA: Asetilsalisilik asit, ACE İnh: Angiotensin konverting enzim inhibitörleri.

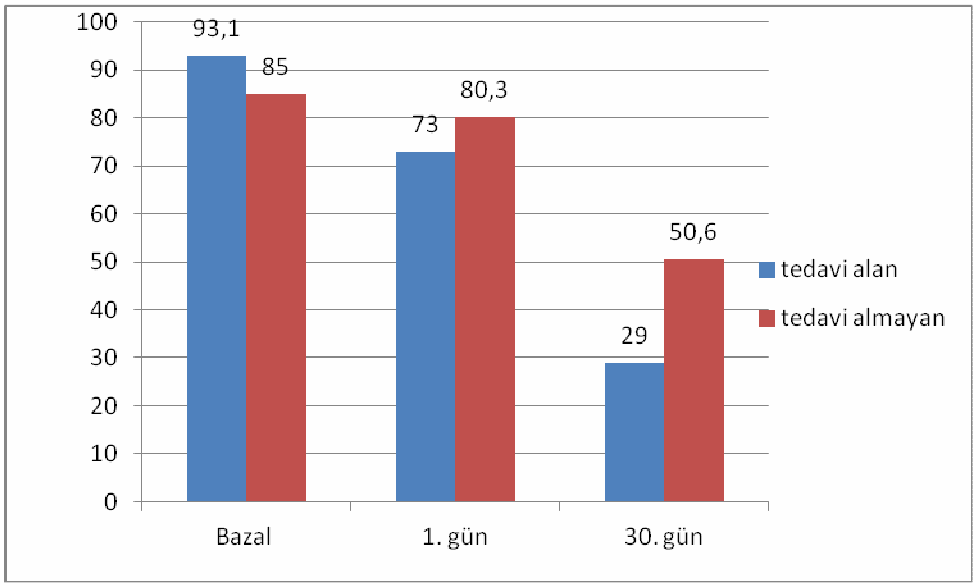
Çalışmaya alınan tüm hastaların PTCA'dan hemen önce, 1. gün ve 30. günde BNP düzeyleri ölçüldü. Trimetazidine alan grubun (I.grup) işlem öncesi ve işlemden sonra 1. gündeki BNP değerleri sırası ile 93,1±44 pg/mL, 73,0±16 pg/mL bulundu. Trimetazidine almayan grubun (II. grup) BNP değerleri ise sırası ile 85,0±37 pg/mL, 80,3±43 pg/mL bulundu. İki grubun bazal BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0, 73). Bazal değerlere göre, 1. günde BNP düzeyinin azaldığı ve TMZ tedavisi alan gruptaki BNP azalmasının daha fazla olduğu görüldü, bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (sırasıyla; p<0,001, p=0,47).

Her iki grupta da bazale göre anlamlı BNP düşüşü gözlendi (sırasıyla; p<0,001, p<0,001). Ancak I. grubun 30. günde ölçülen BNP değeri (29,0±8 pg/mL), II. grubun 30. günde ölçülen BNP değerine (50,6±33 pg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p< 0,001) tablo 4 ve grafik 1.

Tablo 4: Trimetazidine Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Bazal, 1. Gün ve 30. Günde Ölçülen BNP Değerlerinin Değişimi.

BNP (pg/mL)	**Grup I n:22**	**Grup II n:23**	**P değeri**
Bazal	93,1±44	85,0±37	**p=0,73**
1.gün	73,0±16	80,3±43	**p=0,48**
30. gün	29,0±8	50,6±33	**p<0.001**

Grup I: Trimetazidine tedavisi alan hastalar, Grup II: Trimetazidine tedavisi almayan hastalar. BNP:Brain natriüretik peptit.



Grafik 1: Trimetazidine Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Bazal, 1. Gün ve 30. Günde Ölçülen BNP Değerlerinin Değişimi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların bazal, girişim sonrası 1. günde ve 30. günde şikayetleri sorgulandı, ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak kayıt edildi. Takip edilen bütün hastalar 6. ayın sonunda da telefon ile aranarak ölüm, miyokard infarktüsü ve angina açısından sorgulandı. Bir aylık takip süresince tedavi almayan grupta bir hastaya miyokard infarktüsü tanısı ile koroner angiyografi yapıldı ve stent içi PTCA yapıldı. İki hastada da angina gelişti ve medikal tedavileri arttırıldı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. 6. ayın sonunda yapılan değerlendirmede iki grup arasında miyokard infarktüsü ve ölüm açısından fark yok iken angina, tedavi alan 22 hastanın 3'ünde, tedavi almayan 23 hastanın 10'unda gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.026) tablo 5.

