

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Hasan GÖK

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN
Bİ-ATRİYAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ahmet BACAKSIZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan Hüseyin TELLİ

KONYA
2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i-ii
KISALTMALAR	iii-v
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-29
2.1. Koroner Arter Hastalığı	3-4
2.1.1. Akut Miyokard İnfarktüsü	3-4
2.1.1.1. Tanım	3-4
2.1.1.2. Patogenez	4
2.1.1.3. Teşhis	5-6
2.1.1.4. Tedavi	7-8
2.1.1.5. Prognoz	8-9
2.2. Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi	9-14
2.2.1. Kardiyak Döngü Fizyolojisi	9-11
2.2.2. Sistolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi	11-12
2.2.2.1. M-mod Ekokardiyografi	11-12
2.2.2.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi	12
2.2.3. Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi	12-14
2.3. Atriyumlar	14-20
2.3.1. Sağ Atriyum	14-15
2.3.2. Sol Atriyum	15-17
2.3.3. Atriyumların Değerlendirilmesi	17-19
2.3.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde Atriyal Fonksiyonlar	19-20
2.4. Natriüretik Peptidler	20-29
2.4.1. Genel Bilgiler	20-22
2.4.2. Natriüretik Peptidlerin Yapısı, Metabolizması ve Biyolojik Fonksiyonu	22-24
2.4.3. Natriüretik Peptidlerin Etkileri	24-28
2.4.3.1. ANP'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri	26
2.4.3.2. ANP'nin böbrekler üzerine etkileri	27
2.4.3.3. ANP'nin düz kaslar üzerine etkileri	27

2.4.3.4. ANP'nin RAAS üzerindeki etkileri	27
2.4.3.5. ANP'nin endokrin sistem üzerine etkileri	27
2.4.3.6. ANP'nin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri	27-28
2.4.4. Natriüretik peptidlerin klinik kullanımı	28
2.4.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Natriüretik Peptidler	28-29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30-41
3.1. Hastalar	30-31
3.2. Ekokardiyografi	31-32
3.3. Koroner Anjiyografi	32-33
3.4. Laboratuvar Tetkikleri	33
3.5. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35-45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	46-57
6. ÖZET	58
7. ABSTRACT	59-60
8. KAYNAKLAR	61-69
9. TEŞEKKÜR	70

KISALTMALAR

ADE Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

AF Atrial Fibrilasyon

AKS Akut Koroner Sendrom

ANP Atrial Natriüretik Peptid

ARB Anjiotensin Reseptör Blokörü

AST Aspartat aminotransferaz

BKİ Beden Kitle İndeksi

BNP B-tipi natriüretik peptid

BT Bilgisayarlı Tomografi

CNP C-tipi natriüretik peptid

CK Creatinine Kinase

CK-MB Creatinine Kinase Myocardial Brand

CW Doppler Devamlı akım Doppler

Cx Sirkümfleks koroner arter

DM Diabetes Mellitus

DNP Dendroapsis natriüretik peptid

DZ Deselerasyon Zamanı

EF Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG Elektrokardiyografi

FS Fraksiyonel Kısalma

GFR Glomeruler Filtrasyon Hızı

HT Hipertansiyon

İSA İnfarkt Sorumlu Arter

İVGZ İzovolumetrik Gevşeme Zamanı

İVKZ İzovolumetrik Kontraksiyon Zamanı

İVS İnterventriküler Septum

KABG-O Koroner Arter By-pass Operasyonu
KAH Koroner Arter Hastalığı
KKY Konjestif Kalp Yetmezliği
KYABP Kalp yağ asidi bağlayıcı protein
LAD Sol anterior inen arter
LBBB Sol dal bloğu
LDH Laktat dehidrogenaz
Mİ Miyokard İnfarktüsü
ML Medio-lateral
MPI Miyokard Performans İndeksi
MRG Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS Merkezi Sinir Sistemi
NPR Natriüretik Peptid Reseptörü
PAB Pulmoner Arter Basıncı
PCWP Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PD Posterior Duvar
PKG Perkütan Koroner Girişim
PTKA Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
PW Doppler Vuru akım Doppleri
RAAS Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
SAKA Sol Ana Koroner Arter
SA Sol Atriyum
SAAPÇ Sol atriyum anterior-posterior çapı
SAAPre Atriyum kontraksiyonu öncesi sol atriyal alan
SAApst Atriyum kontraksiyonu sonrası sol atriyal alan
SAP Stabil Angina Pectoris
SASİÇ Sol atriyum süperior-inferior çap

SAMLC Sol atriyum medial-lateral ap

SAEF Toplam sol atriyal boşalma fraksiyonu

SAVİ Sol Atriyum Volüm İndeksi

SAVpre Atriyum kontraksiyonu öncesi sol atriyal hacim

SAVpost Atriyum kontraksiyonu sonrası sol atriyal hacim

SğA Sağ Atriyum

SğApre Atriyum kontraksiyonu öncesi sağ atriyal alan

SğApost Atriyum kontraksiyonu sonrası sağ atriyal alan

SğASİÇ Sağ atriyum süperior-inferior apı

SğAMLC Sağ atriyum medial-lateral ap

SğAVİ Sağ Atriyum Volüm İndeksi

SğAVpre Atriyum kontraksiyonu öncesi sağ atriyal hacim

SğAVpost Atriyum kontraksiyonu sonrası sağ atriyal hacim

Sİ Süpero-inferior

STYMI ST segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

SV Sol Ventrikül

SVDHİ Sol Ventrikül Duvar Hareket İndeksi

SVDSÇ Sol Ventrikül Diyastol Sonu apı

SVSSÇ Sol Ventrikül Sistol Sonu apı

TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması

TİA Geçici İskemik Atak

UAP Unstable Angina Pectoris

VCS Vena Cava Superior

VCİ Vena Cava Inferior

VYA Vücut Yüzey Alanı

TABLO DİZİNİ

Tablo Numarası:

Sayfa Numarası:

Tablo 1. Akut Mİ teşhisinde kullanılan biyokimyasal belirteçler	6
Tablo 2. Akut Mİ'nde 30 günlük mortalitenin zamana göre dağılımı	9
Tablo 3. Killip sınıflaması	9
Tablo 4. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular	13
Tablo 5. Natriüretik Peptid Ailesi	21
Tablo 6. Natriüretik Peptid Salınımı ile ilişkili Faktörler	23
Tablo 7. Hastaların genel demografik özellikleri	35
Tablo 8. Hastaların laboratuvar değerleri	36
Tablo 9. Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri	37
Tablo 10. Hastaların Konvansiyonel Ekokardiyografik Ölçümleri	39
Tablo 11. Hastaların Ekokardiyografik Diyastolik Fonksiyon Parametreleri	40
Tablo 12. Hastaların Atriyal Ekokardiyografik Ölçümleri	41
Tablo 13. Hastaların demografik özelliklerine göre ANP düzeyleri	42
Tablo 14. Hastaların NT-proANP seviyelerini etkileyen klinik parametreler	42
Tablo 15. Hastaların NT-proANP seviyelerini etkileyen konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri	43
Tablo 16. Hastaların NT-proANP seviyelerini etkileyen atriyal parametreler	43
Tablo 17. Hastaların NT-proANP seviyeleri ile bağımsız ilişkili parametreler	44
Tablo 18. SAVİ ve SğAVİ ile diğer ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi	45

ŞEKİL DİZİNİ

Sekil numarası:

Sayfa numarası:

Şekil 1. Kalp döngüsü	11
Şekil 2. Natriüretik peptidlerin yapısı	22
Şekil 3. Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkileri	25
Şekil 4. ANP ve BNP'nin biyolojik etkileri	26
Şekil 5. Mİ tipi ve infarkt sorumlu arterin (İSA) dağılımı	38
Şekil 6. Hastalara uygulanan revaskülarizasyon yöntemlerinin dağılımı	38
Şekil 7. Hastaların Diyastolik Fonksiyonlarının Dağılımı	40
Şekil 8. Sol atriyal volüm indeksi ve NT-proANP ilişkisi	44

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde tüm ölümlerin %32'si KAH'ndan kaynaklanmaktadır(1). Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı artmaktadır. 2010 yılı projeksiyonuna göre Türkiye'de KAH prevalansının 3.4 milyona ulaşacağı, KAH nedeniyle yaşamını kaybedeceklerin sayısının 250 bini aşacağı tahmin edilmektedir. KAH, sessiz iskemiden ani ölüme kadar değişen geniş bir klinik spektrum içinde karşımıza çıkmaktadır. Akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI), bu spektrum içinde tanısı, tedavisi ve sonuçları itibarıyla ayrı bir öneme sahiptir.

Akut STYMI değişen derecelerde sol ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Günümüzde disfonksiyonun değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu sıklıkla ejeksiyon fraksiyonu ile belirlenir. Doppler ekokardiyografi yöntemi kullanılarak diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ile sistolik fonksiyonel değerlendirmeye göre daha önemli prognostik veriler elde edilebilir(2). Ancak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesi için çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Bu parametreler kalp hızı, kardiyak ritm, yaş, ön yük, ard yük ve sol ventrikül geometrisi gibi birçok teknik ve fizyolojik faktörden etkilenmekte ve hızlı değişim göstermektedir. Bu durum bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Oysa sol atriyal hacim, akut değişikliklerden fazla etkilenmez ve subakut ve kronik diyastolik disfonksiyonu yansıtır. Artan sol atriyum hacmi akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin güçlü bir öngördürücüsüdür ve konvansiyonel sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon ölçümleri ve klinik verilere göre daha üstün prognostik bilgi sağlar(3).

Atriyal natriüretik peptid (ANP), atriyumlardan duvar gerilimi ve intra-atrilyal basınç artışına bağlı salgılanan peptid yapıda bir hormondur. Sol ventrikül yüklenmesi ve miyokardiyal hasara bağlı akut STYMI'nde plazma ANP seviyesi yükselir. ANP'in kan basıncının ve vücut sıvı hacminin düzenlenmesinde değişik fizyolojik rolleri vardır. Ayrıca miyokardiyal hücrelerin proliferasyonu ve hipertrofisi ile yakından ilişkilidir. Akut STYMI geçirenlerde ANP düzeyleri, prognozun ön görülmesinde ve yüksek riskli hastaların belirlenmesinde faydalıdır(4).

Ülkemizde akut miyokard infarktüsü (MI) sonrası, atriyal boyutlar ve ANP arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı; akut STYMI geçiren

hastalarda, atriyal fonksiyonların ekokardiyografik ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak incelenmesi ve koroner lezyon ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner Arter Hastalığı

KAH gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Son yıllardaki tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen akut STYMI gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir(5). Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının on yıllık izlem verilerine göre Türkiye’de yaklaşık iki milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir. KAH’ın ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde %0.51, kadınlarda ise %0.33’tür. Bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde iki milyon civarında olan koroner arter hastası sayısının 2010 yılında 1,4 milyon daha artarak 3,4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir(1).

KAH şu klinik şekillerden biriyle karşımıza çıkabilir:

1- Kronik koroner sendromlar

a-Semptomsuz KAH (sessiz iskemi)

b- Kararlı angina (SAP)

2- Akut koroner sendromlar (AKS)

a- Kararsız Angina (UAP)/ Varyant angina

b- ST yükselmesiz miyokard infarktüsü

c- STYMI

d-Ani ölüm

2.1.1. Akut Miyokard İnfarktüsü

2.2.1.1. Tanım

Mİ, uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. Tanımı şu şekildedir:

1- Miyokardiyal nekroz göstergesi biyokimyasal belirteçlerdeki tipik artış ve/veya düşüş ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması:

- İskemik semptomlar
- Elektrokardiyografide patolojik Q dalgasının gelişmesi
- Miyokardiyal iskemiye uyan elektrokardiyografi bulguları (ST yükselmesi veya çökmesi)
- Yeni gelişen canlı miyokard kaybının görüntüleme teknikleri ile ispatlanması veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozuklukları

2- Akut Mİ'nün patolojik bulguları(6).

2.1.1.2. Akut miyokard infarktüsünün patogenezi

Akut Mİ hemen hemen her zaman trombozun eşlik ettiği atherosklerozun sebep olduğu koroner kan akımında ani bir azalma sonucu meydana gelir. Klinik prezentasyon ve sonuç, darlığın yerine, miyokard iskemisinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır. Akut STYMI'nde tıkaçıcı ve persistan tromboz hakimdir. Ölümcül koroner trombüslerin çoğunun oluşumu zedelenabilir bir plağın (inflame, ince fibröz kapsüllü, yağdan zengin bir plak) aniden kopmasıyla hızlanmaktadır. Koroner arterin tamamen tıkanmasından dolayı oluşan miyokard infarktüsü, ciddi iskemiden (ileri veya kollateral kan akımı yoktur) 15-30 dakika sonra gelişmeye başlar ve zamana bağlı bir şekilde subendokarddan subepikarda doğru yayılır. Kollateral dolaşımın telafisini içeren reperfüzyon, miyokard nekroz gelişim riskinden korur. Yetersiz ama devamlı kan akımı, tamamen reperfüzyon ile miyokardın kurtarılması için gereken zaman aralığının uzamasını sağlar. Plak parçalanmasının trombotik cevabı dinamiktir: sıklıkla vazospazmın eşlik ettiği trombozis ve trombolizis kendiliğinden oluşur ve kan akımının geçici olarak tıkanmasına ve distal embolizasyona sebep olur. Distal embolizasyon, infarktüse bağlı açılan epikardial bir artere rağmen miyokard reperfüzyonunun başarılı bir şekilde gelişmesini önleyebilen mikrovasküler tıkanmaya sebep olur. Koroner trombozide, başlangıçtaki tıkanma genellikle trombosit agregasyonuna bağlıdır fakat fibrin, gelişen kırılğan trombosit tıkaçının sağlamlaşması için önemlidir. Bu yüzden, hem trombositler, hem de fibrin persistan koroner tıkaçın gelişmesinde rol oynarlar(7).

2.1.1.3. Teşhis

Akut STYMI'nde gelişen reperfüzyon stratejileri nedeniyle tanının erken konulması önemlidir. İyi bir klinik anamnez, fizik muayene ve elektrokardiyografi (EKG) ile tanı çoğunlukla kolayca konulabilir(8).

Anamnez

Akut Mİ geçiren hastalarda infarktüs öncesinde bazı semptomlar oluşmaktadır. Bunlardan en sık rastlanılanı göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı, çabuk yorulma, halsizlik, güçsüzlük duygusu, çarpıntı, baş dönmesi diğer öncül semptomlardır.

Akut Mİ'nin tanıtıcı esas semptomu göğüs ağrısı ya da göğüste huzursuzluktur. Ağrının özellikleri önemlidir: Ezici, baskı tarzında, sıkıştırıcı, yanıcı, hazımsızlık duygusu, göğüste ağırlık hissi biçiminde tanımlanır. Süresi genellikle 30 dakikadan uzundur. Yerleşimi genellikle sternum altındadır. Bazen göğsün sol tarafından bazen de epigastriyumdan başlar. Göğsün her iki yanına, her iki kola, ön kola, omuzlara, boyna, çeneye ve sırtta yayılabilir. Ağrının şiddeti gittikçe artar. İstirahat ve nitratlara yanıt vermez. Bulantı, kusma, soğuk terleme, ölüm korkusu ağrıya eşlik eden diğer semptomlardır (8).

Fizik Muayene

Komplikasyonsuz akut Mİ'lerde fizik muayene sıklıkla normaldir. Sempatik stimülasyona bağlı olarak anksiyete, huzursuzluk, taşikardi, hipertansiyon bulunabilir. Kan basıncı, normal, yüksek veya düşük olabilir. Nabız 120/dk üzerinde ise sıklıkla yaygın Mİ göstergesidir, ancak hiperdinamik hastalarda küçük Mİ alanına rağmen gözlenebilir.

Başlıca muayene bulguları; apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, S₂'de ikilenme, S₃ veya S₄ varlığı, mitral yetmezlik üfürümüdür. Akciğerde raller olabilir. Muayenenin normal olması Mİ'nin küçük olduğunu veya miyokard hasarının henüz oluşmadığını gösterir (8).

Elektrokardiyografi

Tanıda en önemli araçlardan biri EKG'dir. Bundan dolayı Mİ sınıflandırılması EKG bulgularına göre yapılmaktadır (STYMI, ST yükselmesiz Mİ). Eski EKG bulgularının bilinmesi, EKG'nin tanısal değerini daha artırır. EKG'nin duyarlılığı %60'ı, özgüllüğü %90'ı geçmemektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda normal EKG saptanabilmektedir (8).

Miyokard Hasarının Serum Belirteçleri

Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler miyogloblin, kreatinin kinaz (CK), CK'ın MB izoenzimi (CK-MB), troponinler (I ve T), kalp yağ asidi bağlayıcı protein (KYABP), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenazdır (LDH) (Tablo 1)(9).

Tablo 1. Akut Mİ teşhisinde kullanılan biyokimyasal belirteçler

Belirteç	İlk değerlendirme zamanı (saat)	Pik yükselme için geçen süre (saat)	Normal sınırlara dönme süresi
KYABP	1.5	5-10	24 saat
Miyogloblin	1-4	6	24 saat
Troponin I	6-12	24	5-10 gün
Troponin T	3-12	12-48	5-14 gün
CK-MB	3-12	24	48-72 saat
LDH	10	24-48	10-14 gün

Kardiyak troponinler yüksek sensitivitelere nedeniyle tercih edilirler. Troponin ölçümü mümkün değilse CK-MB en iyi alternatiftir. Troponinler sadece tanı amaçlı kullanılmaz. Hem akut koroner sendromların hem de kalp yetersizliğinin prognoz tayininde kullanılan önemli belirteçlerdir. İskemik kalp hastalığı dışında yükseldiği durumlar vardır: konjestif kalp yetersizliği (KKY), hipotansiyon, böbrek yetersizliği, miyokardit, akciğer embolisi, kardiyoversiyon, kalp cerrahisi sonrası, sepsis, genel durum bozukluğu, defibrilasyon yapılması, akut nörolojik hastalık, amiloidoz(10). CK-MB hızla kanda saptanıp kaybolduğu için semptomların başlamasından sonra erkenden başvuranlarda ve hastanede reinfarktüsün saptanmasında kullanılabilir. CK-MB laboratuvar hataları, miyokardit, kardiyak kateterizasyon, şok, kardiyak cerrahi sonrası, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği (KBY) gibi durumlarda da yüksek saptanabilir. Miyogloblin duyarlı ama özgün olmayan, çok erken dönemde yükselen bir proteindir. Yükselmemesi Mİ tanısını dışlar ama yalancı pozitiflik oranı %50'dir. KYABP, kalp dışında iskelet kası ve böbrekte mevcuttur. Salınım özellikleri miyoglobline benzer ama miyogloblinden spesifik olduğu ileri sürülmüştür. Miyogloblin gibi kardiyak hasarın erken saptanmasında kullanılır ve yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Total CK, AST ve LDH tayinleri artık önerilmemektedir(11).

2.1.1.4. Tedavi

Akut Mİ teşhisi konulduktan sonra, tüm hastalara beklenmeden 162-325mg aspirin çiğnetilmeli, ağrıyı gidermek amacıyla intravenöz (İV) opioid (morfin) verilmeli, nazal yoldan 2lt/dk oksijen inhale ettirilmeli ve uygun hastalara İV β blokör (ardından oral idame) ve nitrat tedavisi uygulanmalıdır(7).

Akut Mİ tedavisinde primer hedef, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde reperfüzyon tedavisine başlamaktır. Akut STYMI'nde, tanı sırasında EKG'de en az iki ardışık derivasyonda 1mm ya da daha fazla ST segment elevasyonunun olması ya da yeni geliştiği düşünülen sol dal bloğunun (LBBB) olması acil reperfüzyon açısından hastanın değerlendirilmesini gerektirir. Reperfüzyon tedavisinden en çok faydayı en erken başvuran, yaşlı ve anterior Mİ gibi yüksek riskli hastalar görmektedir.

Reperfüzyon stratejisini belirlemede, semptomların başlangıcından itibaren geçen süre, STYMI ile ilgili risk ve trombolitik tedavinin riskleri önemlidir. Semptomların başlangıcından sonra fibrinolitik tedavinin etkinliği ile geçen zaman arasında ters bir ilişki vardır(12). Primer perkütan koroner girişime (PKG) alınan hastalarda, PKG zamanı ile mortalite ilişkili olmasına rağmen, infarkt sorumlu arterin açılma olasılığı semptom süresine daha az bağlıdır(13). STYMI'nde risk artışıyla paralel olarak primer PKG'in yararları artmaktadır. Fibrinolitik tedaviye ait daha fazla kanama riski nedeniyle PKG daha avantajlı olabilir. Bununla birlikte, özellikle primer PKG'in zamanlama açısından uygun olmadığı durumlarda fibrinolitik tedavinin göreceli ve kesin kontrendikasyonlarına dikkat edilerek uygulanması önemlidir. Hastane öncesi fibrinolitik tedaviyi, hastane içi trombolitik tedavi ile karşılaştıran randomize çalışmalarda hastane öncesi tedaviyi destekleyen bulgular elde edilmiştir. İyi organize edilmiş ekip ve ambulans şartlarında hastane öncesi fibrinolitik tedavi iyi bir seçim olabilir. Mortaliteyi azaltma açısından en fazla yarar, reperfüzyon tedavisi semptomların başlangıcından itibaren ilk 60-90dk içerisinde uygulandığında görülür. Fibrinolitik tedavi için hedef kapı-iğne zamanı ≤ 30 dk, primer PKG için ise kapı-balon zamanı ≤ 90 dk'dır(14).

Reperfüzyon tedavisine ek olarak uygulanan antikoagülanlar (fraksiyone olmayan heparin, enoksaparin, fondaparinux) infarkt sorumlu arterin (İSA) retrombozunu önlerler. Reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastalara, hastanede yattığı süre boyunca, fibrinolitik tedavi alan hastalarda en az 48 saat, mümkünse hastanede yattığı sürece, primer PKG uygulanan hastalarda ise işlem öncesi uygulanan ajan ve birlikte kullanılan glikoprotein (Gp) IIb/IIIa reseptör antagonistleri dikkate alınarak antikoagülan tedavi verilmelidir.

Akut STYMI tedavisinde, primer PKG uygulanan hastalar için ABD’de 300mg’lık klopidoğrel yükleme dozu tercih edilirken Avrupa’da 600mg’lık doz önerilmektedir(15). Fibrinolitik yapılan ve hiçbir reperfüzyon işlemi uygulanmayan hastaların 300mg yükleme dozunu müteakiben en az 14 gün boyunca 75mg/gün klopidoğrel kullanması önerilir.

Primer PKG’i kolaylaştırmak amacıyla bir Gp IIb/IIIa reseptör antagonisti uygulaması, yüksek riskli, genç, kilosu normal, tansiyonu kontrol altında, kanama riskinin düşük olduğu hastalarda Sınıf IIb (Kanıt düzeyi C) endikasyondur(14).

Akut MI gelişimi dinamik bir olay olduğu ve miyokardın oksijen ihtiyacı ile sunum arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı için bir yandan reperfüzyon tedavisi yapılırken diğer yandan miyokardı koruyan destekleyici medikal tedaviye başlanmalıdır. MI’nün akut döneminde β blokör kullanımı, infarkt boyutunda ve fatal aritmi sıklığında azalma sağlar, ağrıyı giderir. Fibrinolitik yapılarda re-infarktüs oranını azaltır.

Tüm STYMI hastalarında aspirin, β blokör ve reperfüzyon tedavisi başlandıktan sonra renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu düşünülmelidir. Yaşlı, anterior MI geçiren, daha önce MI öyküsü olan, en az Killip sınıf II olan, asemptomatik ancak sol ventrikül disfonksiyonu olan yüksek riskli hastalara ömür boyu anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibisyonu önerilirken, sol ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalara kısa dönem (4-6 hafta) tedavi verilebilir. Kardiyovasküler mortalite ve kardiyovasküler olaylar açısından anjiotensin reseptör blokörlerinin (ARB) en az ADE inhibitörleri kadar etkin olduğu gösterilse de, ARB seçimi hastanın tolerabilitesine, doktorun tecrübesine, ilacın güvenirliliğe ve maliyetine göre yapılmalıdır.

Akut MI geçiren hastaların çoğunda anormal lipid profili vardır. Birçok geniş, sekonder koruma çalışmasında, lipid düşürücü tedavilerin gelecekteki mortalite ve re-infarktüs insidansını azalttığı gösterilmiştir. AKS sırasında statin tedavisine erken başlanması, tekrarlayan iskemik olaylarda azalma ile ilişkilidir(16). Klinik çalışmalar [Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)] yoğun yüksek doz statin tedavisinin, AKS sonrasında yararlı olduğunu saptamıştır(17,18).

2.1.1.5. Prognoz

Akut MI mortalitesi tüm gelişmelere rağmen kabul edilebilir düzeyin üzerindedir. Akut MI’lü hastaların ¼’ü ölmekte olup, ölümlerin ½’si hastaneye ulaşmadan meydana

gelmektedir. Akut safhada sağ kalan olgularda ölüm sıklığı ilk 30 günlük süre içinde %21'e kadar ulaşabilmektedir (Tablo 2)(19).

Tablo 2. Akut Mİ'de 30 günlük mortalitenin zamana göre dağılımı

Ölüm	Oran(%)
Hastane öncesi	52
Hastane içi ilk 24 saat	19
Hastane içi 24-48 saat	8
2-30 gün	21

Akut Mİ'nden ölümlerin çoğu, medikal tedaviye başlanmadan gelişse de hastane içi mortalite 1950-1960 yıllarında %30-35 oranında iken 1980 başlarında %10-15'e gerilemiştir. Günümüzde antitrombotik, fibrinolitik, beta-bloker, ADE inhibitörü tedavisi ve akut dönemde perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ve koroner arter by-pass operasyonundaki (KABG-O) gelişmelerin, akut Mİ'nün hastane mortalitesini %5-7 civarına indirdiği son yıllarda gerçekleştirilen çok merkezli randomize çalışmalardan elde edilen verilerle ortaya konulmuştur (8). Killip sınıflaması (Tablo 3), uzun yıllardır akut Mİ'nin erken prognozunu saptamak için kullanılagelmıştır(20).

Tablo 3. Killip sınıflaması

Sınıf	Mortalite
I : Kalp yetersizliği yok	~ % 2-6
II : Hafif ve orta derecede kalp yetersizliği (S3, sırtın yarısını aşmayan raller)	~ % 10-20
III : Pulmoner ödem	~ % 30-40
IV : Kardiyojenik şok	≥ % 50-70

Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

2.2.1. Kardiyak Döngü Fizyolojisi

Her bir kalp atımı birbiri ardına gelen iki fazdan ibaret bir döngü sonucu oluşur(21).

Kalp döngüsünü oluşturan bu fazlar:

1- Sistolik faz

- a. İzovolumetrik kontraksiyon
- b. Maksimal ejeksiyon
- c. Protodiyastol
- d. İzovolumetrik relaksasyon

2- Diyastolik faz

- a. Hızlı doluş
- b. Yavaş doluş (Diastaz)
- c. Atriyal sistol şeklinde sıralanabilir.

Sistolik Faz

Sistolik faz, ventrikül basıncı atriyal basıncın üzerine çıktığı zaman atriyoventriküler (A-V) kapakların kapanması ile başlar. İlk kapanan kapak mitral kapaktır. Bunu triküspit kapağın kapanması izler. Kapakların kapanması sonucu birinci kalp sesi oluşur. Birinci ses ile başlayan ve semilunar kapakların açılmasına kadar geçen süreye izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ) denir. Bu dönemde intraventriküler basınç, ventriküler volüm değişmeden yükselir. İntraventriküler basınç, aort ve pulmoner arter diyastolik basıncı düzeyine yükselince önce pulmoner kapak, daha sonra aort kapağı açılır. Semilunar kapakların açılması ile ejeksiyon başlar ve kapakların kapanmasına dek sürer. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyonu, pikten sonraki kısım ise geç ejeksiyon bölümünü (protodiyastol) gösterir. Erken bölümde ani basınç artışıyla kanın aortaya atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar. Geç bölümde basıncın azalmasıyla birlikte volüm azalması da vardır. Semilunar kapakların kapanması ile sonlanır. İlk kapanan semilunar kapak aort kapağıdır, bunu pulmoner kapak izler. Semilunar kapakların kapanması ikinci kalp sesini oluşturur.

Sistolün son bölümü, intraventriküler basıncın volüm değişikliği olmaksızın düştüğü izovolumetrik relaksasyon periyodudur. Ventrikül basıncı, atriyal basıncın altına düştüğü zaman önce triküspit kapak, daha sonra mitral kapak açılır.

Diyastolik Faz

A-V kapakların açılması ile diyastolik fazın ilk bölümü yani süratli doluş dönemi başlar. Ventrikül doluşunun %80'i bu dönemde oluşur. Bu dönemin sonunda üçüncü kalp sesi meydana gelir. Diyastolik fazın geç döneminde atriyal kasılma ile ventrikül doluşunun geriye kalan %20'si oluşur.

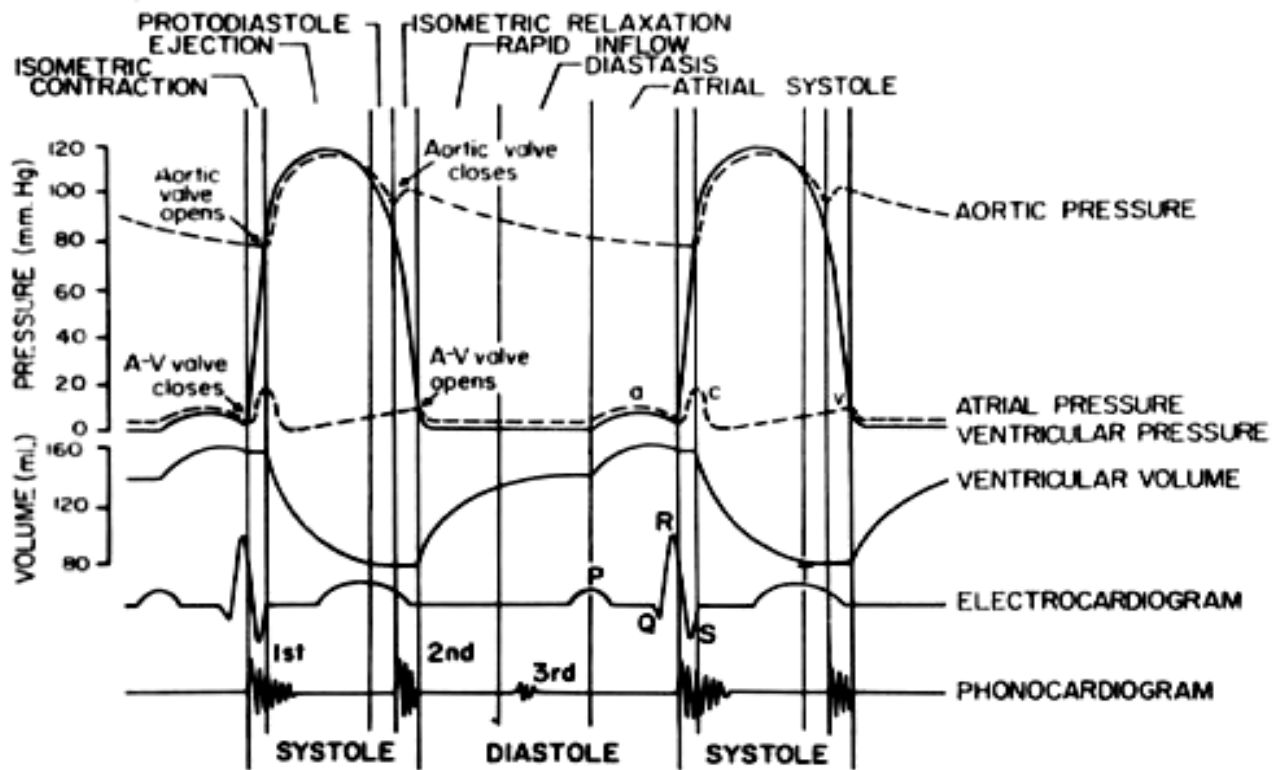
Diyastolik fazda gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) özellikleri önemlidir.

1- Gevşeme

Kasılabilir elementlerin çözülmesi, miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluğa dönmesi Na-K ve Ca pompalarının çalışmasını gerektiren enerjiye bağımlı aktif bir olaydır. İlk gevşemenin (izovolumetrik relaksasyon) sistolün ortasında başlaması nedeniyle sistolik gevşeme olarak da adlandırılır. Diyastolik doluşun 1/3'lük süresince devam eder. İzovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman ve mitral kapağın açılması ile başlayan hızlı doluş zamanı ile devam eder(22).

2- Esneyebilirlik

Mitral kapak yoluyla geçen kanın sol ventrikülü doldurması tamamen pasif bir olay olup miyokard esneyebilme özelliğini teşkil eder. Starling kanuna göre kalp fizyolojik hudutlar içinde ne kadar çok gevşer ve esnerse o kadar iyi kasılabilir ve o kadar atım hacmine sahip olur.



Şekil 1. Kalp döngüsü

2.2.2. Sistolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

2.2.2.1. M-mod Ekokardiyografi

Sol ventrikülün M-mod kayıtları parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edilir. Bu ölçümler için ultrason ışınının interventriküler septum (İVS) ve sol ventrikül (SV) arka

duvarına dik olması gerekmektedir. Diyastolik çap (sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVDSÇ), sol ventrikülün septum ve posteriyor duvarının (PD) endokardı arasındaki en geniş uzaklığı, sistolik çap (sol ventrikül sistol sonu çapı, SVSSÇ) ise aynı bölgenin ölçülebilen en kısa uzaklığıdır. Basit olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), diyastol ve sistol sonu çaplarının karesinin farkının diyastol sonu çapının karesine oranıdır(23). Ölçümler sol ventrikül geometrisi nedeniyle ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. Bu pozisyonda değerlendirilen sol ventrikül fonksiyonu, yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonudur ve bölgesel duvar hareket bozukluğu varsa, hatalı ölçümlere yol açabilir. Yanlış yorumlar neden olabilecek bir başka faktör ise kalp kasılmalarının eş zamanlı olmadığı LBBB gibi durumlardır.

2.2.2.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi ile kalbi değişik düzlemlerde görüntülemek mümkün olduğu için sol ventrikül sistolik fonksiyonun hesaplanmasında daha doğru ve güvenilir sonuçlar alınabilir. M-mod ekokardiyografiye göre belirgin üstünlüğü vardır(24). Klasik yöntemi Simpson geliştirmiştir. Buna göre sol ventrikül birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve bundan sol ventrikül hacimi hesaplanır. Sol ventrikül hacmini hesaplamak için Simpson yöntemi üzerinde değişiklikler yapılarak birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde en iyisi apeks hacmini elipsoid olarak varsayarak yapılmış olan düzenlemedir (modifiye Simpson modeli)(25). Aynı zamanda en yaygın kullanılan modeldir. İki-boyutlu ekokardiyografiyle apikal 4 boşluk görüntüleri alınır, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri endokard sınırları dikkatli bir şekilde çizilerek, sol ventrikül sistol, diyastol sonu volümleri ve EF otomatik olarak hesaplanır. Bu ölçüm yöntemindeki temel sorun sol ventrikül endokard sınırlarını doğru olarak çizebilmek için gereken yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilmesidir. Dolayısıyla ekojenitesi kötü hastalarda hatalı sonuçlar çıkabilmektedir.

2.2.3. Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Araştırmacılar ve klinisyenler uzun zaman kalp yetersizliği bulgularının izahı için sistolik fonksiyonlar üzerinde yoğunlaştılar. Ancak son yirmi yılda diyastolik fonksiyonlar, sistolik fonksiyonlardan ayrı olarak ele alınıp incelendiğinde, kalp yetersizliğinde ilk ve temel bozukluğun diyastolik fonksiyonlardan kaynaklandığı görüldü. KKY bulgu ve belirtileriyle gelen hastaların önemli bir kısmında esas olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunduğu açıkça bilinmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu

sol ventrikülün normaldeki gibi düşük basınçla dolamaması ve bunu kompanse etmek için sol atriyum basıncının artması demektir(26).

Aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokard gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler(27). Diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında invazif yöntemler ve ekokardiyografi (M-mod, Doppler, doku Doppler inceleme), MR inceleme, radyonüklid ventrikülografi gibi girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaktadır(28). Halen sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan ve en geçerli yöntem transmitral akımın Doppler ekokardiyografi ile incelenmesidir(29,30). Aşağıdaki tabloda normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografi bulguları verilmiştir.

Tablo 4. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular (European Study Group on Diastolic Heart Failure kriterleri esas alınmıştır)

	E/A	DZ (msn)	İVGZ (msn)	Ea (cm/sn)
Normal	>1	<240	<100	>8
Anormal Relaksasyon	<1	>240	>100	<8
Psödonormalizasyon	>1	<240	<100	<8
Restriksiyon	>2	<140	<60	<8

Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde, sol ventrikül erken diyastolik akım hızının (E dalgası), atriyal doluş hızına (A dalgası) oranı (E/A oranı) >1, E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) 200±40 msn'dir. Yapılan çalışmalarda mitral akım paterninin yaştan etkilendiğini gösterilmiştir. Yaş ilerledikçe, E/A oranı küçülmeye başlar, DZ uzar.

Uzamış Gevşeme Paterni (Relaksasyon Bozukluğu)

E'de azalma, A'da artma, E/A oranında küçülme (<1), DZ ve İVGZ'de uzama ile belirlenir. Gevşeme hızındaki yavaşlama, sol atriyum ve ventrikül arasındaki erken diyastolik basınç farkını azalttığından erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme paterni oluşur. E akım hızındaki düşme, A akım hızında yükselme ile tamamlanır. Bu yükselme atriyum katkısının arttığını gösterir. Sol ventrikül iskemisi, hipertrofisi ve artan

yaşla birlikte gözlenir. Kalp katateri ile yapılan eş zamanlı çalışmalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.

Yalancı Normal (Pseudonormal) Patern

İkinci ile 4. ve 5. patern arasındaki geçişi gösterir. Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilavesiyle doluş basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Normal vuru akım Doppleri [Pulsed Wave (PW) Doppler] mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin normal paternden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Restriktif Patern

Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokard duvar katılığı ön plandadır(31,32). Sol ventrikül doluş basıncındaki artma, yüksek sol atriyum basıncıyla kendini gösterir. Mitral kapağın açılmasıyla birlikte hızlı ve kısa süreli erken diastolik doluş ile 1 m/sn'lik yüksek E akım hızı ve <150 ms'lik DZ şekli oluşur. Hastalığın ilerlemesine paralellik gösteren DZ'deki kısalma ile sol ventrikül doluş basıncı arasında ters orantı mevcuttur(33,34). Atriyumun katkısı, yükselen sol ventrikül diyastol sonu basınç nedeniyle azalmıştır. E/A oranı >2 olur.

Yüksek sol atriyum basıncı, ventrikül ile arasında yüksek gradiyent oluşturur. İleri derecede düşük esneyebilirlikle hızlı ve kısa süreli doluş sağlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükselir. Sol ventrikül basıncının sol atriyum basıncını aşması nedeniyle A akım örneği yanıt yok denecek kadar az olduğu gibi diyastolik mitral regürjitasyon ve atriyal kontraksiyon sırasında kanın artan ardyük nedeniyle pulmoner vene (PV) dönüşü ile görülen yüksek PV A dalgasının da kaybı söz konusudur. Kaybın nedeni, atriyum fibrozuna bağlı atriyal sistolik yetersizliktir(35). Bu patern, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir(36). Ayrıca sağlıklı genç bireylerde görülebilen hızlı gevşeme, hızlı emme ile seyreden ve yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif paterni taklit eden normal örneklerle rastlanabilir. Sol ventrikül doluş basıncını tayin açısından bu iki benzer paternin kesin ayırılması, takip ve tedavi açısından önemlidir.

Atriyumlar

2.3.1. Sağ atriyum

Sağ atriyum Vena Cava Superior (VCS) ve Vena Cava Inferior (VCİ) vasıtasıyla sistemik venöz kanı, koroner sinüs ve çok sayıda küçük Thebesian venleri yoluyla da koroner venöz kanın büyük bir bölümünü alır; triküspit kapak aracılığıyla sağ ventriküle

iletir. Sol atriyumun önünde ve sağ ventrikülün üstünde yer alır. Anteroposterior göğüs grafisinde kalp gölgesinin sağ alt kısmını meydana getirir.

VCI'un ağzı, ön taraftan hilal şeklinde bir yarım kapak (Eustachian valve) ile sınırlanmıştır; bu yapı pencere ve büyük olduğu zaman Chiari ağı olarak adlandırılır. VCS ile sağ atriyum arasında bir kapakçık yoktur, bu nedenle sağ atriyumdaki basınç yükselmesi boyun venlerine doğrudan yansır ve santral venöz basınç değerlendirmesine olanak sağlar. Koroner sinüsün ağzı ise bir Thebesian kapağı ile kısmen korunmuştur.

Sağ atriyumun serbest duvarının arka bölümü kaval ve koroner sinüsten gelen kanı karşılayacak şekilde düzgündür; musküler yapıdaki anterolateral bölüm ise pektinat kasları ve geniş, piramit şeklindeki apendiksi ihtiva eder. Bu iki bölümü crista terminalis adı verilen C harfi şeklinde çıkıntı yapan kas bandı ayırır. Sağ atriyal apendiks, sağ aortik sinüse bitişiktir ve sağ koroner arterin proksimal kısmının üzerinde uzanır. Sağ atriyumun serbest duvarının kalınlığı oldukça değişkendir. Pektinat kasların arasında kalan kısım çok incedir ve sert bir katater ile delinebilir(37).

Sağ atriyumda kalbin ileti sistemine ait başlıca iki düğüm yer alır: Sinoatriyal ve Atriyo-ventriküler düğümler.