Tablo 5: Altı Aylık Takipte Angina, Ölüm ve Mİ görülme sıklığı.

Klinik sonlanımlar	**Grup I n=22**	**Grup II n=23**	**P değeri**
Angina	3	10	p=0,026
Ölüm	yok	yok	AD
MI	yok	1	AD

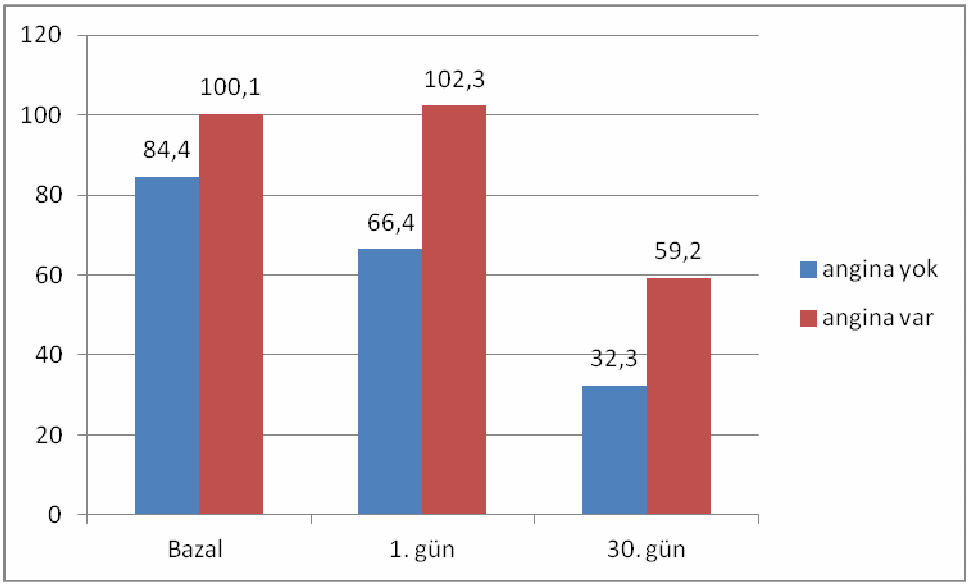
Grup I: Trimetazidine tedavisi alan hastalar, Grup II: Trimetazidine tedavisi almayan hastalar. Mİ: Miyokard infarktüsü. AD: Anlamlı değil.

Altı aylık takip sonucunda angina gelişen tüm hastaların (toplam 13 hasta) alt grup analizi yapıldığında, anginası olan grupta bazalde ölçülen BNP düzeyleri, anginası bulunmayan grubun BNP düzeylerine göre yüksek olarak tesbit edilmekle birlikte, aralarında istatistiksel bakımdan anlamlı fark olmadığı gözlendi (p=0, 060). Bununla birlikte işlem sonrası 1. ve 30. günlerde yapılan ölçümlerde BNP düzeylerinin angina gözlenen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği tesbit edildi. Anginası olan grupta tesbit edilen bu anlamlı yükseklik 30. günde çok daha belirgindi (sırasıyla, p=0,003, p <0, 001) tablo 6 ve grafik 2.

Tablo 6: Angina Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastalardaki BNP Değerleri.

BNP düzeylerinin ölçüm zamanı	**Angina yok** %71,2	**Angina var** %28,8	**P değeri**
Bazal BNP (pg/mL)	84,4	100,1	p=0,060
1.gün BNP (pg/mL)	66,4	102,3	p=0,003
30. gün BNP (pg/mL)	32,3	59,2	p<0,001

BNP: Brain natriuretik peptit



Grafik 2: Angina Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastalardaki BNP Değerleri.

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki hızlı gelişmelere rağmen akut koroner sendromlar dünyada hala en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ciddi morbidite ve mortalite sonuçları ile yaygın bir hastalık olan akut koroner sendromlarda koroner yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaştırılması, trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimlerle sağlanan reperfüzyon uygulamaları mortalitede azalma sağlamıştır. Bunun yanında değişik farmakolojik ajanlarla yapılan medikal tedavi de yaşam sürelerini önemli derecede uzatmıştır.