2.3.2. Sol Atriyum

Sol atriyum ince duvarlı olup ovoid bir yapıya sahiptir. Aort kökünün posteriorunda, sol ventrikülün süperiorunda yerleşim gösterir ve kalbin en arkasında bulunur. Sol atriyum arkada özefagus ile komşudur, yukarısında sol ana bronş yer alır. Endokardiyal yüzeyi düz bir yapı gösterip üstten sağ ve sol pulmoner venler, anterolateralde atriyal apendiks ve inferiorda mitral orifis ile sınırlanır(38).

Her iki akciğerden toplam dört pulmoner ven aracılığıyla gelen oksijenlenmiş kanı mitral kapak aracılığı ile sol ventriküle pompalar. Pulmoner venlerde bir valf sistemi yoktur. Bu nedenle sol atriyumdaki basınç değişiklikleri direkt olarak pulmoner kapiller sisteme yansır.

Sol atriyumun sağ atriyuma kıyasla, kanlanması daha fazla ve diyastolik basıncı daha yüksek olan sol ventriküle karşı çalıştığı için duvarı daha kalındır.

Anteroposterior grafilere sol atriyum direkt olarak görülmez. Sadece kalbin sol kenarında pulmoner arterle sol ventrikül arasında sol atriyal apendiks gözlenir ve sol atriyumun büyümesinde bu kısım belirginleşir. Sol atriyum büyümeleri en iyi yan grafilere baryum ile özefagus görünür hale getirilerek, buna bası yapması ile saptanır.

Sol atriyumun depolama, iletim ve kasılma gibi çeşitli fonksiyonları vardır. Sol ventrikül kontraksiyonu sırasında pulmoner venlerden gelen kanın depolanmasında görev alır. Diyastolün birinci fazını oluşturan erken pasif doluş fazında depolanan kanın sol ventriküle geçişi için iletim fonksiyonu görürken, diyastolün son evresinde kasılma fonksiyonu ile sol atriyumda kalmış olan kanın aktif olarak sol ventriküle pompalanmasını sağlar.

Sol atriyumun mekanik fonksiyonu, kabaca kardiyak siklus boyunca üç fazda açıklanabilir. İlk olarak ventrikül sistolü ve izovolümetrik relaksasyon sırasında sol atriyum rezervuar (depo) görevi görür, pulmoner venlerden dönen kanı alır ve basınç şeklinde enerji olarak depolar. İkincisi sol atriyum, ventrikül diyastolünün erken döneminde, basınç gradientine bağlı mitral kapağın açılmasından sonra kanı sol ventriküle taşıyan bir conduit (iletici) olarak çalışır ve sol ventrikül diyastazisi sırasında, kan pulmoner venlerden sol ventriküle pasif bir şekilde geçer. Son olarak, sol atriyumun kontraktıl (kasılma) fonksiyonu, normalde sol ventrikül atım hacminin yaklaşık %20'sini sağlar(39). Bu ek pompa fonksiyonunun görelî katkısı sol ventrikül disfonksiyonunda daha belirgin hale gelir(33).

Sol atriyum pulmoner venlerden gelen kanı sol ventriküle hem aktif hem de pasif diyastolik doluşta aktaran bir transport boşluk olarak bilinse de bir volüm sensörü gibi davranan bir çok diğêr fizyolojik fonksiyonlara sahiptir(40).

Sol atriyumun fazik fonksiyonunun sol ventrikül doluşuna göreceli katkısı sol ventrikül diyastolik özelliklerinden bağımsızdır(41) ve yaş ile değışir. Normal diyastolik fonksiyona sahip kişilerde sol atriyumun rezervuar, conduit ve kontraktıl fonksiyonlarının sol ventriküler doluşa rölâtif katkısı sırayla yaklaşık %40, %35 ve %20'dir. Anormal sol ventriküler relaksasyonla birlikte sol atriyal rezervuar ve kontraktıl fonksiyonların katkısı artarken iletim fonksiyonununki azalır. Fakat ilerleyen diastolik disfonksiyonla beraber sol ventriküler doluş basınçları giderek artar ve sol atriyum esasen iletim işlevi görür.

Sol atriyal remodeling ve dilatasyona yol açan çok sayıda hastalık olmakla beraber altta yatan mekanizma basınç ya da hacim artışıdır. Mitral kapak hastalarında artan sol atriyal dolum basınçları dilatasyona sebep olurken miyosit relaksasyonunu bozarak sol atriyal kompliyansı azaltır. Kronik hacim artışına yol açan kapak yetmezlikleri, arteriyovenöz fistüller ve yüksek debili kalp yetmezliğı kliniğı oluşturan durumlarda ise miyokardiyal relaksasyon bozulmadan sol atriyum dilate olur.

Primer atriyal patolojisi, konjenital kalp hastalığı veya mitral kapak hastalığı olmayan hastalarda sol atriyal dilatasyon, artmış ventriküler dolum basınçlarının göstergesidir.

Atriyumlar diyastol esnasında açık mitral ve triküspit kapak vasıtasıyla sol ventriküler basınca doğrudan maruz kalır. Sol ventrikül hipertrofisi, KAH, kardiyomiyopati vs. sol ventrikül diyastolik basıncını artırır. Diyastolik disfonksiyon gelişimi sürecinde sol ventrikülün kompliyansının azalması ile sol atriyum basıncı yeterli sol ventriküler doluşu sağlamak üzere yükselir. Artan sol atriyal duvar gerilimi, kavitenin dilatasyonuna ve atriyal miyokardın gerilmesine yol açar. Sol atriyal dilatasyon AF gelişimine ve staza yol açarak tromboembolizme zemin hazırlar. Atriyal gerilimin artması, atriyal disritmilerin patofizyolojisinde rol oynayan nörohormonal aktivasyon ve ANP sekresyonu ile birliktedir. Organize atriyal aktivitenin kaybı, KKY gelişimine katkıda bulunur.

2.3.3. Atriyumların Değerlendirilmesi

İki boyutlu ekokardiyografi atriyum boyutlarının, Doppler ekokardiyografik yöntemler ise atriyal fonksiyonların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ekokardiyografik olarak atriyumlar parasternalden ve apikalden görüntülenebilir. Parasternal uzun aks, sol atriyum görüntülenmesinde en sık kullanılan planlardan biridir. Sol atriyum ölçümleri sistol sonunda, mitral kapak açılımından hemen önce sol atriyum en geniş halinde iken alınmalıdır. Sol atriyum antero-posterior çapı (SAAPÇ), aort kökünün posterior duvarı ile sol atriyumun posterior duvarı arasındaki uzunluktur. Erişkinler için normal kabul edilen değeri, 1,9 - 4,0 cm'dir.

Apikal dört boşluk görüntülerden süperior-inferior (Sİ) ve medial-lateral (ML) çaplar alınabilir. Sİ çap solda mitral anuler planın, sağda triküspit kapağın orta hattı ile atriyumların süperior duvarlarının ortasından alınır. ML çap ise interatriyal septumun ortası ile her iki atriyumun serbest duvarlarının ortası arasından alınmalıdır.

Apikal dört boşluk görüntüsünden atriyumların normal ölçüm değerleri şöyledir:

Sol atriyum süperior-inferior çap (SASIÇ) : 4,1 - 6,2 cm

Sol atriyum medial-lateral çap (SAMLÇ) : 2,8 - 4,3 cm

Sağ atriyum süperior-inferior çap (SğASIÇ) : 3,5 - 5,5 cm

Sağ atriyum medial-lateral çap (SğAMLÇ) : 2,5 - 4,9 cm(42).

M-mod ekokardiyografi ile anteroposterior sol atriyum lineer çapının ölçülmesi basit ve kullanışlıdır fakat sol atriyum simetrik bir üç boyutlu yapıya sahip olamadığı için güvenilir doğrulukta değildir(43). Dahası, sol atriyal genişleme farklı şekillerde olabileceği için tek boyutlu değerlendirme muhtemelen duyarlı olmayacaktır. Sol atriyum çapına göre iki boyutlu ve üç boyutlu ekokardiyografik yöntemlerle ile sol atriyum hacminin belirlenmesi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile

elde edilen referans standart ölçümlerle karşılaştırıldığında daha doğru ve tekrarlanabilir görünmektedir ve kardiyovasküler olay gelişimi ile daha koreledir(44). Ekokardiyografik yöntemler kullanılırsa, BT ve MRG ile mukayese edildiğinde sol atriyum hacmi olduğundan daha düşük belirlenmekteyken, BT ve MRG ise sol atriyum boyutunu daha küçük ölçmektedir. Fakat kolay yapılabilir ve güvenilir olması nedeniyle, klinik pratikte sol atriyal hacmin ekokardiyografik değerlendirmesi diğer görüntüleme yöntemlerine tercih edilmektedir.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti iki boyutlu ekokardiyografi ile sol atriyum boyutunun hesaplanması için Simpson yöntemini veya alan-uzunluk (area-length) metodunu önermiştir(45). Bu iki metod arasında doğruluk ve tekrarlanabilirlik yönünden fark bulunmamıştır(46). Sol atriymu elips olarak kabul eden yöntem kullanılarak (Simpson yöntemi), $0,523 \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3$ formülü ile hacim hesaplanabilir (d_1 : sol atriymun antero-posterior çapı, d_2 : sol atriymun medio-lateral çapı, d_3 : sol atriymun süpero-inferior çapı). Alan-uzunluk yönteminde ise diyastol sonunda mitral kapak açılımından hemen önce sol atriyum alanı apikal dört ve iki boşluktan planimetrik olarak hesaplanır. Daha sonra apikal dört boşluktan süpero-inferior çap(d_3) ölçülerek hacim $0,85 \cdot A_1 \cdot A_2 / d_3$ formülü ile hesaplanır (A_1 : apikal dört boşluktan hesaplanan atriyal alan, A_2 : apikal iki boşluktan hesaplanan atriyal alan, d_3 : sol atriymun süpero-inferior çapı)(47). Atriym yapısında deformasyon olması durumunda apikal dört ve iki boşluklardan Simpson yöntemi tercih edilmelidir.

Sol atriymun boyutu kardiyak siklüs sırasında değişir. Genel olarak klinik pratikte rutin olarak sadece maksimum sol atriyum boyutu ölçülür. Fakat değişik sol atriyum volümleri, sol atriymun fazik fonksiyonunu tanımlamak için kullanılabilir:

1- Maksimum sol atriyum hacmi (SAVpre), mitral kapağın açılmasından hemen önce ölçülür.

2- Minimum sol atriyum hacmi (SAVpost), mitral kapak kapalıyken ölçülür.

3- Atriym kontraksiyonundan önceki sol atriyal hacim (prekontraksiyon volümü), mitral kapağın tekrar açılmasından hemen önce ölçülür ve EKG’de p dalgasının başlangıcına tekabül eder.

4- Toplam sol atriyal boşalma hacmi, rezervuar hacmin tahmini değeridir; maksimum ve minimum hacimler arasındaki farka eşittir.

5- Toplam sol atriyal boşalma fraksiyonu (SAEF), toplam sol atriyal boşalma hacminin maksimum sol atriyum hacmine oranının yüzdesidir.

6- Sol atriyal pasif boşalma hacmi, maksimum sol atriyum hacmi ile atriyum kontraksiyonundan önceki sol atriyal hacim arasındaki farktan hesaplanır.

7- Sol atriyal aktif boşalma (kontraktil) hacmi, atriyum kontraksiyonundan önceki sol atriyal hacim ile minimum sol atriyum hacmi arasındaki farktan hesaplanır.

8- Sol atriyal iletim hacmi (sol atriyum conduit volümü), sol ventrikül atım hacmi ile toplam sol atriyal boşalma hacmi arasındaki farktır. Bu parametrelerin normal değerleri aşağıda verilmiştir:

Sol atriyum maksimum hacmi (SAVpre): $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$

Sol atriyum minimum hacmi (SAVpost): $9 \pm 4 \text{ ml/m}^2$

Toplam sol atriyal boşalma hacmi: $13,5 \pm 4,3 \text{ ml/m}^2$

Toplam sol atriyal boşalma fraksiyonu (SAEF): $\%65 \pm 9$

Sol atriyal iletim hacmi: $23 \pm 8 \text{ ml/m}^2$ (48).

Sol atriyum boyut ve fonksiyonları, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları başta olmak üzere, mitral kapak hastalığı, hipertansiyon, obezite ve intrinsik sol atriyum hastalıkları gibi durumlardan etkilenir(28).

Sol atriyum boyutunun kardiyomiyopati, sol ventrikül disfonksiyonu, aort stenozu, mitral yetersizliği ve aritmilerde mortalite ve morbiditenin önemli bir göstergesi olduğu bilinmektedir(49,50,51). Ayrıca, akut Mİ sonrası sol atriyal volüm değişikliklerinin prognoz üzerine bağımsız bir belirteç olduğu da saptanmıştır(3).

2.3.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde Atriyal Fonksiyonlar

Mİ sonrası sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında sıklıkla bozulma meydana gelir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu sıklıkla ejeksiyon fraksiyonu ile belirlenir. Ancak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesinde çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ile sistolik fonksiyonel değerlendirmeye göre daha önemli prognostik veriler elde edilebilir(2). Bu parametreler kalp hızı, ön yük gibi birçok faktörden etkilenmekte ve hızlı değişim göstermektedir. Bu durum bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Oysa sol atriyal hacim akut değişikliklerden fazla etkilenmez ve subakut ve kronik diyastolik disfonksiyonu yansıtır. Artan sol atriyum hacmi, akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin güçlü bir öngördürücüsüdür ve konvansiyonel sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon ölçümleri ve klinik verilere göre daha üstün prognostik bilgi sağlar(3).

Sol ventrikül iskemisinde kardiyak fonksiyonların devam ettirilmesinde sol atriyal fonksiyonlar önemli rol oynar. İskemi sırasında, sol atriyum bu durumdan korunmuş ise sol

ventrikül disfonksiyonu ne kadar fazla ise sol atriyal fonksiyonlar da o oranda artış gösterir. Sol ventrikül zirve sistolik basıncı ve dP/dt azaldığı sürece sol atriyal kontraktilitede anlamlı derecede artış izlenir. İskemi sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyal pompalayıcı gücünde artışın meydana gelmesi ile dengelenir. Böylece ejeksiyon fraksiyonundaki dramatik düşmeye rağmen sol ventrikül atım hacmi sabit kalır(52).

Sol anterior inen arterde (LAD) tıkanıklık olması durumunda sol atriyal fonksiyonlarda artış olur. Ancak sirkumfleks arter (Cx) lezyonu olanlarda sol atriya besleyen dallar da iskemiden etkilenebileceğinden sol atriya pompa fonksiyonunda artma olmayabilir(53).

Uzamış miyokard iskemisinde sol atriya sol ventrikül fonksiyonuna katkısı artar. Bu katkı sol atriya Frank-Starling mekanizmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Miyokard infarktüsü sonrasında sol ventrikül diyastol sonu basıncı, ortalama pulmoner arter basıncından (PAB) daha yüksek olup bunun nedeni güçlü atriyal kontraksiyondur. Akut MI'nde kullanılan tedavi seçenekleri de sol atriyal fonksiyonlar üzerine etkilidir. Trombolitik tedavi ve PKG uygulananlarda, tedavi uygulanmayanlara kıyasla sol atriya kontraktilitesi daha yüksek ve sol atriya hacmi daha düşük olmaktadır. Atriya fraksiyonel kısalması (FS) ise tedavi alanlar ile almayanlar arasında fark göstermemektedir(54). Sol atriyal FS, miyokard infarktüsü sonrasında egzersize olan kalp atım hacmi cevabı hakkında ön bilgi verebilmektedir(55). Miyokard infarktüsünde sol atriya sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve diyastol sonu basıncına olan katkısı oldukça önemlidir. Ayrıca kardiyak indeks düştükçe sol atriya sol ventrikül atım hacmine olan katkısı giderek artmaktadır.

2.4. Natriüretik Peptidler

2.4.1. Genel Bilgiler

Natriüretik peptid ailesi, benzersiz biyokimyasal ve fizyolojik özelliklere sahip, yapıları benzer fakat genetik açıdan farklı dört peptidden oluşur (Tablo 5)(56).

Tablo 5. Natriüretik peptid ailesi

Peptid	Primer Salgılandığı Yer	Salgılatıcı Uyarı
ANP	Atriyal miyositler	Atriyal miyositlerin gerilmesi
BNP	Ventriküler miyositler	Ventriküler miyositlerin gerilmesi
CNP	Endotel hücreleri Santral sinir sistemi	Makaslama kuvveti (Shear stress)
DNP	Atriyal miyositler Yılan zehri	Atriyal miyositlerin gerilmesi

ANP ile ilgili ilk araştırmalar domuz kalbinde atriyal miyositlerin içerisinde granüler cisimciklerin elektron mikroskopu ile görülmesine dayanır(57). Daha sonra bu sekretuar granüllerin atriyal miyositlere özgü olduğu ve ventriküler miyositlerde bulunmadığı görülmüştür. Atriyumlarda bu tür sekretuar granüllerin bulunması, kalbin endokrin fonksiyonlarının olabileceğini düşündürmüştür(58). 1981 yılında De Bold ve arkadaşları dönüm noktası oluşturan bir deney yapmışlar ve atriyal ekstraktın farelere İV enjeksiyonu ile idrarla tuz atılımında otuz, su ekskresyonunda ise on kat artış olduğunu göstermişlerdir(59). Bu etkilerden sorumlu peptid hormon olan ANP'in yapısı, 1984 yılında Kangawa ve Matsuo tarafından tanımlanmıştır(60).

Dört yıl sonra, ANP'ye benzer natriüretik ve diüretik özellikleri olan başka bir peptid domuz beyin özütlerinden elde edilmiştir(61). Her ne kadar bu 32 aminoasitlik (aa) polipeptid beyin natriüretik peptidi (BNP) olarak isimlendirilse de daha sonra BNP'nin esas sentez yerinin ventriküler miyokard olduğu tespit edilmiştir(62,63).

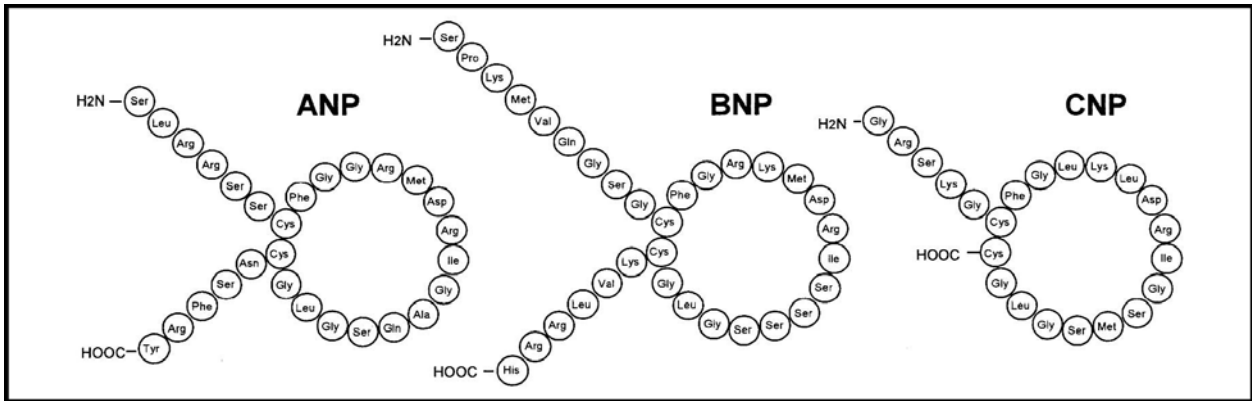
Çok yakın geçmişte, natriüretik peptid ailesinin ekstrakardiyak kaynaklı üyeleri tanımlanmıştır. C-tipi natriüretik peptid (CNP), 22 aa'ten oluşan bir peptiddir; esasen santral sinir sisteminde, vasküler endotel hücrelerinde ve çok düşük konsantrasyonlarda plazmada bulunur(64). Natriüretik peptid ailesinin dördüncü üyesi dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olup, yeşil mamba yılanının zehirinden izole edilmiştir ve diğer natriüretik peptidlere yapısal olarak benzerdir(65).

Her ne kadar CNP ve DNP'nin etkileri tam olarak bilinmese de, kardiyak natriüretik peptidlerin kardiyovasküler remodelling ve vücudun volüm homeostazında önemli rolü vardır. Tüm kardiyak natriüretik peptidler, iskemik miyokard hasarı ve kalp yetmezliğine yanıt olarak artmış sempatoadrenal ve nörohumoral aktiviteye karşı düzenleyici rol üstlenirler(66). ST segment yükselmesiz asemptomatik miyokardiyal iskemiden transmural miyokard infarktüsü ve akut kalp yetmezliğine kadar pek çok kardiyovasküler hastalıkta

kullanımları ile ilgili çok sayıda deneysel ve klinik araştırma yapılmıştır. Natriüretik peptidler ayrıca KKY’nde önemli bir terapötik ajan olarak karşımıza çıkmaktadır(56).