Literatürde TMZ tedavisinin revaskülarizasyon işlemi üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak revaskülarizasyon sonrası TMZ tedavisine devam edilmesinin kardiyak fonksiyonlar ve birtakım prognoz göstergeleri üzerine etkisini ve bunun klinik sonuçları nasıl etkileyeceğini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Çalışmamızda akut koroner sendrom tanısı ile perkütan koroner girişim yapılan hastalarda konvansiyonel tedaviye ilave olarak trimetazidine kullanımının, standart revaskülarizasyon sonrası BNP düzeyleri ve klinik sonlanımlar (miyokard infarktüsü, ölüm ve angina) ile ilişkisi araştırıldı.

Miyokardiyal iskemiye yönelik tedavilerin çoğu, oksijen sunumunu arttırarak (kalsiyum antagonistleri, nitratlar), oksijen ihtiyacını azaltarak (beta-blokerler) ya da her iki yolla miyokardiyal oksijen kaynağı üzerine etki gösterir. Bununla birlikte, hemodinamik olarak etkili ajanlarla uygulanan yoğun tedaviye rağmen birçok iskemi hastasının semptomlardan tamamen kurtulmamakta ve gelecekte istenmeyen olaylar meydana gelmesi riski altında kalmaktadır. Bu nedenle sürekli yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

Trimetazidine selektif olarak yağ asidi beta oksidasyon enzimi 3-keto-açil-CoA dehidrogenaz enzimini inhibe etmektedir. Bu inhibisyon sonucunda enerji üretimini yağ oksidasyonundan daha verimli bir yol olan glukoz oksidasyonuna kaydırmaktadır (71). Beta-oksidasyondan daha az oksijen gerektiren glukoz oksidasyonuna bir kayma olması hipoperfüze miyokard için faydalıdır çünkü yağ asitleri yerine glukoz enerji substratı olduğunda tüketilen oksijen molü başına gerçekleşen ATP üretimi yaklaşık % 12 daha yüksektir.

Ayrıca, TMZ yağ asidi oksidasyonunu azaltarak ve bunun sonucunda glukoz yolağını reaktive ederek aşırı kalsiyum yüklemesini ve hücre asidozunu önlemekte ve dolayısı ile hücre homeostazını korumaktadır. TMZ direkt olarak miyokardiyal hücreler üzerinde etki göstererek kardiyak enerji metabolizmasını optimize eden ve bu yolla miyokardiyal iskeminin metabolik sonuçlarının tedavisini sağlayan anti-anginal ajandır.

Trimetazidine iskemi ve iskemi sonrası oluşan reperfüzyon hasarını azaltarak miyokardın kontraktil fonksiyonlarını korumaktadır (72). Fragasso ve ark. (73) konvansiyonel tedaviye ilave edilen TMZ tedavisinin etiyolojisinden yani iskemik ya da non iskemik olmasından bağımsız olarak kalp yetersizliğine sahip hastalarda NHYA fonksiyonel sınıfı, egzersiz toleransı, yaşam kalitesi ve sol ventrikül fonksiyonlarına olan etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya 55 hasta alınmış. 27 hastaya konvansiyonel tedavi, 28 hastaya konvansiyonel tedaviye ilave olarak günlük 3×20 mg TMZ verilmiş. Hastalar ortalama olarak 13 ay takip edilmiş. TMZ alan grupta NHYA fonksiyonel sınıfı, konvansiyonel tedavi alan gruba göre önemli derecede düzelmiştir. TMZ tedavisi alan grupta sistol sonu volümü azalmış ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı derecede artmıştır. Konvansiyonel tedavi alan grupta ise sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik volümü artmış, LV ejeksiyon fraksiyonunun önemli miktarda azaldığı görülmüştür.

Reperfüzyon prosedürleri uygulanan hastalarda TMZ tedavisinin işlemden önce uygulanmasının miyokardı iskemi-reperfüzyon hasarından koruduğu gösterilmiştir. Reperfüzyon işleminin kendisi miyokarda hasar verebilmekte ve bu nedenle miyokardiyal reperfüzyonun faydalı etkilerini azaltabilmektedir. TMZ'nin reperfüzyon hasarı üzerindeki etkisi daha önceden araştırılmıştır.