2.4.2. Natriüretik peptidlerin yapısı, metabolizması ve biyolojik fonksiyonu

Natriüretik peptid ailesine ait dört molekül de yüksek molekül ağırlığına sahip prekürsör proteinler olarak sentezlenir ve aktif formlarını oluşturmak üzere intrasellüler işlemeye tabî tutulur. Her ne kadar her bir natriüretik peptidin prekürsör prohormonu ayrı bir gen tarafından kodlansa da, peptidin biyolojik aktivitesi için gerekli yapısal parçası olan sistein-sistein çapraz bağı ile kapanan on yedi aa’ten oluşan halka yapısı tümünde ortaktır (Şekil 2).



Şekil 2. Natriüretik peptidlerin yapısı. 17 aa’ten oluşan halka yapısı ve sistein-sistein disülfid çapraz bağı ortak.

ANP, 151 aa’lık bir preprohormon olarak sentezlenir. N-terminal sinyal peptidin ayrılmasından sonra proANP (ANP₁₋₁₂₆) olarak adlandırılır. Pro-ANP, atriyal granüllerde depolanan ANP’nin major formudur. Sekresyon sırasında endoplazmik retikulumda bir tip II transmembran serin proteazı olan korin enzimi tarafından dolaşımdaki biyolojik aktif formu ANP₉₉₋₁₂₆ (28 aa) ve N-terminal ANP₁₋₉₈’a (NT-proANP) (98aa) parçalanır. Biyolojik aktif formun yarı ömrü 1-5 dakikadır. NT-proANP’nin yarı ömrü ise 8-10 kat daha uzundur. ANP’nin primer yapım yeri atriyal miyokard olmakla beraber düşük konsantrasyonlarda ventriküllerde ve böbreklerde bulunur. ANP’nin plazma seviyesi BNP’nin 45 katıdır.

BNP, esasen ventriküler miyokarda sentezlenir ve salınır. Miyositte 134aa’lık bir prekürsör polipeptid olan preproBNP, prohormon proBNP’ye (BNP₁₋₁₀₈) yıkılır. Sekretuar granüllerde depolanan ANP’den farklı olarak, BNP dolaşıma salınmadan önce gen ekspresyonu olması gerekir. Bu nedenle dolaşımdaki BNP konsantrasyonu ANP gibi hızlı değişmez. ProBNP dolaşıma salınır, fizyolojik olarak aktif formu BNP’ye ve inaktif metaboliti N-terminal BNP’ye (NT-BNP) bölünür. BNP’nin plazma seviyesi 4.8 ± 0.2

pmol/L'dir. Atılımı böbrekler yolu ile olup klirens hızı ANP'den daha yavaş, yarı ömrü daha uzun olup yaklaşık 20 dakikadır.

ANP ve BNP aralıksız olarak kalpten salınır fakat salınım hızı uygun uyarana yanıt olarak değişir. Miyosit gerilimi ANP ve BNP salgısı için ana düzenleyicidir. Pek çok endojen vazoaktif faktör, nörotransmitter, proinflamatuvar sitokinler ve hormonlar, ANP ve BNP sekreasyonunu doğrudan stimüle eder. Ek olarak, natriüretik peptid salınımında artış ile ilişkili birçok durum vardır (Tablo 6)(56). Hipertrofik kardiyomiyopati, kronik obstruktif akciğer hastalığı, akut Mİ, diyetle sodyum alımında artış, ardyük (afterload) ve önyükün (preload) arttığı durumlar, hipertansiyon, aort darlığı ve egzersiz ile natriüretik peptidlerin serum değerlerinin arttığı tespit edilmiştir(67,68,69,70). Atriyal basınçta artışa sebep olan atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi gibi durumlarda kanda ANP düzeyi yükselir(71). Yaşlanma ile serum değerlerinin arttığı ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir(72). İntrakardiyak basınç artışı ile plazma seviyeleri kolerasyon gösterir(73).

Tablo 6. Natriüretik peptid salınımı ile ilişkili faktörler

Kalp Hastalığı	KKY, Miyokardial İskemi, Sol Ventrikül Hipertrofisi
Diğer Hastalıklar	Septik Şok, Akut Böbrek Yetmezliği, KBY, Pulmoner Hipertansiyon
Nörohumoral ve Diğer Endokrin Faktörler	Epinefrin, Norepinefrin, Asetilkolin, Vazopressin, Glukokortikoidler, Tiroid Hormonları, Endotelin-1, Anjiotensin II
İnflamatuvar Sitokinler	Tümör Nekroz Faktörü- α , İnterlökin 6
Diğer Faktörler	Yaş, Cinsiyet, Sirkadyen Ritm, Kalp Hızı, Egzersiz, Sıcağa maruziyet, Soğuk

Natriüretik peptidler üç farklı yüksek affiniteli reseptör için liganddırlar: A-tipi, B-tipi ve C-tipi natriüretik peptid reseptörleri. A-tipi(NPR-A) ve B-tipi reseptörler(NPR-B) bu peptidlerin biyolojik etkilerine aracılık ederken C-tipi reseptör(NPR-C) dolaşımdaki natriüretik peptit düzeylerinin regülasyonunu sağlayan hormonal tamponlama sistemini oluşturur ve klirensten sorumludur(74). ANP ve BNP NPR-A'ya yüksek afinite ile bağlanırlar, fakat ANP, BNP'den 4-70 kat daha potenttir. CNP, NPR-B'ye bağlanır. NPR-A mRNA'sı, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, iç medüller toplayıcı kanal hücrelerinde ve akciğer, böbrek, böbrek üstü bezi, karaciğer ve bağırsaklarda bildirilmiştir(75). Diğer taraftan CNP'nin bağlandığı NPR-B beyinde, hipotalamusta ve adrenal medullada bulunur. Vücut sıvı hemostazının santral regülasyonunu etkilediği düşünülmektedir(76). Natriüretik peptidlerin biyolojik fonksiyonlarının çoğu, guanilat

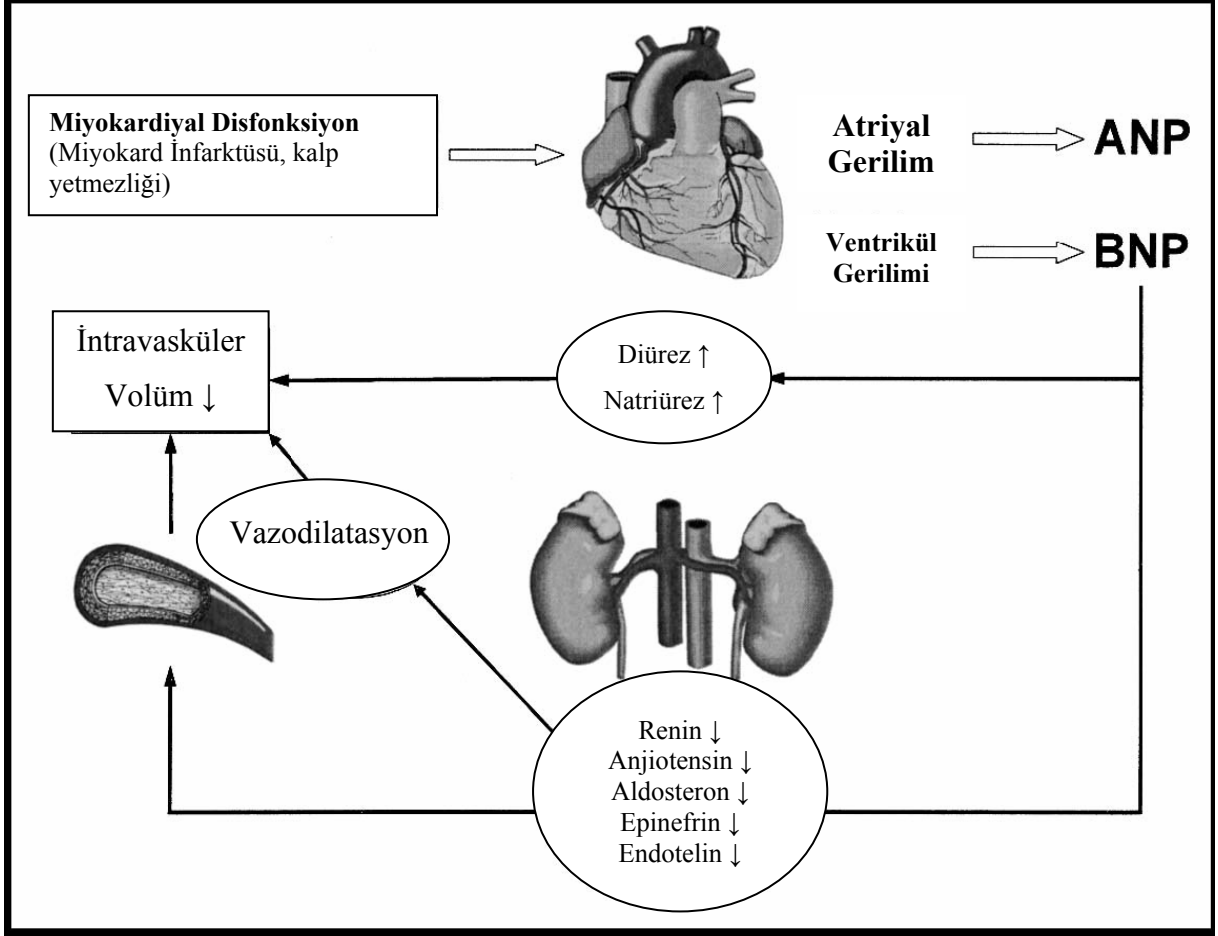
siklazın aktivasyonu ve hücre içine guanozin 3',5'-monofosfat (cGMP) birikmesi sonucu olur. Dolaşımdan natriüretik peptidlerin temizlenmesi, C-tipi reseptöre bağlanma ve vasküler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz enzimi ile yıkılma yoluyla olur.

2.4.3. Natriüretik peptidlerin Etkileri

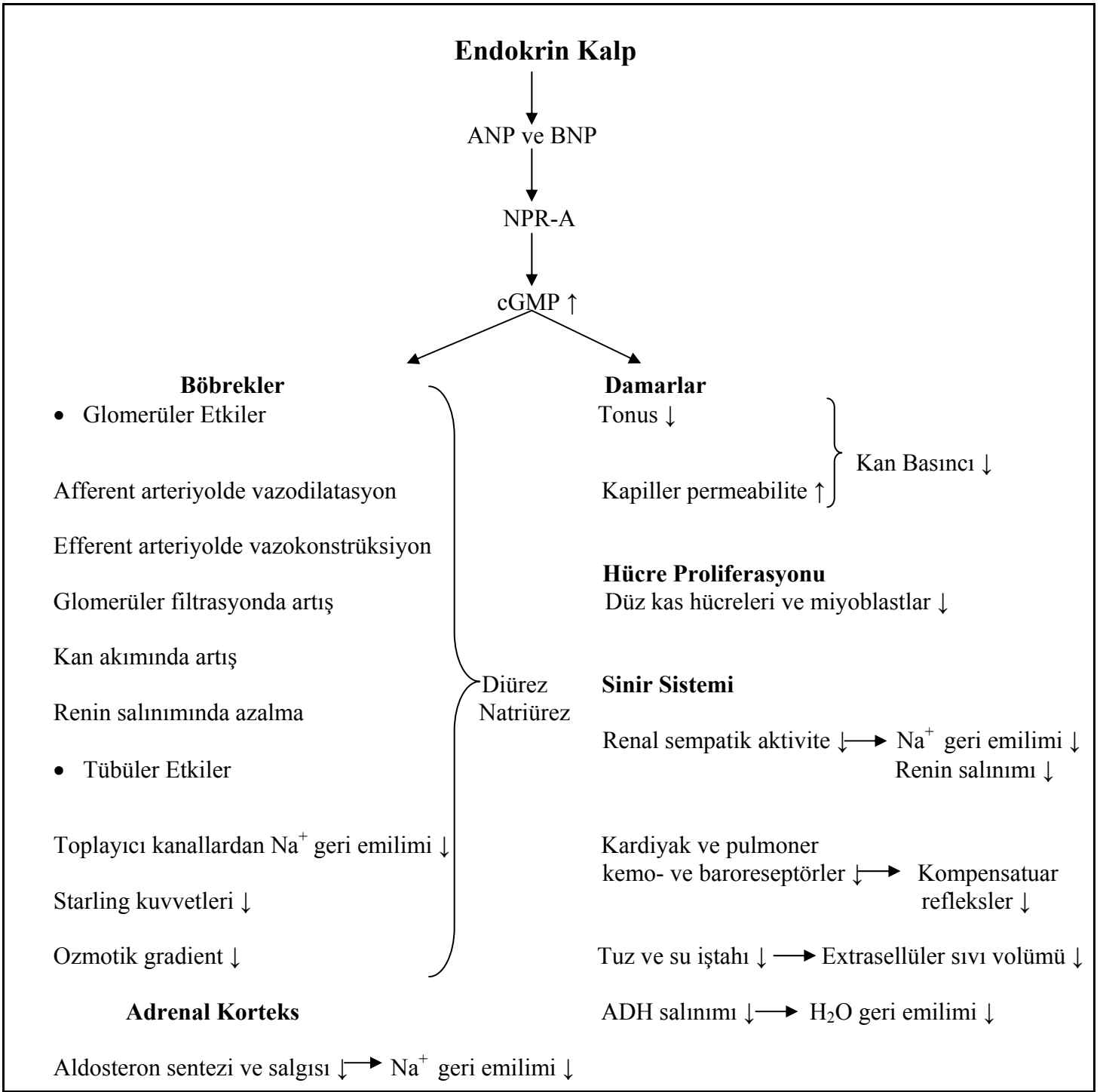
Natriüretik peptidler, kardiyovasküler sistemin çok sayıda bölgesinde oldukça geniş potent biyolojik etki gösterirler. ANP ve BNP'nin fizyolojik etkileri benzerdir (Şekil 3). Her iki peptid de artmış venöz kapasite, azalmış vasküler tonus ile RAAS, endotelinler, sitokinler ve vazopressini içeren bir çok hormon sisteminin aktivitelerinin inhibisyonu ile ilişkilidir(66). Sol ventrikül disfonksiyonunda ANP ve BNP'nin her ikisinin de değerlerinin artmasına rağmen, BNP'nin değeri ANP'ye göre on kat daha fazla artar. Bu da farklı etkilerinin de olduğu fikrini desteklemektedir.

ANP ve BNP'nin eşsiz özelliklerinden biri refleks taşikardiye yol açmadan kardiyak ön yükü azaltabilme yetenekleridir. Bu düşüş muhtemelen vagal afferentlerin uyarılmasına, santral sinir sisteminden çıkan sempatik uyarının baskılanmasına ve otonom sinir uçlarından katekolamin salınımının azalmasına bağlıdır(77). Natriüretik peptidlerin ek olarak renal hemodinami ve fonksiyon üzerinde de doğrudan etkileri vardır. Afferent renal arteriyollerde vazodilatasyon ve efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon sonucu glomerüler kapillerlerde basınç artışı ve dolayısıyla glomerüler filtrasyonda artış olur(78). Böbrek tübüllerinde su ve Na⁺ Emilimi üzerine doğrudan etki ederek natriürez ve diürez yaparlar. Tüm bu etkiler sonucu arteriyel ve venöz yataklarda dengeli vazodilatasyon, böbrekten su ve tuz kaybıdır (Şekil 4). Natriüretik peptidler ayrıca kalpte ve diğer organlarda antimitojenik etki gösteriyor gibi görünmektedir, bu da hücre büyümesinin düzenlenmesinde potansiyel rollerini düşündürmektedir.

CNP'nin fizyolojik etkileri diğerlerinden farklıdır. Sınırlı diüretik ve natriüretik etkisi vardır, dolaşımda bulunmaz. Damarlarda otokrin ve parakrin etki ile vazodilatör ve vasküler hücre büyümesini inhibe edici etkisi mevcuttur(79).



Şekil 3. Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkileri. Artan miyosit gerilimine yanıt olarak ANP, atriyumlardan, BNP ise esas olarak ventriküllerden salınır. Her iki kardiyak natriüretik peptid de, natriüretik, diüretik ve vazodilatör özellikleri vasıtasıyla dolaşım homeostazının idamesinde ve kardiyovasküler sistemin artmış volüm yükünden korunmasında önemli rol oynarlar.



Şekil 4. ANP ve BNP'nin biyolojik etkileri

2.4.3.1. ANP'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri

ANP, kardiyak output, kardiyak indeks, atım hacmi, EF'de belirgin bir artışla birlikte sağ atriyum ve pulmoner arter basınçlarında düşme meydana getirir, pulmoner vasküler rezistans ve santral kan basıncını düşürür(80). Miyokardiyal ön ve ard yükü azaltır, koroner arterleri genişletir ve egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiği iyileştirir(81).

2.4.3.2. ANP'nin böbrekler üzerine etkileri

Yapılan pek çok araştırmada ANP'nin glomeruler filtrasyon hızını (GFR), idrar akım hızını, sodyum, fosfat, magnezyum, kalsiyum ve potasyum atılımını artırdığı idrar osmolalitesini ise azalttığı tesbit edilmiştir(82). ANP, glomerullerde afferent arteriyoler direnci azaltır, efferent arteriyoler direnci ise artırır. Böylece glomeruler kapiller hidrostatik basınç artar. Buna bağlı olarak filtrasyon fraksiyonu ve GFR artar. Renal yetmezlikte ANP düzeyi artar.

2.4.3.3. ANP'nin düz kaslar üzerine etkileri

ANP, daha önceden daralmış büyük arterlerin düz kaslarını ve bağırsak düz kaslarını gevşetir. ANP vertebral, femoral, karotid ve koroner arterlere göre renal arterler üzerinde daha çok vazodilatör etkiye sahiptir. Damar düz kasındaki bu gevşeme guanilat siklaz aktivitesinde ve özellikle c-GMP'de artışla sağlanır.

2.4.3.4. ANP'nin RAAS üzerindeki etkileri

ANP'nin İV verilmesiyle belirgin ve geriye dönüşümlü olarak renin sekresyon hızı, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron seviyesi azalır(83). Renin sekresyonundaki düşüşün mekanizması tam bilinmemekle birlikte GFR'deki artışla makula densa'da meydana gelen sodyum konsantrasyonunda yükselme başlıca neden olarak tarafından ileri sürülmektedir. Plazma aldosteronunun ise iki sebeple düştüğü kabul edilmektedir:

- 1- Plazma renin ve angiotensin II'de azalma,
- 2- ANP'nin adrenal zona glomeruza'daki reseptörleri yoluyla aldosteron sekresyonunu doğrudan inhibe etmesi.

2.4.3.5. ANP'nin endokrin sistem üzerine etkileri

ANP'nin sentez ve sekresyonu üzerine glukokortikoidler, androjenler ve tiroid hormonları gibi hormonların etkisi gösterilmiştir(84). Diğer taraftan ANP, kardiyovasküler sistem içinde bu hormonların biyolojik etkilerinin pekçoğunun düzenleyicisidir. ANP'nin plazma arginin vazopressin seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir. Plazma noradrenalin seviyesini yükselttiği, aldosteronun adrenal zona glomerulozadan salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir(80).

2.4.3.6. ANP'nin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri

Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde ANP'nin bağlanma yerleri, beyinde subfornikal organ, median eminens, area postrema, nukleus traktus solistarius ve 3. ventrikülün ön bölümünü içine alan hipotalamik bölgedir. Bunlardan nukleus traktus solitarius, area

postrema, 3. ventrikülün ön bölümü renine bağlı hipertansiyonun gelişmesinden ve kontrolünden sorumludurlar. Subfornikal organ ise tuz ve su dengesiyle birlikte kan basıncının MSS'de ki kontrol yerleridir(85). Bunlardan başka choroid pleksus, silier cisim, pia mater gibi yapılar üzerine ANP'nin etkisiyle vücut su ve elektrolit dengesiyle birlikte serebrospinal sıvı üretim hızı düzenlenir(86).

2.4.4. Natriüretik peptidlerin klinik kullanımı

Benzersiz özellikleri ve kardiyovasküler fizyolojideki rolleri sebebiyle kardiyak natriüretik peptidler hali hazırda hipertansiyon, KKY ve AKS'lar gibi pek çok kardiyovasküler durumda diagnostik ve prognostik belirteçler olarak kullanılmaktadır(87). Tüm bu hastalıkların ortak son noktası, miyokardiyal apopitoz, fibroz ve remodelinge neden olan nörohumoral aktivasyon sürecini başlatan sol ventrikül disfonksiyonudur. Natriüretik peptidler arasında BNP, kardiyak disfonksiyonun belirlenmesinde daha duyarlı ve özgül görünmektedir.

2.4.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Natriüretik Peptidler

Sol ventrikül yüklenmesi ve miyokardial hasara bağlı akut Mİ'nin erken döneminde kardiyovasküler peptidlerin (renin, aldosteron, epinefrin, norepinefrin, BNP, ANP, adrenomedullin) seviyesi yükselir. Bunların akut Mİ zemininde kan basıncının ve vücut sıvı hacminin düzenlenmesinde değişik fizyolojik rolleri vardır. Ayrıca miyokardiyal hücrelerin proliferasyonu ve hipertrofisi ile yakından ilişkilidirler(88).

Son yıllarda akut Mİ ve BNP ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda Mİ sonrası yüksek plazma BNP düzeyinin daha büyük infarkt alanı, artmış ventriküler yeniden şekillenme (remodelling), düşük ejeksiyon fraksiyonu, kalp yetersizliği ve ölümle orantılı olduğunu gösterilmiştir(89). Eski kardiyak belirteçlerin aksine BNP, iskeminin yaygınlığı ve şiddetini, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun derecesini göstermede önemli bir belirteçtir(90).

Akut Mİ geçiren, erken dönemde koroner anjioplasti işlemi uygulanan on altı hastanın plazma immun reaktif atrial natriüretik peptid seviyeleri 1., 3., 7., 14. ve 28. günlerde ölçülmüş ve normal bireylerinki ile karşılaştırılmıştır(91). Plazma ANP konsantrasyonunun miyokard infarktüsünün ilk günü normale göre yaklaşık iki buçuk kat arttığı, daha sonra azalarak üçüncü gün yaklaşık normal düzeye döndüğü tespit edilmiştir. Benzer çalışmalarda da akut Mİ seyrinde ANP piki iki ilâ yedinci günler arasında tespit edilmiştir(92,93). Miyokard infarktüsünün birinci gününde ölçülen yüksek ANP seviyeleri

pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ile doğru, termodilüsyon yöntemi kullanılarak ölçülen kardiyak indeks ile ters orantılı bulunmuştur.

Trombolitik tedavi uygulanan akut Mİ'lü hastalarda natriüretik peptidler ile kollajen oluşumunun serumdaki belirteçlerinin [tip III prokollajenin amino terminal propeptidi (PIIINP), tip I prokollajenin intakt amino terminal propeptidi (PINP) ve çapraz bağlı telopeptidinin karboksi terminali (ICTP)] değerlendirildiği bir çalışmada, ANP ve BNP'nin insanlarda akut Mİ'nü müteakiben kollajen skar dokusu oluşumunu ve sol ventriküler remodellingi düzenleyici rol oynadığı tespit edilmiştir(94). Müracaatta, dördüncü günde ve taburculukta NT-proANP seviyelerine bakılmış, pik CK-MB ve Troponin T seviyeleri ile korelasyon bulunmuştur. Dördüncü gün skar oluşumu açısından serum kollajen belirteçleri ile birlikte değerlendirildiğinde ise sadece PIIINP ile NT-proANP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada yapılan ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül sistol sonu çapı ve EF ile taburculuk NT-proANP seviyelerinin korele olduğu görülmüştür.

Svanegaard ve ark. akut Mİ geçiren ve sadece medikal tedavi (ASA, ADE_I, nitrat) uygulanan 22 hastanın NT-proANP düzeyleri ve ekokardiyografik olarak sol kalp boşlukları altı ay boyunca takip etmişlerdir(95). Altı ayın sonunda sol kalp boşluklarındaki dilatasyonu, artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncına bağlamışlardır. Plazma NT-proANP seviyelerinin sol atriyal alan ölçümleri ile korele olduğunu ve bunun altı aya kadar devam ettiğini bulmuşlardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu prospektif çalışmaya, Aralık 2006 ilâ Ocak 2008 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi (S.Ü.M.T.F.H.) Kardiyoloji Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne, akut STYMI tanısı ile yatırılan 110 hasta dahil edildi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri şunlardı:

- a) Akut STYMI geçiriyor olması,
- b) Sinüs ritminde olması,
- c) Hastanın ekojenitesinin transtorasik ekokardiyografik değerlendirme için yeterli olması.

Akut Mİ tanısı, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması ile konulmuştur:

- 20 dk'dan uzun süren, intravenöz veya sublingual nitrat uygulamasıyla geçmeyen tipik göğüs ağrısı.

- Miyokardiyal nekroz belirteci spesifik enzimlerin (CK-MB, Troponin I) normal değerlerinin iki katından daha yüksek olması.

- Standart on iki kanallı EKG'de birbirini izleyen iki ya da daha fazla taraf derivasyonunda $\geq 0,1\text{mV}$ veya prekordiyal derivasyonda $\geq 0,2\text{mV}$ ST segment elevasyonunun, Q dalga değişikliklerinin, sol dal bloğunun varlığı(6).

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip hastalar, ilgili durum ekokardiyografik parametreleri ve NT-proANP seviyelerini etkilediği için çalışmaya dahil edilmedi:

- Semptomların başlangıcından itibaren >12 saat sonra hastaneye müracaat eden hastalar
- ST segment yükselmesiz Mİ
- Atriyal infarkt (PR segmentinin I, II, III, V₅, V₆'da elevasyonu veya prekordiyal derivasyonlarda 0.15mV ya da I, II, III'te 0.12mV depresyonu)(96)
- Atriyal Fibrilasyon (AF)
- Killip sınıf $\geq$ II kalp yetmezliği
- Kardiyojenik şok
- Serum kreatinin seviyelerinde artış ($\geq 1,5\text{mg/dl}$) ile birlikte akut böbrek yetmezliği
- Geçirilmiş Mİ, PKG, KABG-O öyküsü
- ≥ 80 yaş
- Ciddi kalp kapak hastalığı varlığı
- Dilate kardiyomiyopati

- Kronik akciğer, karaciğer ya da böbrek hastalığı
- Kanser olması
- Son bir ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon veya yanık öyküsü olması
- Akut enfeksiyonun bulunması.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları, bel ve kalça çevreleri, aterosklerotik risk faktörleri kaydedildi. Beden kütle indeksleri (BKİ) [$\text{Kilo}/(\text{Boy})^2$] ve DuBois formülü [$\text{Vücut Yüzey Alanı(VYA)} = \text{Kilo(kg)}^{0.425} \times \text{Boy(cm)}^{0.725} \times 0.007184$] kullanılarak vücut yüzey alanları hesaplandı. Müracaat nabız sayıları ve kan basınçları kaydedildi.

Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (17.11.2006 tarihli, Toplantı Sayısı 8, Karar Sayısı 2006/155).

3.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme, hastaneye yatışın ilk 48 saati içinde, hastaların rutin tedavileri devam ederken Philips ATL HDI 5000 (Philips Medical Systems, Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington, ABD) ve Philips Envisor C HD (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) model ekokardiyografi cihazları ve 2-4 mHZ fazlı transduserler kullanılarak transtorasik yaklaşımla EKG eşliğinde sol lateral dekübitus pozisyonunda çalışmaya kör, deneyimli bir sonograf tarafından yapıldı. Tüm ölçümler alınırken Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin tavsiye ettiği kriterler göz önünde bulunduruldu(45). Standart parasternal uzun eksen görüntülerden sol atriyum, aort çapı, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, septal ve arka duvar kalınlıkları ölçüldü. Apikal dört ve iki boşluk görüntülerden sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volümleri ve EF, modifiye Simpson metodu kullanılarak ölçüldü(97). Sol ventrikül duvar hareketlerine göre (1:normokinetik, 2:hipokinetik, 3:akinetik, 4:diskinetik, 5:anevrizma) puan verilerek toplam sol ventrikül duvar hareket skoru ve bu sayının değerlendirilen segment sayısı olan 16 rakamına bölünmesiyle sol ventrikül duvar hareket indeksi (SVDHI) hesaplandı. Renkli akım görüntüleme yöntemi kullanılarak kapak yetmezlikleri ve devamlı akım (CW) Doppler kullanılarak triküspid yetmezliği üzerinden tahmini sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) bulundu. Transmitral akım örnekleri, PW Doppler ile apikal dört boşluk görüntülerde örnek volümü, kan akımına paralel olacak şekilde, mitral kapak uçları hizasına yerleştirilerek elde edildi. Elde edilen kayıtlardan pik E hızı, pik A hızı, DZ ölçüldü ve E/A oranı hesaplandı. Sol ventrikül çıkış yolu akımı ve mitral doluş akımı birlikte kaydedilerek İVKZ, İVGZ ve ejeksiyon zamanları saptandı. Bu ölçümlerle elde

edilen izovolümik dönemlerin toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile miyokard performans indeksi (MPI) hesaplandı(98).

$$MPI = (\dot{V}GZ + \dot{V}KZ) / ET$$

Diyastolik fonksiyon E/A oranı, DZ, İVGZ ve Ea değerleri kullanılarak normal, anormal relaksasyon, pseudonormal ve restriktif patern şeklinde derecelendirildi.

Standart ekokardiyografik değerlendirme sonrası her iki atriyumun ML ve Sİ çapları apikal dört boşluk görüntülerden faydalanılarak ölçüldü. Modifiye Simpson metodu kullanılarak atriyal alan ve volüm ölçümleri yapıldı. Tüm hastalar için atriyal volümler VYA'na bölünerek atriyal volüm indeksleri elde edildi.

Pulmoner ven akımının değerlendirilmesi için, apikal dört boşluk görüntüden, renkli Doppler akımı yardımı ile PW örnek volümü sağ üst pulmoner venin proksimalde 1cm içine yerleştirildi. Pulmoner sistolik ileri akım hızı (Ps), pulmoner diyastolik ileri akım hızı (Pd), pulmoner diyastolik geri akım hızı (atriyal geri akım hızı)(Ra) ve Ps/Pd oranı elde edildi.

Ek olarak aynı cihazların doku Doppler fonksiyonu kullanılarak vuru akım doku Doppler yöntemiyle apikal dört boşluk görüntüden örnek volümü mitral anulusun septal köşesine yerleştirilerek erken diyastolik hız (Ea) ölçüldü. Ekspirium sonunda, ardışık üç kalp atımından yapılan ölçümlerin ortalama değeri alındı.

3.3. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi monoplan sineanjiyografi sistemi, Philips Optimus 200 DCA anjiyografi cihazı (Philips Medical Systems, Shelton, CT, ABD) ile yapıldı. Sağ veya sol transfemoral yaklaşım ve Judkins tekniği ile standart pozisyonlarda selektif koroner anjiyografi yapıldı. Opak madde olarak iopromide (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Almanya) kullanıldı. Arteriyografiler, 35 mm sinefilm kullanılarak 25 kare/sn hızda kaydedildi.

Aterosklerotik KAH'nın şiddetinin belirlenmesi için Gensini skoru; yaygınlığının değerlendirilmesi için damar skoru kullanıldı. Damar skoru hesaplanırken 3 ana koroner damar ve majör yan dallarında %70 ve daha fazla darlık olduğunda her bir arter için 1 puan verildi. Sol ana koroner arterde (SAKA) %50 ve daha fazla darlık durumunda ilave 1 puan daha verilerek; maksimum 4 üzerinden toplam skor bulundu(99).

Gensini skoru ise SAKA, LAD, Cx ve sağ koroner arterin (RCA) belli kısımlarındaki lezyonların ciddiyetine göre puan verilerek hesaplandı. %0-24 arasındaki lezyona 2, % 25-49 arasındaki lezyona 4, %50-74 arasındaki lezyona 8, %75-89 arasındaki lezyona 16,

%90-99 arasındaki lezyona 32, %100'lük lezyona 64 puan verildi. Eger sağ koroner arter dominant ise SAKA'deki lezyon puanı 5; proksimal LAD ve Cx lezyon puanı 2.5; orta LAD lezyonu puanı 1.5; RCA, distal LAD, distal Cx, lezyon puanı 1; optus marginalis (OM1) ve diagonal (D1) yan dallarındaki lezyon puanı 1; diğer yan dallarda ki lezyon puanı 0.5 sabit çarpanı ile çarpıldı. Bulunan rakamlar toplanarak total Gensini skoru hesaplandı. Sol sistem dominant ise RCA proksimal, orta ve distal kısım lezyon puanı 0.5 sabit çarpanı ile çarpıldı. Sonuçta KAH ciddiyetini gösteren toplam Gensini skoru sayısal olarak elde edildi(100).

3.4. Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların koroner yoğun bakım ünitesine yatışında venöz kanları alınarak S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında Counter-Beckman cihazıyla serum glukoz, üre, kreatinin, sodyum (Na⁺), potasyum(K⁺), AST, ALT seviyeleri; Hematoloji laboratuvarında Counter Gen-S sistem cihazı ile plazma hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit (Plt) beyaz küre (WBC) düzeyleri ölçüldü.

İlk 24 saat içinde, 12 saatlik açlığı takiben venöz kan alınarak S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında enzimatik kolorimetrik metod ile serum total kolesterol (TK), HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. LDL-kolesterol seviyesi TK-(TG/5+ HDL) formülü ile hesaplandı.

İlk 48 saat içinde venöz kan örneği alınarak S.Ü.M.T.F.H. Mikrobiyoloji laboratuvarında serum hsCRP düzeyi Dade Behring Cardio Phase kiti ile nefelometrik yöntemle ölçüldü. EDTA'lı tüpe venöz kan alınarak S.Ü.M.T.F.H. Hematoloji laboratuvarında plazma fibrinojen seviyesi, STA Compact cihazı ile manyetik yöntemle çalışıldı.

ANP ölçümleri için gerekli kan örnekleri, hastaneye müracaatın ilk 12 saatinde, antekübital venden supin pozisyonda EDTA'lı tüplere (her hastadan 3ml kan numunesi içeren iki tüp) alındı. Tüpler, buz aküleri arasında 20 dakika içinde S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarına götürüldü. Soğutmalı santrifüjde 4±2°C derecede 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma elde edildi. Plazma örnekleri (200 µl) her vaka için çift olarak ependorf kapaklı tüplere alındı ve -80°C derecede saklandı. Plazma NT-proANP düzeyi ELISA yöntemi ile ticari olarak mevcut bir kit [Enzyme Immunoassay For The Quantitative Determination Of Human proANP(1-98) In EDTA Plasma, Heparin Plasma, Urine Or Cell Culture Supernatants. Cat. No. BI-20892, Biomedica, Wien, Avusturya] kullanılarak S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 13.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. ANP seviyeleri ile nominal değişkenlerin ilişkisini değerlendirmek maksadıyla korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi için parametrik dağılım gösteren verilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Testi, parametrik dağılım göstermeyen veriler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi için ise Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. ANP düzeyleri ile korelasyon gösteren parametreler arasındaki ilişkinin gücünü değerlendirmek için çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Lineer regresyonu analizinde adım adım “backward” yöntemi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi için Ki-kare testi kullanıldı. İkili grupların ANP düzeylerinin karşılaştırılmasında ise Student’s t testi kullanıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Tüm testler için iki taraflı p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya S.Ü.M.T.F.H. Kardiyoloji kliniği koroner yoğun bakım ünitesine Aralık 2006 – Ocak 2008 tarihleri arasında akut STYMİ tanısıyla yatırılan, çalışma kriterlerine uygun 110 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların genel demografik özellikleri

	Hastalar n = 110
Yaş (yıl)	58.1 ± 10.5
Cinsiyet (Erkek)	94 (%85.5)
Boy (cm)	165.6 ± 17.8
Kilo (kg)	75.5 ± 12.5
VKİ (kg/m ²)	27.0 ± 4.4
Bel çevresi (cm)	95.9 ± 11.5
Kalça çevresi (cm)	98.4 ± 9.0
Aile hikayesi	30 (%27.3)
Sigara	82 (%74.5)
Hipertansiyon	31 (%28.3)
Diabetes mellitus	19 (%17.3)

Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü (%85.5) orta yaşlı (ortalama 58,1 yaş) erkeklerdi. Hastaların 31’i (%28.3) hipertansifti, ortalama hipertansiyon süresi 6,6 ± 4.2 yıldır. 19 hasta (%17.3), ortalama 4 yıllık diyabetikti. Hastaların çoğunluğunun sigara içme öyküsü vardı (82 hasta, %74.5), ortalama sigara içme süresi 35,2 paket*yıldı. 19 hasta, ortalama 5.7 yıl önce sigarayı bırakmıştı.

Hastaların biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerleri incelendiğinde (Tablo 8), müracaat kan şekerlerinin yüksek, HDL-kolesterollerinin ise düşük olduğu izlenmektedir.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar değerleri

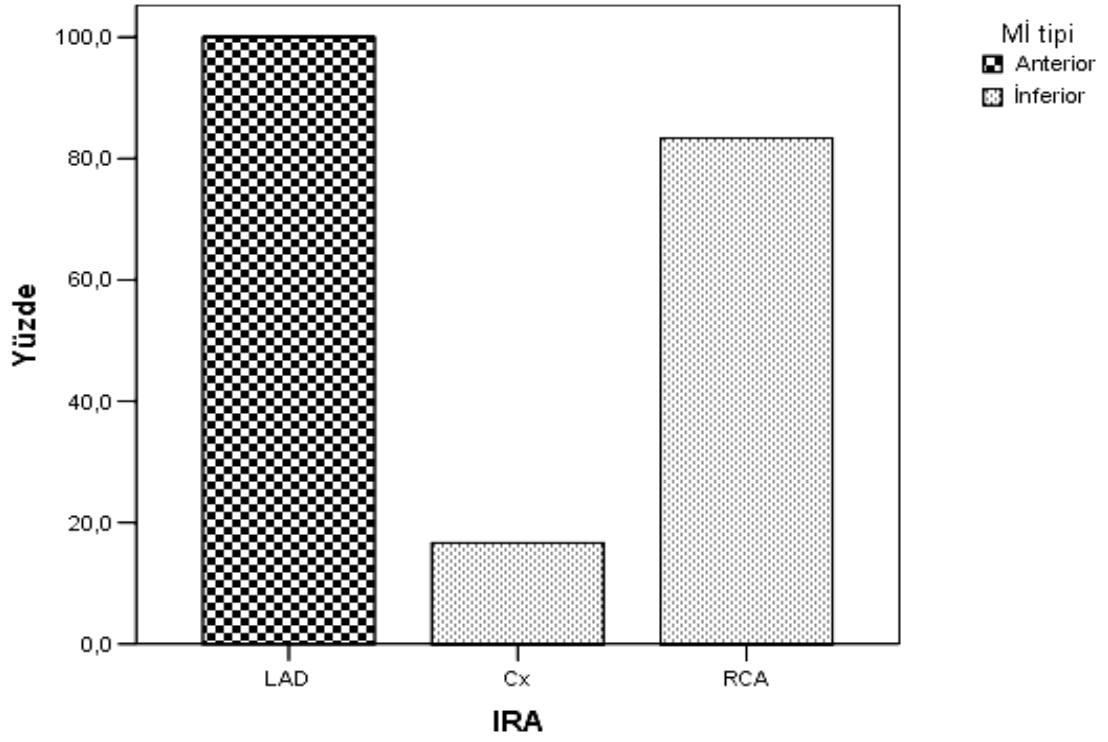
	Hastaların Değerlerinin Ortalaması (n = 110)	Laboratuvar Normal Değer Aralığı
WBC (K/uL)	12.4 ± 3.9	4 – 10
Hemoglobin (g/dL)	14.4 ± 1.6	12.1 – 17.2
Hematokrit (%)	43.1 ± 4.6	36.1 – 50.3
Trombosit (10e3/uL)	231.6 ± 65.2	150 – 400
Glukoz (mg/dL)	154.0 ± 53.8	70 – 110
Üre (mg/dL)	32.4 ± 11.6	17 – 43
Kreatinin (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.4 – 1.0
Na (mg/dL)	136.2 ± 12.1	136 – 144
K (mg/dL)	4.1 ± 0.4	3.6 – 5.1
AST (u/L)	64.6 ± 11.8	15 – 41
ALT (u/L)	40.9 ± 15.8	14 – 54
Total kolesterol (mg/dL)	187.5 ± 47.2	130 – 200
Trigiserid (mg/dL)	140.6 ± 44.8	30 – 200
LDL-kolesterol (mg/dL)	120.8 ± 39.4	70 – 150
HDL-kolesterol (mg/dL)	36.7 ± 8.8	40 – 60
Pik Troponin I (ng/dL)	96.1 ± 33.5	0 – 1
Pik CK-MB (ng/dL)	197.6 ± 18.5	0 – 5.8
hs-CRP (mg/L)	7.6 ± 3.9	0 – 3
Fibrinojen (mg/L)	336.8 ± 110.5	200 – 400

Hastaların %20.9'u (23 hasta) Mİ öncesi eforla ilişkili (SAP), %50'si (55 hasta) istirahatatta angina (UAP) tarifliyordu (Tablo 9). Tüm hastalar Killip Sınıf I idi. 62 hastada (%56.4) Mİ, anterior duvara lokalize ve İSA, LAD iken, inferior Mİ geçiren 48 hastanın (%43.6), 40'ında (%36.4) sorumlu lezyon RCA'da, 7'sinde (%6.4) Cx'te idi (Şekil 5).