Bonello ve ark. (6) perkütan translüminal koroner anjiyoplasti öncesinde TMZ'nin akut yükleme dozuyla (60 mg) ön tedavi uygulanmasının etkilerini araştırmıştır. Çalışmaya 266 hasta alınmış, 136 hastaya girişimden önce 60 mg TMZ verilmiş, 130 hasta da kontrol grubu olarak alınmış. Girişimden sonra 6, 12, 18 ve 24. saatte bakılan troponin T değerlerinin TMZ alan grupta daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Labrou ve ark. (7) hastalara PKG'den önce ve sonra TMZ uygulanmasının PKG kaynaklı miyokardiyal hasarı en aza indirdiğini ve prosedürden 1 ve 3 ay sonraki sol ventrikül bölgesel ve global duvar hareketlerinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) iyileşme sağladığını ortaya koymuşlardır.

Revaskülarizasyon uygulanan hastalarda müdahale sırasında ya da müdahale sonrasında uygulanan TMZ'nin anti-iskemik etki gösterdiği gözlemlenmiştir. TRİMPOL II (TRİMetazidine in POLand) çalışmasının alt grup analizinde Ruzzylo ve ark. (74) revaskülarizasyon hikayesine sahip olan ve metoprololle tedavi olmalarına karşın semptomatik olan 94 hasta tespit etmişlerdir. Plaseboyla karşılaştırıldığında TMZ ile gerçekleştirilen 12 haftalık tedavi, haftada meydana gelen angina atağı sayısında ve haftalık nitrat tüketiminde anlamlı ölçüde azalma sağlamıştır. Bizim çalışmamızda da gözlemlediğimiz en önemli bulgulardan biri TMZ alan grupta angina atağı sayısında belirgin bir azalma olmasıydı. Ayrıca takip süresi arttıkça gruplar arasındaki angina sıklığı farkı daha da artmaktaydı.

Günümüzde iskemik hasarı saptamak ve prognozu belirlemek için biyokimyasal belirteçlere sıklıkla başvurulmaktadır. BNP ve NT-pro BNP ventriküler miyokard tarafından gerilmeye yanıt olarak salgılanırlar ve miyokard duvar stresini yansıtmaktadırlar. BNP birincil olarak ventriküllerden sentezlenip salınmakta fakat patolojik durumlarda kalbin tüm boşluklarından sentez ve salınımı gerçekleşmektedir

(75). BNP ventriküllerden pre-pro BNP olarak sentezlenip pro-BNP'ye, sonrasında ise biyolojik aktif olan BNP ve biyolojik açıdan inaktif olan N terminal-proBNP'ye dönüşür (76).

Göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda hem BNP, hem de NT-proBNP düzeyleri ölçülmüş ve unstabil anginalı hastalarda atipik angina ve stabil anginalı gruptan daha yüksek bulunmuştur, ancak bu konsantrasyonlar kalp yetersizliği için kabul edilen konvansiyonel sınır değerlerinin altındadır (45,77). Akut koroner sendromlardaki BNP artışının miyokard nekrozundan çok, iskemiye bağlı olduğu gösterilmiştir (47). Yapılan çalışmalarda BNP ve NT-proBNP'nin tanı değerleri benzer bulunmuştur (78).

AKS'de natriüretik peptidlerin kullanımının çoğu tanıdan ziyade, kalp yetersizliğinde de olduğu gibi prognozu belirlemek içindir ve çok sayıda klinik çalışmada BNP'nin AKS'da önemli bir prognostik değer taşıdığı anlaşılmıştır (8,9,74). Omland ve ark. (79)'nın yapmış olduğu bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda ilk 3 günde bakılan BNP seviyesi yüksekliğinin, uzun dönem mortaliteyi göstermede bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır.

Fragasso ve ark. (73)'nın daha önce bahsedilen çalışmasında kalp yetersizliği olan hastalarda plazma BNP seviyelerine de bakılmış ve TMZ grubunda anlamlı ölçüde azalma olduğunu, geleneksel tedavi grubunda ise değişmediğini tesbit etmişlerdir.