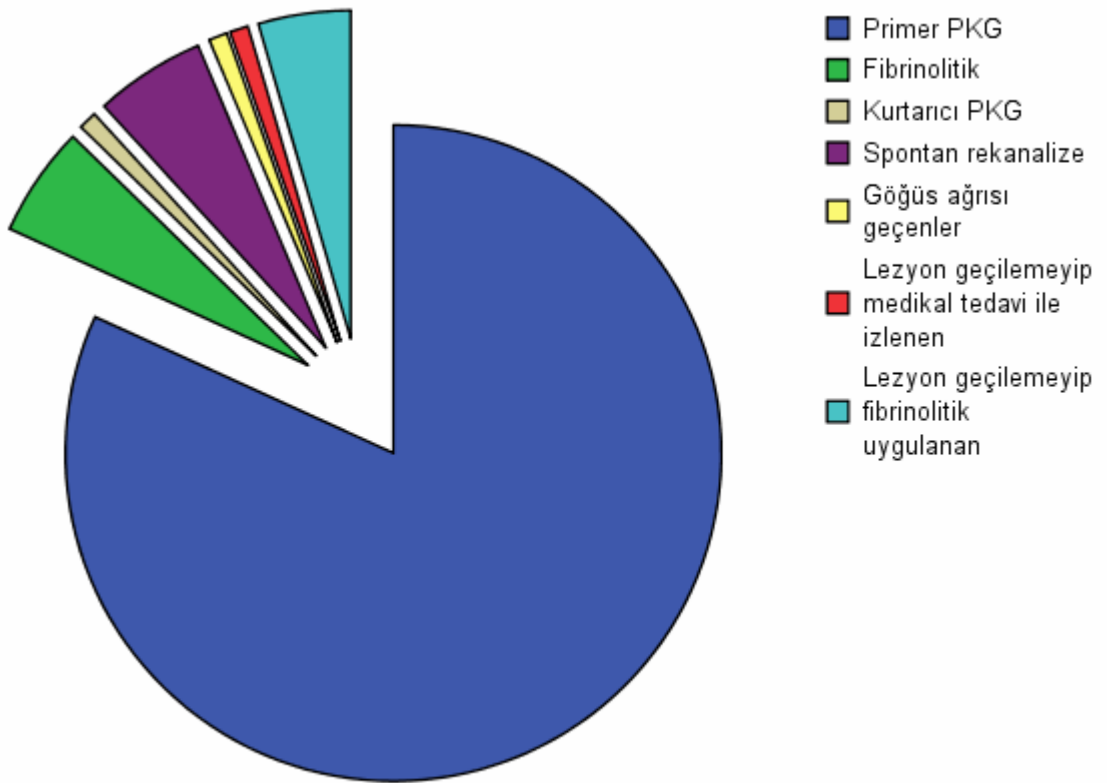
Tablo 9. Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri

	Hastalar n = 110
Müracaat Kalp Hızı (atım/dk)	72.5 ± 12.0
Müracaat Kan Basıncı (SKB/DKB)(mmHg)	110 ± 20 / 70 ± 10
Pre-Mİ SAP mevcudiyeti (%)	20.9
Pre-Mİ UAP mevcudiyeti (%)	50
Mİ tipi (anterior/non-anterior) (%)	56.4 / 43.6
IRA (LAD/Cx/RCA) (%)	56.4 / 6.4 / 43.6
Revaskülarizasyon Yöntemi (PKG/Fibrinolitik/diğer) (%)	81.8 / 8.2 / 10
Gensini Skoru	104.0 ± 54.6
Damar Skoru	1.5 ± 0.7

Hastaların %81.8'ine (90 hasta) primer PKG yapılırken (ortalama 4.8±4.2 saat, min. 45 dakika, max. 20 saat içinde), 6 hastaya (%5.5) müracaatlarının ilk üç saati içinde (ortalama 2.4 ± 0.8 saat), streptokinaz ile fibrinolitik tedavi (1.500.000IU, 45 dakika İV infüzyon şeklinde) uygulandı (Şekil 6). Sevk edildiği sağlık kurumunda fibrinolitik uygulanan 1 hastaya (%0.9) göğüs ağrısının devam etmesi nedeniyle kurtarıcı PKG yapıldı. Koroner anjiyografi sonucu spontan rekanalizasyon tespit edilen 6 hastaya (%5.5) ve müracaatlarında göğüs ağrısı olmayan 1 hastaya (%0.9) müdahale edilmedi. 6 hastanın (%5.5) koroner anjiyografide tespit edilen lezyonu kılavuz tel ile geçilemediği için PKG uygulanamadı. Bu hastalardan 5'ine (%4.5) fibrinolitik uygulandı.



Şekil 5. Mİ tipi ve infarkt sorumlu arterin (İSA) dağılımı.



Şekil 6. Revaskülarizasyon Tipine Göre Hastaların Dağılımı

Hastaların konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri Tablo 10’da verilmiştir. Hastaların M-mod yöntemi ile ölçülen sistol ve diyastol sonu sol ventrikül çapları, duvar kalınlıkları, sol atriyum çapı (SAAPÇ) normal sınırlar içindeydi. Transmitral akım hızlarından pik E hızı normalden düşük, pik A hızı yüksekti. PAB hafif (3.7 mmHg) artmıştı.

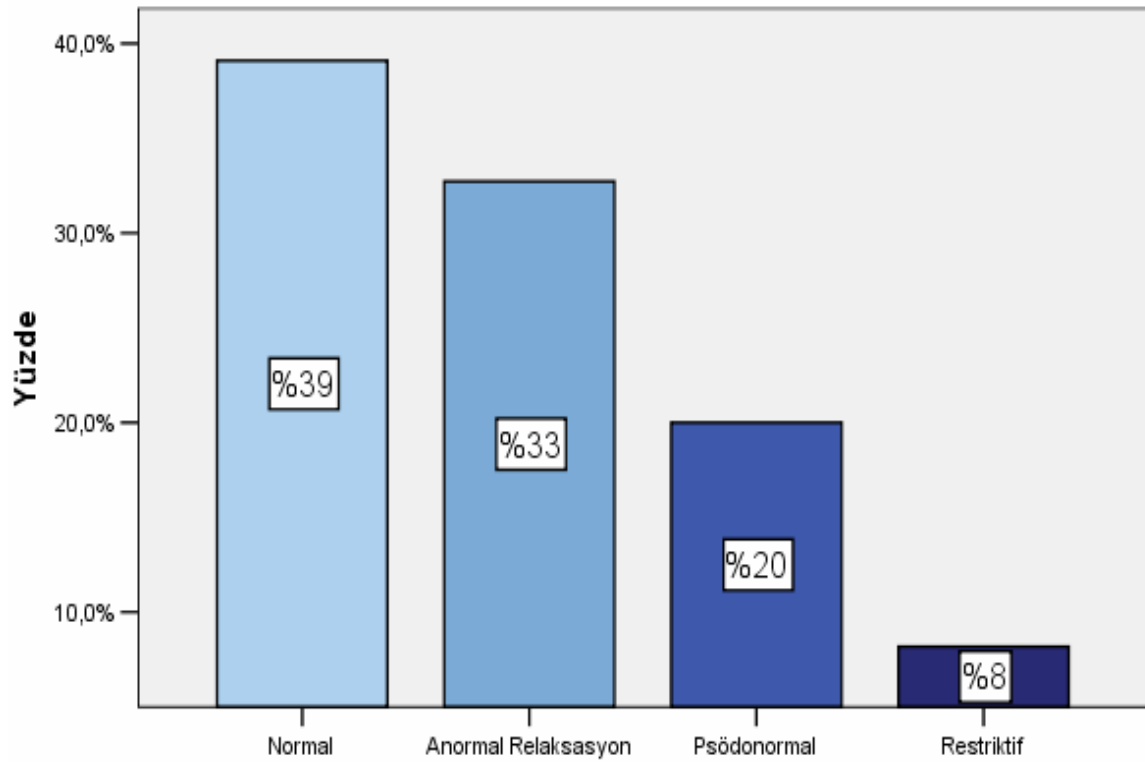
Tablo 10. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografik ölçümleri

	Hastaların Değerlerinin Ortalaması (n = 110)	Normal Değer Aralığı
SVDSÇ (cm)	4.8 ± 0.4	3.7 – 5.6
SVSSÇ (cm)	3.2 ± 0.4	2.5 – 4.1
İVS kalınlığı(cm)	0.9 ± 0.1	0.6 – 1.1
PD kalınlığı(cm)	0.9 ± 0.1	0.6 – 1.1
SAAPÇ (cm)	3.6 ± 0.4	1.9 – 4.0
SV EF (%)	49 ± 7	> 60
SV FS (%)	33.4 ± 6.6	25 – 46
SV kas kitlesi indeksi (gr/m ²)	82.2 ± 24.2	♂ <131; ♀ <100
SVDHİ	1.5 ± 0.3	1
E (cm/sn)	68.2 ± 17.1	85 ± 15
A (cm/sn)	69.7 ± 18.7	55 ± 15
PAB (mmHg)	28.7 ± 5.3	≤ 25
SV MPI	0.52 ± 0.10	0.39 ± 0.05

Hastalarda diyastolik fonksiyonların ekokardiyografik parametreleri (Tablo 11) ve diyastolik disfonksiyon tipine göre dağılımı (Şekil 7) aşağıdaki gibiydi. Buna göre 43 hastanın (%27) diyastolik fonksiyonları normal bulunurken, 36 hastada (%22.6) anormal relaksasyon paterni, 22 hastada (%13.8) yalancı normal patern ve 9 hastada (%5.7) restriktif patern tipinde diyastolik disfonksiyon izlendi.

Tablo 11. Hastaların ekokardiyografik diyastolik fonksiyon parametreleri

	Hastaların Değerlerinin Ortalaması (n = 110)	Normal Değer Aralığı
E/A	1.06 ± 0.51	1.28 ± 0.25
DZ (msn)	154.8 ± 36.0	181 ± 19
İVGZ (msn)	91.9 ± 21.0	74 ± 7
Ea (cm/sn)	8.3 ± 2.1	>8
E/Ea	8.7 ± 3.3	≤ 8
Ps (cm/sn)	50.0 ± 12.6	49 ± 8
Pd (cm/sn)	41.6 ± 10.3	41 ± 8
Ps/Pd	1.2 ± 0.3	≥ 1

**Şekil 7.** Hastaların Diyastolik Fonksiyonlarının Dağılımı

Hastaların atriyal ekokardiyografik ölçümleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Her iki atriyumun çapları normal sınırlarda idi. SAVpre’nin VYA’a oranı olan SAVİ, artmıştı (referans değer $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$, hasta değerlerinin ortalaması $26.5 \pm 7.1 \text{ ml/m}^2$).

Tablo 12. Atriyal ekokardiyografik ölçümler

	Hastaların Değerlerinin Ortalaması (n = 110)
SAAPÇ (cm)	3.6 ± 0.4
SAMLÇ (cm)	4.0 ± 0.5
SASİÇ (cm)	5.0 ± 0.5
SAAPre (cm ²)	17.6 ± 3.7
SAAPost (cm ²)	11.0 ± 3.1
SAVpre (cm ³)	51.2 ± 17.4
SAVpost (cm ³)	23.3 ± 10.6
SAVİ (ml/m ²)	26.5 ± 7.1
SA EF (%)	77.6 ± 5.4
SğAMLÇ (cm)	3.8 ± 0.7
SğASİÇ (cm)	4.7 ± 0.5
SğAAPre (cm ²)	15.1 ± 3.5
SğAAPost (cm ²)	9.4 ± 2.8
SğAVpre (cm ³)	41.1 ± 17.2
SğAVpost (cm ³)	20.4 ± 10.4
SğAVİ (ml/m ²)	22.1 ± 8.9
SğA EF (%)	48.4 ± 29.6

Hastaların NT-proANP seviyeleri (3.90 ± 3.75 nmol/L), kullanılan kitin referans normal değerine (1.45 nmol/L) göre yüksek bulunmuştur ($p= 0.001$).

Hastaların demografik özelliklerinin plazma ANP seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmek için Student's t testi kullanıldı. Hipertansif ve diyabetik hastalarda ANP düzeyleri daha yüksek iken cinsiyet ve sigara kullanımı ANP düzeylerini etkilemiyordu (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların demografik özelliklerine göre NT-proANP düzeyleri (nmol/L)			
	Var	Yok	<i>p</i>
Sigara Kullanımı	3.5	4.6	0.186
Hipertansiyon	5.3	3.0	0.003
Diabetes Mellitus	5.3	3.2	0.025

Hastaların NT-proANP seviyelerini nominal değişkenler ile ilişkisini incelemek için korelasyon analizi yapıldığında, NT-proANP seviyelerinin, yaş, müracaat diyastolik kan basıncı, pik troponin I değeri ile korele olduğu tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların NT-proANP seviyelerini etkileyen klinik parametreler		
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	0.235	0.018
Müracaat diyastolik kan basıncı	0.2	0.048
Pik Troponin I seviyesi	0.273	0.007

Klinik ve anjiyografik özelliklerin ANP düzeyleri üzerine etkileri incelendiğinde; anterior Mİ geçiren hastaların ANP seviyeleri ile diğer Mİ lokalizasyonlarına sahip hastaların ANP seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla 4.06 ± 3.26 nmol/L vs 3.96 ± 3.17 nmol/L, $p=0.7$). Yine farklı İSA için ANP seviyeleri benzerdi (LAD, Cx ve RCA için sırasıyla 3.94, 4.34, 3.71 nmol/L; $p=0.8$). Damar skoru ile ANP seviyeleri arasında korelasyon bulunmazken ($p=0.08$) Gensini skoru ile ANP düzeyleri koreleydi ($r=0.258$, $p=0.009$). Uygulanan revaskülarizasyon yöntemine göre ANP seviyeleri incelendiğinde PTKA yapılan hastaların ANP düzeyleri yapılmayanlara kıyasla daha yüksekti (primer PKG, fibrinolitik tedavi ve müdahale edilmeyenler için sırasıyla 4.21, 1.87, 2.37 nmol/L; $p=0.03$).

Primer PKG uygulanan hastalarda revaskülarizasyon işlemi öncesi geçen süre ile ANP düzeyleri koreleydi ($p=0.02$).

Konvansiyonel eko-kardiyografik ölçümlerden, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıklarının, mitral E ve A hızlarının, NT-proANP seviyeleri ile pozitif; sol ventrikül atım volümünün ise negatif korele olduğu tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların NT-proANP seviyelerini etkileyen konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri

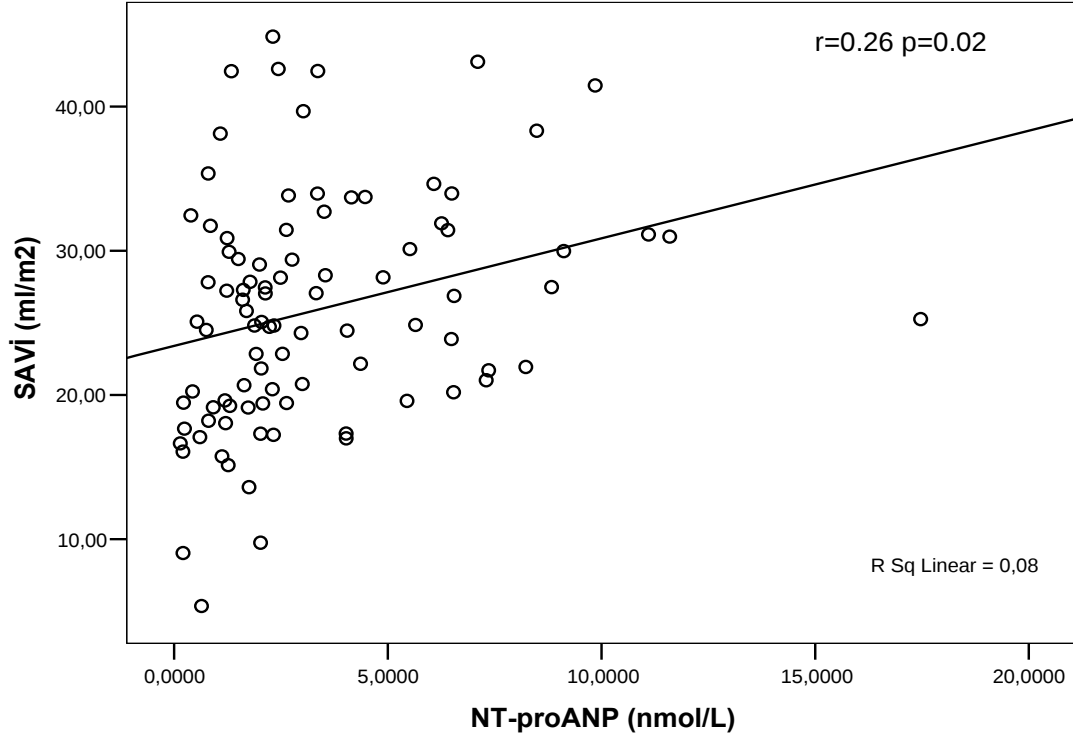
	r	p
İVS kalınlığı	0.239	0.011
PD kalınlığı	0.194	0.040
Mitral E hızı	0.189	0.045
Mitral A hızı	0.277	0.003
Sol Ventrikül Atım Volümü	- 0.387	0.022

Diyastolik disfonksiyonun tayini için kullanılan ekokardiyografik parametrelerden E/A oranı, EDZ, İVGZ, Ps, Pd değerleri ile NT-proANP seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, diyastolik fonksiyon tipine göre ortalama NT-proANP seviyeleri normal, anormal relaksasyon, pseudonormal ve restriktif paternde sırasıyla 3.26, 4.64, 2.82 ve 6.55 nmol/L ölçüldü ($p>0.05$).

NT-proANP düzeylerinin, atriyal ekokardiyografik parametrelerden, sol atriyumuna ait konvansiyonel M-mod ekokardiyografi ile ölçülen anteroposterior çap(SAAPÇ) hariç diğer çap, alan ve hacim ölçümleri ile korele olduğu izlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların NT-proANP seviyelerini etkileyen atriyal parametreler

	r	p
SAMLÇ	0.278	0.004
SASİÇ	0.215	0.024
SAAPÇ	0.162	0.093
SAAPre	0.318	0.001
SAVpre	0.272	0.004
SAApst	0.349	0.001
SAVpost	0.332	0.001
SAVİ	0.283	0.006



Şekil 8. Sol atriyal volüm indeksi ve NT-proANP ilişkisi.

ANP düzeyleri ile korelasyon ilişkisi gösteren parametrelerin etkisinin bağımlı-bağımsız olduğunu göstermek için lineer regresyon analizi yapıldı. Korelasyon gösteren tüm parametreler (yaş, müracaat diyastolik kan basıncı, pik troponin I düzeyi, Gensini skoru, İVS ve arka duvar kalınlıkları, sol ventrikül atım volümü, sol atriyum çapları, alanları, hacimleri ve volüm indeksi) analize dahil edildi. Adım adım geriye çekme yöntemiyle lineer regresyon analizi yapıldı. Yaş, pik troponin I düzeyi ve SAVİ, NT-proANP seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkiliydi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların NT-proANP seviyeleri ile bağımsız ilişkili parametreler ($r^2=0.247$)		
	β	p
Yaş	0.289	0.006
Pik troponin I düzeyi	0.364	0.001
SAVİ	0.232	0.027

Çalışmamızda atriyum boyutlarıyla diğer parametrelerin ilişkisini tayin etmek amacıyla atriyal boyutların en doğru göstergesi olarak kabul edilen maksimum atriyal hacmin

(SAVpre, SğAVpre) VYA'ya oranı olan volüm indeksleri (SAVİ, SğAVİ) kullandık. Her iki indeks de atriyal ölçümler ile (çap, alan, hacim) koreleydi ($p<0.05$).

Klinik özelliklerden sadece hipertansiyon mevcudiyeti SAVİ ile ilişkiliydi (29.2 vs 24.7 nmol/L, $p=0.017$). Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerin atriyal volüm indeksleri ile ilişkisi Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. SAVİ ve SğAVİ ile diğer ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi

	SAVİ	SğAVİ
SVDSÇ	$p=0.157$ $r=0.121$	$p=0.309$ $r=0.003$
SVSSÇ	$p=0.122$ $r=0.230$	$p=0.251$ $r=0.018$
İVS	$p=0.245$ $r=0.014$	$p=0.161$ $r=0.131$
PD	$p=0.200$ $r=0.047$	$p=0.117$ $r=0.274$
Mitral E hızı	$p=0.276$ $r=0.006$	$p=-0.126$ $r=0.239$
Mitral A hızı	$p=0.225$ $r=0.025$	$p=-0.084$ $r=0.432$
Sol ventrikül atım hacmi	$p=0.335$ $r=0.010$	$p=0.291$ $r=0.027$
Sol ventrikül diyastol sonu volümü	$p=0.347$ $r=0.001$	$p=0.335$ $r=0.001$
Sol ventrikül sistol sonu volümü	$p=0.270$ $r=0.011$	$p=0.154$ $r=0.153$

Diyastolik disfonksiyon tiplerinden restriktif paternde SğAVİ'nin normale göre düşük olduğu izlenmiştir (14.24 vs 22.12 ml/m², $p=0.008$). Yine diyastolik disfonksiyonun tipi tayin edilirken kullanılan ekokardiyografik parametrelerden EDZ ve İVGZ'nin SğAVİ ile korele olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0.032$ ve 0.019).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut Mİ geçiren hastalarda, atriyumlardan salınan ANP düzeyleri ve sol atriyal dilatasyonun, Mİ sonrası morbidite ve mortalitenin güçlü bağımsız bir prediktörü olduğu bilinmektedir(3,4). Akut Mİ sonrası gelişen ventriküler değişiklikler ile NT-proANP düzeyi arasındaki ilişki daha önce gösterilmiş olmakla beraber, atriyal boyut ve fonksiyonların NT-proANP üzerine etkisini ortaya koyan bir veriye rastlanmamıştır(101). Bu çalışmada, akut STYMİ vakalarında, atriyal parametreler, NT-proANP seviyeleri ve koroner arter hastalığına bağlı değişkenler (Mİ tipi, İSA, damar skoru, Gensini skoru) arasındaki ilişki incelendi.

Atriyal Boyut ve Fonksiyonların Önemi

Atriyumlar, rutin ekokardiyografik değerlendirme sırasında çoğu kez gözardı edilen kardiyak yapılardır. Kantitasyonunda çoğu kez sadece M-mod ekokardiyografi ile sol atriyal anteroposterior çap ölçümü ile yetinilir. Oysa atriyumların özellikle de sol atriyumun boyut ve fonksiyonlarının pek çok kardiyovasküler hastalık için prognostik değeri ortaya konmuştur(3,49,50,55).

Her ne kadar M-mod ile sol atriyum çapı ölçülmesi kolay bir parametreyse de sol atriyumun asimetrik yapısı nedeniyle sol atriyal boyutu yansıtmada doğruluğu tartışmalıdır(102). Sol atriyal hacim hesabı, alan ya da çap ölçümüne göre sol atriyal boyutu daha tutarlı bir şekilde ortaya koymaktadır. Dahası, sol atriyal dilatasyon her yöne doğru olamayabileceği için anteroposterior çap ölçümü sol atriyal boyut değişikliklerini göstermede yeterince duyarlı olmayabilir. Sol atriyal volüm ölçümünde en iyi yöntemin apikal dört boşluk görüntüden Simpson tekniği ile ölçüm olduğu bildirilmiştir(102).

Demografik ve antropometrik özellikler sol atriyum boyutu üzerine etkilidir. Vücut büyüklüğünün etkisini bertaraf etmek için sol atriyal ölçümlerin VYA'na indekslenmesi önerilmiştir. Cinsiyetin etkisi de indeks değerler kullanılarak ortadan kaldırılabilir.

Sol atriyal hacim, diyastolik disfonksiyonun derecesi ile birlikte artış gösterir. Sol atriyumda oluşan yapısal değişiklikler anormal doluş basınçlarına kronik maruziyetin yansımasıdır. Sol atriyum boyutlarının, hemodinamiden fazlaca etkilenen sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve dolum basınçlarından daha fazla prediktif değeri vardır. Diyabetik hastalarda glucostick ile parmak ucundan ölçülen kan şekeri ile HbA1c değeri arasındaki ilişki gibi Doppler ve doku Doppler yöntemi kullanılarak ölçülen sol ventrikül doluş basınçları kısa vadeli hemodinamik durumun monitörizasyonu için uygunken sol ventrikül doluş basınçlarının zaman içindeki ortalama etkisinin tayininde sol atriyal hacim

ölçümleri daha uygundur(103). $SAVI \geq 32 \text{ ml/m}^2$, %100 spesifite ve %67 sensitivite ile anormal diyastolik fonksiyonu belirler. Hatta doku Doppler yöntemi ile elde edilen ve yüksek ventrikül doluş basınçlarının bir göstergesi olan E/Ea oranı ile koreledir($r=0.516$, $p<0.001$)(104).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu ölçen Doppler parametrelerinin sağlıklı bireylerden son dönem dilate kardiyomyopati hastalara kadar geniş bir hasta popülasyonunda major istenmeyen kardiyovasküler olayların prediktörü olduğu bilinmektedir(105,106) Özellikle restriktif paterndeki diyastolik disfonksiyonun akut Mİ geçiren hastalarda, mortalite ve morbiditenin güçlü bir prediktörü olduğu bildirilmiştir(107). Ancak diyastolik fonksiyon değerlendirilirken kullanılan Doppler parametreleri akut hemodinamik değişikliklerden oldukça etkilenmektedir. Atriyal boyutlar özellikle de sol atriyal volüm daha stabil bir parametredir. Hem önceden varolan kardiyovasküler durumu, hem de akut kardiyak disfonksiyona bağlı artan sol ventriküler dolum basınçlarını yansıtır.

AF veya valvüler kalp hastalığı olmayan kişilerde, artmış sol atriyal boyutlarla major istenmeyen kardiyovasküler olayların arasındaki ilişkiye işaret eden hatırı sayılır miktarda veri mevcuttur(3,108-120). Kardiyovasküler Sağlık çalışmasında (Cardiovascular Health Study) sinüs ritminde ve sol atriyum çapı $>5\text{cm}$ olan hastalarda AF gelişme riski 4 kat yüksek bulunmuştur(121). Framingham çalışmasında (The Framingham Heart Study) sol atriyum çapındaki 5mm'lik artış AF gelişme riskinde %39'luk artma ile birliktedir(122). $SAVI \geq 32\text{ml/m}^2$, yaş ve serebrovasküler hastalık için bilinen klinik risk faktörlerinden bağımsız olarak inme insidansında artma ile birlikte bulunmuştur(115). SV EF $\geq 50\%$ olan 1375 hastanın 4.3 ± 2.7 yıl takibinde bazal $SAVI \geq 32\text{ml/m}^2$, KKY gelişiminin bağımsız prediktörüdür(118).

Mayo Klinik'de (Minnesota, ABD) yapılan bir çalışmada bilinen konjenital kalp hastalığı, kalp pili, geçirilmiş kalp kapak operasyonu, kalp transplantasyonu öyküsü olmayan, değişik şikayetlerle (dispne, presenkop, çarpıntı, vs.) kardiyoloji kliniğine müracaat eden hastaların (423 hasta, yaş ortalaması 71) standart ekokardiyografik değerlendirmesine ek olarak sol atriyal çap, alan ve hacimleri ölçülmüştür(120). M-mod ile ölçülen sol atriyal anteroposterior çap; yaş, erkek cinsiyet, BMI, VYA, kalp hızı, sistolik kan basıncı, AF, öyküde KAH, Mİ, HT, DM, TİA, KKY varlığı ile ilişkiliydi. Ekokardiyografik ölçümlerden ise sol ventrikül EF, İVS ve PD kalınlığı, SVDSC, SVSSÇ, boya indekslenmiş sol ventriküler kütle, mitral E hızı, mitral A dalgasının süresi, PVs, PVd, PV-Ra, triküspit yetmezlik akımının hızı ile korele olduğu tespit edilmiştir. Sol

atriyal çap ile en gl korelasyon gösteren parametreler, boya indekslenmiş sol ventrikül kütlesi ve AF varlığı bulunmuştur. Aynı hastaların SAVİ'leri ile yukarıda sayılan parametrelerden BMİ, sistolik kan basıncı, paroksizmal AF mevcudiyeti, mitral A dalgasının süresi ve PV-Ra dışındakiler ve ek olarak diyastolik kan basıncı, inme öyküsü, mitral A hızı, E/A oranı, DZ ile korele olduğu izlenmiştir ($p<0.05$). Hastalar AF, inme, TİA, Mİ, koroner revaskülarizasyon, KKY, kardiyovasküler ölüm gelişimi açısından yaklaşık 3.5 ± 2.3 yıl takip edilmiştir. Mracaatında sinüs ritminde olan ($n=317$) ve kardiyovasküler olay gelişen hastaların ($n=62$) sol atriyumlarının kantitasyon için kullanılan metoda bakılmaksızın daha geniş olduğu tespit edilmiştir ($p<0.0001$). SAVİ, dört kategoriye ayrılmıştı: $<28 \text{ ml/m}^2$ normal, $28-34 \text{ ml/m}^2$ hafif geniş, $34-40 \text{ ml/m}^2$ orta derecede geniş, $\geq 40 \text{ ml/m}^2$ ařırđ geniş. SAVİ kategorisinde her bir basamak artış ile kardiyovasküler olay gelişme riski artmaktaydı ($p<0.0001$). Mracaatında AF' olan hastalarda ($n=106$) ise ister çap, ister alan ya da hacim, tüm sol atriyal boyutlar kardiyovasküler riskin bir göstergesi değildi. Yazarlar bu durumundan, yüksek sol ventriküler dolum basınçlarından bağımsız olarak artmış sol atriyal remodeling ve fibrozis ile birlikte taşıkardinin indüklediği atriyal miyopatiye bağlı progresif ve refrakter sol atriyal dilatasyonu sorumlu tutmuşlardır.

Daha genç ve sağlıklı bireylerde ($n=2804$, yaş ortalaması 59.2) demografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak yapılan 7 yıllık bir takip çalışmasında (The Strong Heart Study); sol atriyum çapı, kardiyovasküler olay gelişiminin güçlü, bağımsız bir prediktörü bulunmuştur(123). Artmış sol atriyum boyutu; yaş, kadın cinsiyet, BKİ, HT, DM gibi kardiyovasküler risk faktörleri, yüksek fibrinojen ve CRP seviyeleri, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ile koreleydi ($p<0.05$).

Çalışmamızda sol atriyal boyutun kantitasyonunda kullanılan M-mod sol atriyum anteroposterior apı(SAAP), apikal iki ve dört boşluktan alan ve hacim ölçümleri ve VYA'na bölünerek elde edilen indeks değerler birbirleri ile korele idi($p<0.05$). Yine sağ atriyum çap, alan ve hacim ölçümleri birbirleriyle ve SAVİ ile koreleydi ($p<0.05$). Yaş, kilo, boy, BKİ ile atriyal ölçümler arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik. SAVİ, cinsiyet farkı gözetmez iken SAVİ kadınlarda daha düşüktü (sırasıyla 18.5 vs 22.5 ml/m^2 , $p=0.15$). Çalışmamızda SAVİ'nin hipertansif hastalarda artmış olduğunu tespit ettik (29.2 vs 24.7 ml/m^2 , $p=0.01$). Diyabetik hastalarda diyabetin sresinden bağımsız olarak SAVİ daha yüksekti (27.5 vs 25.4 ml/m^2 , $p=0.3$). Esansiyel hipertansiyonda ve tip II DM'de bozulan sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına bağlı gelişen sol atriyal dilatasyon,

SAVİ'nin bu hastalarda artışının sebebi olabilir. Sigara kullanımı atriyal boyut ve fonksiyonları etkilemiyordu.

Klinik pratikte rutin ekokardiyografik değerlendirme sırasında ölçülen parametrelerden sol ventrikül septal ve arka duvar kalınlıkları ve sol ventrikül hacimleri SAVİ ile korele iken sol ventrikül çapları SğAVİ ile koreleydi (Tablo 17). Daha önceki çalışmalarda tespit edilen sol ventrikül kas kitlesi (left ventricular mass) ile atriyal boyutlar arasında bir ilişki yoktu. Hipertansif hastalığın süresinin nispeten kısa olması (~6 yıl) nedeniyle kas kitlesinin fazla artmaması (82.2 gr/m²) beklenen ilişkinin kaybolmasının nedeni olabilir. Yine EF, FS, SVDHİ ile atriyal boyutlar arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik. Hastaların çoğunun (%81.8) erken dönemde (4.8 saat) primer başarılı PKG ile revaskülarize edilmesi, sol ventrikül fonksiyonlarındaki ilerleyici kaybı ve buna bağlı atriyal etkilenmeyi önlemiş olabilir.

Akut STYMI'de Atriyal Boyut ve Fonksiyonlar

Akut Mİ vakalarında, sol atriyum iskemik olaydan etkilenmemiş ise sol ventrikül ve sol atriyum fonksiyonları arasında ters bir ilişki söz konusudur. Sol ventrikül fonksiyonları azalırken sol atriyal fonksiyonlarda artma gözlenir(52). Sol atriyumun sol ventriküle olan katkısı, sol atriyumun Frank-Starling mekanizmasını kullanması ile açıklanır. Mİ sonrası güçlü atriyal kontraksiyonlardan dolayı, sol ventrikül diyastol sonu basıncı, ortalama PCWP'ndan yüksektir. Ayrıca sol atriyumun sol ventrikül atım volümüne katkısı normal bireylerde %20 iken Mİ'nde %35'e çıkar. Böylece Mİ'lü hastalarda, atriyal kontraksiyon, ventrikül fonksiyonlarının bozulma tipine bakmaksızın sol ventrikül doluş basıncına ve atım volümüne büyük katkı yapar(40).

Akut Mİ geçiren hastalarda atriyal değişiklikleri irdeleyen birkaç adet çalışma mevcuttur(3,40,54,124-126). Möller ve ark. akut Mİ geçiren 314 hastanın (ort. 70 yaş) SAVİ'lerini ölçmüşler, 32 ml/m²'yi kestirim (cut-off) değeri olarak tüm nedenlere bağlı mortalite yönünden takip etmişlerdir(3). Hastaneye yatışında SAVİ >32 ml/m² olan hastalar, ≤32 ml/m² olanlara göre daha yaşlıydı; DM, HT, geçirilmiş revaskülarizasyon öyküsü, Killip sınıf ≥II kalp yetmezliği, AF ve ST yükselmesi Mİ daha sıkı, daha çok fibrinolitik tedavi uygulanmıştı. SAVİ, sol ventriküler çap ve EF ile koreleydi. 15 aylık takip sonucunda, sol atriyal dilatasyonun, Mİ sonrası sağkalımın diğer tüm prognostik parametrelerden (kalp yetmezliği, çok damar tutulumu, anterior Mİ, DM, AF gibi klinik ve EF, SVDHİ, MY, diyastolik disfonksiyon belirteçleri gibi ekokardiyografik) daha güçlü bir prediktörü olduğu sonucuna varmışlardır [tehlike oranı(hazard ratio)=6.1, $p<0.001$].

ARGAMI-2 (Argatroban in Myocardial Infarction-2 Study) çalışmasının alt grubunda ilk kez Mİ geçiren hastaların (n=313, yaş ort. 62) hastaneye yatışının ilk iki günü içerisinde SAVİ'leri ölçülmüş ve yaş, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, inme veya TİA öyküsü, müracaatta kalp yetmezliğinin olması (Killip sınıf $\geq$ II), daha geniş sol atriyum (SAVİ >32 ml/m²) ile birliktelik göstermiştir ($p<0.001$)(124). Sol atriyumu geniş olanlar (SAVİ >32 ml/m²) ile olmayanlar arasında Mİ tipi (ST yükselmeli, ST yükselmez), yerleşimi (anterior, inferior, vs.), uygulanan revaskülarizasyon yöntemi (fibrinolitik, PKG, KABG-O), hospitalizasyon boyunca aritmi, AF, VT, VF, kardiyojenik şok gelişimi yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Artmış SAVİ, orta-şiddetli MY, daha yüksek sol ventriküler çap ve hacim, daha düşük EF ile koreleyken sol ventrikül diyastolik disfonksiyon paterni ile ilişkili değildi. Beş yıllık takip sonrası yaş, DM, EF ve SAVİ >32 ml/m² tüm nedenlere bağlı ölümün bağımsız prediktörleri bulunmuştur (SAVİ için risk oranı 2.05, %95 güven aralığı 1.02–4.11, $p=0.04$). Üstelik SAVİ'nin prediktif değeri Mİ sonrası birinci yıldan itibaren başlamaktadır.

Akut STYMI geçiren hastaların (n=48, yaş ort. 64) uygulanan revaskülarizasyon yöntemine göre 3 gruba ayrılarak (fibrinolitik, primer anjioplasti, medikal tedavi ile takip) müracaat ve 6. ay atriyal ekokardiyografilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada revaskülarize edilmeyen hastaların sol atriyumu revaskülarize edilenlere göre anlamlı olarak daha geniş ($p<0.05$), primer PKG ya da fibrinolitik uygulanan hastalarinki ise benzerdi (sırasıyla 56 ± 3 , 47 ± 3 , 51 ± 5 ml)(54). Yine revaskülarize edilmeyen hastaların, mekanik veyahut fibrinolitik kullanılarak reperfüze edilen hastalara göre 6. ayda sol atriyal kontraktilite ve EF'nun azalmış olması, Mİ sonrası sol ventriküler kompliyans ve relaksasyonda daha fazla bozulma ve sol atriyal ardyükte artışa bağlanmıştır.

Primer PKG uygulanan 140 STYMI'li hastanın işlem sonrası sağlanan koroner kan akımının kardiyak remodeling üzerine etkisini ekokardiyografiyle incelenmiştir(125). İlk 24 saat içerisinde bakılan sol ventrikül çapları ve sol atriyal hacim, TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesiyle (TIMI myocardial perfusion grade, TMP) ile ilişkili bulunmazken; TMP <2 olan hastaların EF'si daha düşük, SVDHI daha yüksek, diyastolik disfonksiyon bu hastalarda daha sıklıkla. Altı aylık takipte, düşük TMP'li hasta grubunda kardiyovasküler olay sıklığı artmamakla beraber, müracaata göre SVDŞ, SAVİ, SVDHI artmış, EF düşmüştü. Yeterli perfüzyon sağlanan hastalarda (TMP ≥ 2) ise sol ventrikül ve atriyum boyutları gerilemişti. Anterior yerleşimli Mİ ve TIMI 3 akım sağlansa bile revaskülarizasyon sonrası kötü miyokardiyal perfüzyonun, sol atriyal remodelingin bağımsız belirleyicileri olduğu bulunmuştur.

Akut anterior Mİ geçiren, sistolik fonksiyonları kısmen korunmuş ($EF \sim \%55$) hastaların (hasta grubu, $n=34$, yaş ort. 57) normal bireylerle (kontrol grubu, $n=20$, yaş ort. 55) karşılaştırıldığı bir çalışmada, Mİ geçirenlerde SAAPÇ ve sol ventrikül duvar kalınlıklarının artmış; EF, pulmoner ven hızları (PVs, PVd) azalmıştı ($p<0.05$)(40). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları incelendiğinde, hasta grubunda mitral E hızı, DZ, E/A ve Ea daha düşük bulunmuştu. Sol atriyal ölçümler ile diyastolik disfonksiyonun tayininde kullanılan geleneksel ve doku Doppler parametreleri yakın ilişkiliydi ($p<0.05$). SAVpost, SAEF her iki grupta benzerken, hasta grubunda SAVpre, SAVİ, sol atriyum prekontraksiyon, conduit, aktif boşalma volümleri artmış, pasif boşalma volümü azalmıştı ($p<0.01$). Araştırmacılar bu durumu sol ventrikül atım hacmini korumak için meydana gelen atriyal kompensasyon ile açıklamışlardır.

Çalışmamızda Mİ lokalizasyonu (anterior, inferior), İSA (LAD, Cx, RCA), uygulanan revaskülarizasyon yöntemi (primer PKG, fibrinolitik) ile atriyal boyutlar arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik. Revaskülarize edilmeyen hastalar ile reperfüzyon sağlananlar arasında da fark yoktu. Hastaların erken dönemde daha çok primer PKG ile başarılı bir şekilde revaskülarize edilmesi, müdahale edilmeyen hastaların çoğunda spontan rekanalizasyon tespit edilmesi nedeniyle bu sonucun ortaya çıktığını düşünüyoruz. Yine KAH'nın yaygınlığının bir ifadesi olan damar skoru da atriyal boyutlarla ilişkili değildi. KAH'nın ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılan Gensini skoru sol atriyal çap ve hacim ile koreleydi ($p<0.01$). Kronik miyokardiyal iskemiye bağlı oluşan sol ventriküler diyastolik disfonksiyon artmış sol atriyal boyutun sebebi olabilir.

Akut Mİ sonrası bozulan diyastolik fonksiyonlar, dispne, halsizlik, azalmış egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir. Sol ventriküler basınç artışına bağlı miyositlerde gerilme ve miyokardiyal enerji üretiminde olur, nörohormonal aktivasyon ve ventriküler remodeling başlar. Tüm bu değişiklikler sağkalımı olumsuz yönde etkiler. Çalışmamızda diyastolik disfonksiyonun kantitasyonu için kullanılan ekokardiyografik parametrelerin atriyumlar ile ilişkisini hem konvansiyonel hem de doku Doppler ekokardiyografi yöntemini kullanarak inceledik. Hastaların mitral E hızı normalden düşük, DZ kısalmış, E/Ea oranı artmış; mitral A hızı, E/A oranı, Ea normal sınırlardaydı. Mitral E hızı, sol atriyal boyutlarla koreleydi ($p<0.01$). E/A oranı ve Ea değeri ile atriyal boyutlar arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik. E/Ea oranı ile sol atriyum hacmi pozitif korelasyon gösteriyordu ($p<0.05$). Anormal relaksasyon paterninde atriyal boyutlar değişmemişken, pseudonormal paternde sol atriyal boyutlar normalken sağ atriyum hafif genişlemişti (normale göre SğAVİ değeri 22.1 vs 27.1 ml/m², $p=0.1$). Diyastolik disfonksiyonun daha şiddetli formu olan restriktif

paternde ise sol atriyum dilate izlenmişti (sırasıyla 30.8 vs 26.9 ml/m², $p=0.2$; 22.1 vs 14.2 ml/m², $p<0.01$). Pulmoner ven akım hızları normal sınırlardaydı (Ps/Pd ~ 1.2); diyastolik akım hızı, sol atriyal çaplar, maksimum sol atriyal alan ve hacim ve sol atriyal EF ile koreleydi ($p<0.05$). Sonuç olarak hastaların yaklaşık %60'ında diyastolik fonksiyonlar bozulmuştu ve disfonksiyonun derecesi arttıkça atriyumlar genişliyordu.