Di Napoli ve ark. (80) iskemik kardiyomyopatiye sahip 25 hastaya konvansiyonel tedaviye ilave olarak TMZ, 25 hastaya da konvansiyonel tedavi verip 6 ay takip etmişlerdir. Bu hastalar hastaneye kabulde, 1. ve 6. ayda ekokardiyografi ve 6 dakikalık yürüme testi ile değerlendirmiş ve kan örnekleri alınarak BNP ve Troponin T düzeylerini ölçmüşlerdir. 6. ayda NHYA fonksiyonel sınıfında gruplar arasında önemli fark olmadığını ancak, TMZ alan grupta egzersiz toleransında önemli derecede artış olduğu görmüşlerdir. Hastaneye kabulde, 1. ve 6. aydaki sol ventrikül EF'sinde anlamlı fark gözlenmemiş. TMZ alan grupta 6. ayda BNP düzeyinin anlamlı derecede azaldığı,

kontrol grubunda ise BNP'nin arttığı gözlemlenmiş. Troponin T'de TMZ alan grupta anlamlı azalma izlenirken, kontrol grubunda değişmemiştir.

OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 16 Study) çalışmasında STEMI'da BNP düzeyi ile orantılı olarak mortalitenin de arttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada unstabil angina pektoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü dahil tüm AKS'lerde 30 günlük ve 10 aylık ölüm riski, kalp yetersizliği gelişimi ve reinfarktüs oranı bazal BNP değeri 80 pg/ml'nin üzerinde olanlarda daha fazla bulunmuştur (46). Bizim çalışmamızda da klinik sonlanımlar açısından önceki çalışmalara benzer sonuçlar gözlendi. Alt grup analizinde angina gözlenen grupta bazal BNP değerlerinin daha yüksek olduğu izlendi.

Yapılan bir çalışmada da kalp yetersizliği olmayan daha önceden MI geçirmemiş stabil angina pektoris ve akut koroner sendromlu hastalar karşılaştırılmış ve akut koroner sendrom grubunda BNP seviyesi stabil angina pektoris grubuna göre daha yüksek saptanmış, aynı zamanda 3 damar hastalığı olanların 1 veya 2 damar hastalığı olanlara göre yine BNP seviyesi daha yüksek saptanıp akut koroner sendromlu hastalarda BNP seviyesi yüksekliğinin çok damar hastalığı olasılığını artırdığı gösterilmiştir (81).

Şimdiye kadar yayınlanmış en büyük klinik veri GUSTO-IV ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV- Acute Coronary Syndrome) çalışması ile elde edilmiştir. AKS'li hastalarda plazma NT-proBNP düzeyleri ile mortalite arasında yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı, diyabet, renal yetersizlik, miyokard infarktüsü hikayesi, kalp yetersizliği, kalp hızı, devam eden miyokard hasarı, iskeminin başlangıcıdan itibaren geçen süreden bağımsız olarak korelesyon tespit edilmiştir (48). Artmış NT-proBNP düzeyleri artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. NT-proBNP ile kreatin klirensinin kombinasyonu mortaliteyi göstermede en iyi belirteçler olduğu görülmüş. Her iki marker en üst sınırda olduğunda (NT-proBNP>1869 ng/L ve kreatin klirensi ≤ 51 ml/dk) bir yıllık mortalite %25.7, her iki marker en alt sınırda olduğunda (NT-proBNP<237 ng/L ve kreatin klirensi > 84 ml/dk) mortalitenin % 0.3 olduğu görülmüş. Başvuru anındaki plazma NT-proBNP düzeyi ve

LV ejeksiyon fraksiyonu kombinasyonu sinerjistik bir şekilde uzun dönem sonlanımlar için belirleyici görülmüştür (82).

TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18) çalışmasının yakın zamandaki bir analizinde Morrow ve arkadaşları erken invaziv ve erken konservatif tedavi yaklaşımına randomize edilen unstabil angina ve NSTEMI bulunan 1676 hastada plazma BNP düzeylerini ölçmüşler ve bazal BNP düzeyi 80 pg/ml'nin üzerinde olan hastaların 7 günden 6 aya kadar daha yüksek mortalite oranına sahip olduklarını tesbit etmişlerdir (83). Pozitif biyomarkerler ne kadar yüksek ise kısa ve uzun dönem riskin de o kadar yüksek olduğu görülmüştür (84). Plazma BNP düzeyleri infarktüs sonrası mortalite ve morbiditeyi saptamada kardiyak troponinlere ilave yarar sağlamıştır.

PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) çalışmasının alt grup analizinde Heeschen ve ark. (85) ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüslü 1791 hastada hastaneye kabulde, 48. ve 72. saatte N-terminal pro-BNP, troponin T, C-reaktif protein düzeyi ölçmüşler. 30 günlük miyokard infarktüsü ve ölüm oranlarını kaydetmişler. 72. saatte N-terminal pro-BNP düzeyi yüksek olanlarda 30 günlük miyokard infarktüsü ve ölüm oranlarının önemli derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Relatif olarak düşük NT-proBNP düzeyleri NSTEMI'da 30 günlük takipte anlamlı derecede daha iyi sonlanımlar göstermiştir. FRISC II (Fragmin and Fast Revaskülarizasyon During Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasının alt grup analizinde de 6 aya kadar BNP değeri yüksek seyreden hastalarda 2 yıllık mortalite oranının arttığı gösterilmiş (86). Dolayısıyla BNP ve NT-proBNP düzeylerinin düşürülmesine yönelik tedavi ve girişimlerin ek fayda sağlayacağı düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda da 6 aylık takipte angina izlenen hastalar incelendiğinde, bu hastaların angina gözlenmeyen gruba göre bazalde ve 30. günde ölçülen BNP değerlerinin daha yüksek olduğu gözlendi ($p=0,026$).

Yıldırır ve ark. (87) stabil koroner hastalığı olan 95 hastadan perkütan koroner girişimden 1 saat önce ve 24 saat sonra BNP düzeyi ölçmüş ve bu hastaları 12 ay süre ile takip edilmişlerdir. Kardiyak ölüm, miyokard infarktüsü, angina ve tekrar revaskülarizasyonu içeren major kardiyak olaylar açısından incelenmişlerdir. Bu hastaların 22 tanesinde major kardiyak olay gelişmiş. Major kardiyak olay gelişen hastalar incelendiğinde bu hastaların 24. saat BNP değerlerinin anlamlı oranda daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda perkütan koroner girişimin öncesinde başlanan ve 1 ay süre ile devam edilen TMZ tedavisinin miyokardiyal stres göstergesi olan BNP düzeylerinde anlamlı derecede azalma sağladığını gözlemledik. Ayrıca 30. günde BNP düzeyleri düşük olan hastalarda 6 aylık takipte daha az sıklıkla angina atağı gözlendi. Perkütan koroner girişimin hemen öncesinde başlanan TMZ tedavisiyle, 1. ve 30. günde BNP düzeylerinde TMZ tedavisi almayan gruba göre anlamlı azalma sağlanması, ayrıca 6 aylık takip sonucunda angina sıklığı bakımından da önemli fark saptanması, TMZ'nin revaskülarizasyonla miyokardın kanlandırılmasından bağımsız olarak önemli derecede ek yarar sağladığını ve klinik sonlanımlar bakımından da önemli katkısı olduğunu göstermektedir. Bu konu ile ilgili hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar yapılması bize daha çok bilgi sunacaktır.

SONUÇ

1. Akut koroner sendromlarda plazma BNP düzeyi artmaktadır.
2. BNP düzeylerini düşük tutmayı hedefleyen tedaviler, kardiyovasküler semptomlarda azalma sağlayabilmektedir.
3. Kardiyovasküler mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmaya yönelik tedavi girişimleri olan revaskülarizasyon işlemleri, yoğun antiplatelet- antitrombotik tedaviler, beta bloker ve ACE inhibitörlerinin kullanılmasına kardiyoprotektif ve anti-anginal etkili trimetazidine eklenmesinin klinik kardivasküler sonlanımlarda önemli azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın prognoz göstergelerinden biri olan BNP düzeylerindeki azalmayla korele olduğu gösterilmiştir.
4. Akut koroner sendromlarda prognoz belirleme açısından rutin olarak BNP düzeyinin ölçülmesi ve takipte kullanılması ek yarar sağlayacaktır. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar yapılması bize konu ile ilgili daha çok bilgi sunacaktır.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: American Heart Association; 1999.

2. Pope JH, Autderhiede TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N. Eng j Med 2000; 342: 1163-70.

3. Rosano GM, Vitale C, Fragasso G. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease.Am J Cardiol. 2006 4; 98 :14-18.

4. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, Patrizi R, Pelliccia F, Gebara O, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease.Int J Cardiol. 2007; 120: 79-84.

5. Stanley WC. Partial inhibition of cardiacfatty acid oxidation fort he treatment of chronic stable angina. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11: 615-29.

6. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, Com O, Pierre SV, Levy S, Paganelli F. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention.Heart. 2007; 93: 703-7.

7. Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, Fragakis N, Katsaris G, Louridas G. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention.Am J Cardiovasc Drugs. 2007; 7: 143-50.

8. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assesment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. J Am Cardiol 2003; 42: 1917-20.

9. Jernberg T, Strridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptid on admission for early risk stratification of patiens with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 437-45.

10. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 65-71.

11. Müderrisoğlu H, Yıldırır A. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi*. Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001; 4: 12-5.

12. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. Circulation 1996; 94: 2013-20.

13. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet.* 1997; 350: 829-33.

14. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. Br Heart J. 1990; 63:335-8.

15. Hamm CW, Oral D. New serum markers for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1994; 331: 607-8.

16. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?. Circulation. 1993; 88: 750-63.

17. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acut Coronary Syndromes 2nd. New York. Marcel Dekker 2001: 329-72.

18. Braunwald E. ST Elevation Myocardial Infarction. In: Braunwald E (ed). Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders Company 2008: 1207-300.

19. Topol EJ, Califf RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thompson PD. Akut miyokard infarktüsü Textbook Of Cardiovascular Medicine. Çeviri: Kozan Ö. Topol Kardiyovasküler Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 1-28.

20. Ertaş FS, Oral D. Akut miyokard infarktüsü. Kardiyoloji. Ed.Candan İ., Oral D. Antıp AŞ. Ankara. 2002: 690-713.

21. Alhadi HA, Fox KAA. Do We Need Additional Markers of Myocyte Necrosis: The Potantial Value of Heart Fatty-Acid Binding Protein, QJ Med. 2004; 97: 187-98.

22. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Circulation 1998; 97: 1195-206.

23. Braunwald E. Jones RH, Mark DB et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1998; 97: 1195-206.

24. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH et al. The EKG predicts one year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry EKG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-40.

25. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risc of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study group. Circulation 1996; 93: 1615-7.

26. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation 1997; 96: 4204-10.

27. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol. 1996; 144: 537-47.

28. Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriüretic peptides in asseement of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory İnvestigation.* 1999; 59: 132-42.

29. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998; 135: 914-23.

30. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. JAMA 1998; 280: 1983-4.

31. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. J Med Assoc Thai 2003; 86: 46-51.

32. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. Lancet 1997; 351:3-4.

33. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology 1992; 130:229-39.

34. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearence receptors and endopeptidase. Equal role in natriuretic peptide metobolism in conscious sheep. Am J Physiol 1996; 271: 373-80.

35. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral Endopeptidase. Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. Pharmacol Rev 1993; 45: 87-146.

36. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 1134-9.

37. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. Hypertension 1995; 25: 227-34.

38. Itıh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1990; 86: 1690-7.
39. Maisel AS . B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. Rev Cardiovasc Med 2001; 2: 13-8.
40. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Lancet 1994; 343: 440-4.
41. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 379-85.
42. Isnard R, Pousset F, Trochu J, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2000; 86: 417-21.
43. Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi Anadolu Kardiyol Derg. 2005; 5: 305-11.
44. Cheng BS, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patient admitted for decompansated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 386-91.
45. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. Am Heart J. 1996; 132: 101-7.
46. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH Hall C, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
47. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. Nterminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. Circulation 2004; 110: 128-34
48. James SK, Lindhal B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal-pro brain natriuretic peptide and other risk markers for the seperate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coranery artery disease: a Global Utilization of Stategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003; 108: 275-81.

49. Yıldırır A. ST yükselmesiz akut koroner sendromlarda perkütan koroner girişimler. Oto A, Tokgözoğlu L, İlkay E, Aytemir K. Akut koroner sendrom. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2009; 117-26.

50. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Eng J Med 1998; 338:1785-92.

51. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet 2000; 356: 9-16.

52. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, 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.

53. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR,Wheatley DJ, et al. Randomised Interventional Trial of UnstableAngina 3 (RITA 3). Lancet 2003; 360: 743-51.

54. Balbay Y. ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü ilaç tedavisi. Oto A, Tokgözoğlu L, İlkay E, Aytemir K. Akut koroner sendrom. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2009; 99-108.

55. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.

56. SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.

57. Brian P. Griffin, Eric J. Topol. Manual of Cardiovascular Medicine. Çeviri Atalar E. Kardiyovasküler hastalıklar el kitabı. Ankara. Ayrıntı basımevi. Güneş tıp kitabevleri 2010; s: 93.

58. Dr. Enver Duran,''Kardiyovasküler Fizyoloji'', kalp ve damar cerrahisi, Prof. Dr. Enver Duran, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul. 2004; S: 55.

59. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. Ann Thorac Surg, 1999; 68:1898- 904.

60. Chierchia S. L, Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischaemic myocardial dysfunction.Eur Heart J. 1999;Suppl.1(Q24-Q27).
61. Harpey C, Clauser P, Labrid C. Trimetazidine, a cellular anti ischemic agent. Cadiovasc. Drugs Rev. 1989; 6; 292-312.
62. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of Trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. Br .J. Clin.Pharmacol. 1985; 20; 148-51.
63. Lavanchy N. Anti-lschemik effects of trimctazidine: 3/P NM R Spectroscopy in the isolated rat heart. Arch Int Pharmacodyn Ther 1987; 286: 97-110.
64. Mody FV, Singh BN, Mohuiddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW Sumida R et al. Trimetazidine induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluatian by positronemission tomography. Am. J. Cardiol.1998; 82; 42-9.
65. Lagadic-Gossman D, Prigent KLE, Feuvray D. Effects of trimetazidine on Ph regulation in the rat isolated ventricular myocyte. Br. J. Pharmacol. 1996; 117: 831-38.
66. Fantini E, Athias P, Demaison L, Gynberg A. Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat. Funda Clin Pharmacol.1997; 11: 427-39.
67. Maridonneau-Parini I, Garay RP, Braguet P. The effect of lipid peroxidation on transport function in human erythrocytes. Biomed. Biochem. Acta. 1983; 42: 58-62.
68. Jackson G. Clinical benefits of a metabolic approach to the management of coronary patients.Eur Heart J.1999; Suppl 1(Q28-Q31).
69. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, Domzał-Bocheńska M, Szymczak K, Szydłowski Z, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. Cardiovasc Drugs Ther. 1999; 13: 217-22.
70. Mitchealides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrat-propranolol in patients with stable angina.Clin Drug İnvest. 1997; 13: 8-14.
71. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res. 2000; 86: 580-8.

72. Stanley WC. Partial inhibition of cardiacfatty acid oxidation fort he treatment of chronic stable angina. Expert opin, invest. Drugs 2002; 11: 1-15.
73. Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 992-8.
74. Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Grzelak-Szafarnska H, Orszulak W, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1447-54.
75. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 87:464–9.

76. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T, Hosoda S et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. Am J Hypertens. 1991; 4: 909-12.
77. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. Heart. 2000; 84: 421-4.
78. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1921-9.
79. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J et al. N-terminal pro-Btype natriuretic peptide and longterm mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106: 2913-8.
80. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. Am Heart J. 2007; 154: 602-5.
81. Palazzuoli A, Gennari L, Calabria P, Quatrini I, Vecchiato L, De Paola V et al. Relation of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Non–ST-Elevation Coronary Disease and Preserved Systolic Function to Number of Narrowed Coronary Arteries Am J Cardiol 2005; 96: 1705-10.

82. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation. 2003; 107: 2786-92.

83. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1264–7.

84. Sabatina MC, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105: 1760-3.

85. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al. N-Terminal pro–B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004; 110: 3206 –12.

86. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 979–86.

87. Yıldırır A, Acıkel S, Ertan C, Aydınalp A, Ozin B, Müderrisoğlu H. Value of peri-procedural B-type natriuretic peptide levels in predicting cardiac events after elective percutaneous coronary intervention. Acta Cardiol. 2008; 63: 47-52.