Koroner Arter Hastalığında Atriyal Natriüretik Peptid ve Önemi

Miyokardiyal iskemi, temelde iki mekanizma ile ANP salınımını artırır: Sol ventrikül diyastol sonu basıncını arttırarak ve sol ventrikül diyastol sonu basıncını değiştirmeden duvar gerilimini arttırarak(127). KAH'na bağlı gelişen akut iskeminin sık görülen bir formu olan akut STYMİ'nin seyri sırasında plazma ANP düzeylerinin değerlendirildiği pek çok çalışma mevcuttur. Fibrinolitik uygulanan akut STYMİ hastalarında ölçülen plazma ANP seviyelerinin hastaneye müracaat esnasında yüksek tespit edilmiş, daha sonra hafifçe düşerek tekrar yükseldiği izlenmiş; ilk bir saatte görülen ANP yüksekliği, ani başlayan ventriküler disfonksiyona yanıt olarak atriyal depo granüllerden ANP'nin depleksiyonuna bağlanmıştır. İntrasellüler ANP sentezi ve granüllerin dolması için geçen süre içinde (müracaattan sonra 3-8 saat) plazma ANP seviyelerinde düşme olmuş (göreceli "hipo-ANP-izm"), ANP sentezinin adaptasyonunu müteakiben ANP seviyeleri tekrar yükselmiştir(135,136,137). Geç dönemde (≥ 6 saat) görülen ANP seviyelerindeki artış ise gelişen sol ventriküler disfonksiyona sekonder intra-atrilyal basıncın yükselmesi ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır(139). Göğüs ağrısının ilk on iki saati içinde primer PKG uygulanan, çoğu anterior akut Mİ geçiren on altı hastanın plazma ANP seviyeleri incelendiğinde, ilk gün normalin yaklaşık iki buçuk katına kadar yükseldiği, daha sonra azalarak üçüncü günde normale döndüğü görülmüştür(91). Akut STYMİ'nin erken döneminde (ilk 6 saat), infarkt boyutunun bir indeksi olan maksimum CK-MB düzeyi ile ANP seviyesinin korele olması, ANP salınımının esasen infarktın ciddiyetinin bir göstergesi olduğu ve ANP'nin iskemik kardiyak dokulardan salındığı varsayımına dayanan hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur(138). Fakat ANP düzeyleri ile infarkt yerleşimi, tutulan damar sayısı, reperfüzyon sağlanıp sağlanamaması arasında herhangi bir ilişki kaydedilememiştir(138).

Elektif şartlarda koroner anjiyografi ve PKG uygulanan hastalarda ise değişik sonuçlar bildirilmiştir. KAH şüphesiyle egzersiz talyum-201 SPECT görüntüleme uygulanan, iskemi tespit edilenlere daha sonra konvansiyonel anjiyografi yapılan hastaların sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, egzersiz sırasında ve beş dakika sonrasında

ölçülen ANP seviyelerinin istirahat düzeylerine göre anlamlı şekilde arttığı izlenmiştir. Plazma ANP seviyelerinin birden çok damar tutulumunu tespit etmede sintigrafi ile görsel değerlendirmeye göre istatistikî olarak daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir(128). Stabil ve anstabil angina pektoris olan hastalarda SPECT kullanılarak iskeminin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise sintigrafide iskemi tespit edilen hastalarda, egzersiz sonrası ANP seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Ancak, miyokard iskemisinin genişliği ile ANP düzeylerindeki artış miktarı arasında korelasyon kaydedilememiştir(129). Elektif koroner anjioplasti uygulanan tek damar hastalarının işlem öncesi (bazal) ve balon şişirilip damar tıkanıldıktan sonra ANP seviyeleri ölçülmüş, bazal ANP seviyeleri RCA lezyonu olanlarda en yüksek bulunmuş ve kronik sağ atriyal iskemiyeye bağlanmıştır. Damarın balonla oklüzyonunu takiben ANP seviyelerinde istatistikî anlamlı yükselme sadece LAD lezyonlarında gelişmiş, bu durum, LAD tıkanıklığı olan hastalarda, eş zamanlı ölçülen sağ atriyum basıncı ile ANP düzeyi arasındaki güçlü pozitif korelasyon ile izah edilmeye çalışılmıştır(130).

Elektif başarılı PTKA işlemi uygulanan kritik LAD ve Cx darlığı olan hastaların işlem öncesi, işlem sırasında ve sonrasında, ANP'nin atriyumlardan ilk salındığı yer olan koroner sinüsten ve periferik venlerden alınan kan numuneleri kullanılarak plazma ANP konsantrasyonları incelenmiş; koroner sinüsten alınan kandan ölçülen ANP seviyeleri, işlem öncesine göre balonun şişirilmesi ile birlikte istatistiksel olarak artarken söndürülmesiyle istatistiksel olarak azalmıştır. Eş zamanlı periferik damarlardan alınan kanda ölçülen ANP seviyeleri ise koroner sinüs ANP konsantrasyonlarını taklit etmekle birlikte işlemin seyri sırasında oluşan ANP seviyelerindeki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PTKA ile indüklenen miyokardial iskemi sırasında ANP seviyelerinde meydana gelen artış, sol ventrikül diyastol sonu ve sol atriyal basınçların artması ile birlikte gelişen iskemik sol ventriküler disfonksiyona bağlanmıştır. PTKA sırasında oluşan geçici miyokardial iskeminin, esasen iskemik sol ventriküler disfonksiyona ve sol atriyal basınç artışına yol açarak atriyal miyositlerin gerilimini arttırdığı ve ANP salınımı için güçlü bir uyarıcı olduğu öne sürülmüştür(131). Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına sahip (EF > %60) KAH şüphesi olan hastaların koroner anjiografi öncesi plazma NT-proANP düzeyleri incelendiğinde, proksimal (Amerikan Kalp Cemiyeti Sınıflamasına göre 1, 5, 6 ve 11. segmentler) lezyonu ($\geq$ %75) olan hastaların NT-proANP seviyesi distal lezyonu olanlara veya hiç lezyonu olmayanlara göre dahayüksek tespit edilmiştir(132). Bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu sonucu sol atriyal basınç artışı ve miyokardiyal iskemi, NT-proANP seviyelerindeki yüksekliğin sebebi

olarak gösterilmiştir. Benzer bir araştırma sonucu ortaya atılan diğer bir mekanizma ise, akut koroner sendrom nedeniyle PTKA uygulanan hastalarda işlem sonucu ANP seviyelerinde oluşan artışın, yine işlem sırasında seviyesinin yükseldiği gösterilmiş, kontr-regulator özelliklere sahip endotelin-1'in atriyal miyositler üzerindeki direkt potent uyarıcı etkisine bağlı olabileceğidir(133). Elektif PTKA sırasında anginası veya iskemik belirtileri olan ve ortalama PCWP yüksek seyreden (≥ 20 mmHg) hastaların femoral venden ölçülen ANP seviyeleri, PTKA sırasında anginası olmayan ve ortalama PCWP normal seyreden (≤ 13 mmHg) hastalarinkine göre daha yüksek bulunmuş ($p < 0.01$) ve PTKA'nın indüklediği miyokardiyal iskemiye bağlı ANP artışının subjektif bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir(134). Mİ'nün ilk gününde ölçülen plazma ANP seviyelerinin, sağ kalp kataterizasyonu ile kaydedilen ortalama sağ atriyum basıncı(140), pulmoner arter basıncı(141) ve PCWP ile korele olduğu, kardiyak indeksi azalmayan hastalarda ise değişmediği(140) izlenmiştir. Mİ oluşturulan tavşanlarda infarkt sorumlu koroner arterin geç reperfüzyonu ile plazma ANP seviyelerindeki artışın korele olduğu gösterilmiştir(142). Mİ sonrası erken dönemde sintigrafi ile tespit edilen perfüzyon defektleri ile ANP düzeyleri ilişkili bulunmuştur(143).

Mİ sonrası yüksek ANP seviyeleri, kardiyak mortalitede artış ve kalp yetmezliği gelişimi ile birliktedir. Akut Mİ geçiren 130 hastanın ortalama 3 yıl takip edildiği bir çalışmada müracaat ANP düzeylerinin, kardiyak mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu bulunmuştur(4). Akut Mİ sonrası $EF \leq 40\%$ hastalara kaptopril uygulanması ile kalp yetmezliği gelişiminin azaldığı gösterilen SAVE (The Survival and Ventricular Enlargement) çalışmasının alt grubunda ($n=246$), infarktüs sonrası erken dönemde (ortalama 12 gün) ölçülen NT-proANP düzeylerinin, yaş, Killip sınıfı, sistolik kan basıncı, anterior yerleşimli miyokard infarktüsü, atrial aritmiler, geçici kalp yetmezliği, daha önceden KAH, DM, HT varlığı ve diüretik, digoksin kullanımı ile doğru; LVEF, pik CK-MB, erkek cinsiyet, trombolitik tedavi ile ters orantılı olduğu bulunmuştur(144). Üç yıllık takip sonunda, müracaat NT-proANP seviyesinin kardiyovasküler morbidite, mortalite ve kalp yetmezliği gelişiminin bağımsız ve güçlü bir nörohormonal prediktörü olduğu ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar bu sonucu, kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkmadan çok daha önce tespit edilebilen artmış atriyal basınç ve atriyal duvar gerilimi ile ANP arasındaki yakın ilişkiyle açıklamaya çalışmışlardır. Mİ geçiren hastaların tedavisine enalapril eklenerek altı ay takip edildiği CONSENSUS II (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) çalışmasında tedavi grubunda sol ventriküler volümölçümlerindeki gerilemeye düşük ANP seviyeleri eşlik etmiştir(145). Korunmuş sol

ventriküle fonksiyonuna sahip ($EF \geq 40$) Mİ hastalarında, plazma NT-proANP düzeyleri, iki yıllık takipte, istenmeyen kardiyak olayların öngörülmesinde ekokardiyografik ölçümlerden üstün bulunurken(101), kalp yetersizliği gelişen hastalarda prognostik değeri tespit edilememiştir(146). Ayrıca, yüksek NT-proANP seviyeleri, Mİ sonrası reinfarktüs gelişiminin bağımsız prediktörüdür(146). Benzer sonuçlar ST yükselmesiz Mİ geçiren hastalarda da elde edilmiş, yüksek NT-proANP düzeyleri kardiyak mortalite ile ilişkili bulunmuştur(147). Mİ sonrası kalp yetersizliği gelişen ($EF < 35$) ve KABG-O uygulanan hastaların bir yıllık takibinde ANP seviyelerinin seyri operasyon sonrası sol ventrikül disfonksiyonunda iyileşmeyle kuvvetli korele bulunmuştur(148). Geniş ölçekli ($n= 983$) LAMP (Leicester Acut Myocardial Infarction Peptide) çalışmasında, akut Mİ geçiren hastalarda, NT-proANP'nin(ANP_{1-98}) orta bölgesinin (MR-proANP) (ANP_{53-90}) düzeyleri hastaneye yatışı takiben beş gün boyunca ölçülmüş, daha sonra hastalar ortalama bir yıl boyunca kardiyak morbidite ve mortalite yönünden takip edilmiştir(149). MR-proANP düzeyleri ile Mİ lokalizasyonu (anterior veya diğer bölgeler) ve tipi (ST segment yükselmeli veya yükselmesiz) arasında herhangi bir ilişki tespit edilemezken kadınlarda, hipertansiflerde, KAH, DM, KKY öyküsü olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Plazma MR-proANP seviyeleri; yaş, Killip sınıfı ve NT-proBNP seviyeleri ile korele izlenmiştir. Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalarda MR-proANP ve NT-proBNP seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bir yıllık takibin sonunda müracaat MR-proANP ve NT-proBNP seviyeleri yüksek seyreden hastalarda reinfarktüs ve mortalitenin arttığı; bu iki belirtecin prediktif değerlerinin, yapısal miyokard hasarını ortaya koyan troponin, CK-MB gibi biyokimyasal parametrelerden daha üstün olduğu bildirilmiştir. MR-proANP'nin prognostik prediktif değeri, düşük NT-proBNP seviyelerinde dahi devam etmekteydi. Araştırmacılar, akut Mİ geçiren hastalarda risk stratifikasyonu ve prognoz tayini maksadıyla ANP ve BNP'nin birlikte kullanılmasını önermişlerdir.

Çalışmamızda, hastaların NT-proANP seviyelerini normalin yaklaşık 2.5 katı bulduk. Demografik özelliklerinden, yaş ile ANP seviyelerinin korele olduğu tespit edilmiştir ($p=0.018$). Bu sonuç ANP düzeylerinde yaşla birlikte görülen artışla uyumludur. Hipertansiyon ve sonucunda gelişen sol ventrikül hipertrofisi, yine ANP düzeyini yükselten sebeplerdendir. Bizim çalışmamızda da hipertansif ve sol ventrikül duvar kalınlığı artmış hastalarda ANP düzeyleri yüksek bulunmuştur (5.3 vs 3.0 nmol/L, $p=0.003$). Diyabetik hastalardaki izlenen daha yüksek ANP seviyeleri, literatürle uyumludur(150). NT-proANP'nin, CK-MB'den ziyade daha duyarlı olan troponin I'nın

pik seviyeleri ile korele olduğunu tespit ettik. Miyokardiyal infarkt yerleşimi (anterior, inferior, vs.), İSA ve damar skoru ile kantite edilen tutulan damar sayısı ile NT-proANP seviyeleri arasında herhangi bir ilişki tespit etmedik. KAH'nın ciddiyetinin bir göstergesi olan Gensini skorunun NT-proANP seviyeleri ile korele olmasını, yüksek Gensini skoruna sahip hastaların EF'lerinin daha düşük olmasına bağlı olabileceğini düşündük ($r=-383$, $p=0.001$). NT-proANP seviyeleri primer PKG yapılanlarda daha yüksekti ($p=0.03$). PTKA'nın indüklediği miyokardiyal iskemi, bu yüksekliğin sebebi olabilir. Primer PKG uygulanan hastalarda revaskülarizasyon işlemi öncesi geçen süre ile ANP düzeyleri koreleydi ($p=0.02$). Muhtemelen işlemin gecikmesi ile hasar gören miyokard miktarı artmakta ve NT-proANP seviyeleri yükselmektedir.

Atriyal Boyut ve Fonksiyonların ANP ile İlişkisi

Akut Mİ geçiren hastaların ANP seviyeleri ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara bakacak olursak, ilk akut Mİ teşhisiyle trombolitik tedavi yapılan hastaların hospitalizasyon süresince ölçülen NT-proANP düzeyi ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül sistol sonu çapı ve ejeksiyon fraksiyonu ile korele bulunmuştur(94). Nagaya ve ark. uygulanan tedaviyi ve revaskülarizasyon başarısını göz ardı ederek, infarktüs sonrası bir ay boyunca natriüretik peptid seviyelerini ölçmüşler; sol ventriküler hacim ve EF ile ilişkisini değerlendirmişlerdir(151). İlk bir ay içinde ölçülen plazma ANP düzeyleri ile sol ventrikül hacim değişiklikleri arasında bir ilişki kuramamışlar.

Çalışmamızda NT-proANP seviyeleri ile sol ventriküler çap, hacim veya EF arasında bir ilişki bulamadık, yalnızca atım volümü azaldıkça ANP seviyeleri artıyordu. Atım volümündeki azalma sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış ve sol atriyal gerilimi arttırarak ANP sekresyonunu uyarmış olabilir.

NT-proANP seviyeleri geleneksel M-mod yöntemiyle ölçülen SAAPÇ hariç diğer tüm sol atriyal çap, alan ve hacim ölçümleri ile koreleydi. Sağ atriyum boyutları ile ANP seviyeleri arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik. Her ne kadar ANP esasen sağ atriyumdan salınsa da akut Mİ sırasında sol ventrikül hasarı nedeniyle sol atriyum daha çok gerilir ve genişler. NT-proANP düzeyleri ile sol atriyal boyutlar arasındaki bu ilişkiye dayanarak, akut Mİ sırasında ANP'nin esas kaynağının sol atriyum olduğunu söyleyebiliriz.

Hem ANP hem de sol atriyum hacmi, Mİ sonrası sağkalımın güçlü prediktörleridir. ANP ölçümü klinik pratikte zahmetli ve pahalı bir işlemken sol atriyal boyutlar ve hacim,

rutin ekokardiyografik değerlendirme sırasında kolayca kantite edilebilir. Akut Mİ geçiren her hasta için, kardiyovasküler olay riski ve daha yoğun tedavi ve takip gerekliliğinin tayini maksadıyla basit ve kullanışlı bir yöntem olan sol atriyal hacim ölçümünün yapılmasını öneriyoruz.

Sonuç

Akut Mİ, iskemiye bağlı ilerleyici miyokardiyal hasarının yol açtığı ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyon ile birlikte dir. Ventriküler kompliyantaki azalma, sol atriyal basıncı arttırarak atriyal miyokardiyal gerilmeye ve dilatasyona neden olur. Atriyal gerilim ve sol ventrikül basınç artışı kardiyak peptid sekresyonunun primer uyaranıdır. Atriyumlardan salınan başlıca peptid olan ANP ve sol atriyal hacim artışı, Mİ sonrası sağkalımın güçlü prediktörleridir. Çalışmamızda, STYMİ geçiren hastalarda sol atriyal dilatasyon ile plazma NT-proANP seviyelerinin arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koyduk.

6. ÖZET

Amaç Akut miyokard infarktüsü (Mİ), iskemiye bağlı ilerleyici miyokardiyal hasarının yol açtığı ventriküler disfonksiyon ile birliktedir. Ventriküler kompliyanstaki azalma, sol atriyal basıncı arttırarak atriyal miyokardiyal gerilmeye ve dilatasyona neden olur. Atriyal gerilim ve sol ventrikül basınç artışı kardiyak peptid sekresyonunun primer uyarandır. Atriyumlardan salınan başlıca peptid olan ANP ve sol atriyal hacim artışı, Mİ sonrası sağkalımın güçlü prediktörleridir. Bu çalışmanın amacı, akut Mİ geçiren hastalarda, atriyal fonksiyonların ekokardiyografik ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak incelenmesi ve koroner lezyon ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem Çalışmaya, akut ST yükselmeli Mİ geçiren 110 hasta dahil edildi. Müracaatın ilk 12 saatinde, antekübital venden alınan kan numunelerinden ELISA yöntemi kullanılarak plazma NT-proANP düzeyleri ölçüldü. Transtorasik ekokardiyografi kullanılarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi, atriyal alan ve volüm ölçümleri yapıldı. Koroner anjiyografi yapılan hastaların filmleri incelenerek Gensini ve damar skorları hesaplandı. NT-proANP seviyeleri ile ekokardiyografik ve anjiyografik değişkenlerin ilişkisini değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Tüm testler için iki taraflı p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü (%85.5) orta yaşlı (ort. 58,1 yaş), sigara içicisi (82 hasta, %74.5) erkeklerdi. NT-proANP seviyeleri normalin iki katından fazla artmıştı (ort. 3.90 nmol/L). Hastaların yaklaşık yarısında (62 hasta, %56.4) infarktüs kalbin ön yüzüne lokalizeydi. Primer perkütan koroner girişim (PKG), hastaların çoğunluğunda uygulanan revaskülarizasyon yöntemi idi (%81.8). Plazma NT-proANP seviyeleri, yaş, müracaat diyastolik kan basıncı, pik troponin I değeri ile koreleydi. PKG yapılan hastaların NT-proANP düzeyleri daha yüksekti ($p=0.03$). Çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucu sol atriyum hacmi ile NT-proANP arasında bağımsız bir ilişki tespit edildi.

Sonuç Çalışmamızda, akut Mİ geçiren hastalarda sol atriyum boyutları ile plazma NT-proANP seviyelerinin korele olduğunu tespit ettik. Akut Mİ geçiren her hasta için, kardiyovasküler olay riski ve daha yoğun tedavi ve takip gerekliliğinin tayini maksadıyla basit ve kullanışlı bir yöntem olan sol atriyal hacim ölçümünün yapılmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler Akut miyokard infarktüsü, Atriyal Natriüretik Peptid, Sol atriyum

7. ABSTRACT

Aim Acute myocardial infarction (AMI) is related with ventricular dysfunction due to ischemia induced progressive myocardial damage. The decrease in ventricular compliance causes left atrial dilatation and stretching the atrial myocardium by increasing left atrial pressure. Left atrial stretch and left ventricular pressure overload are the main stimuli for secretion of cardiac peptides. Atrial natriuretic peptide (ANP) is the major cardiac peptide secreted from the atria. ANP and increased left atrial volume are powerful predictors of mortality after AMI. The aim of this study is to evaluate atrial functions of the patients early after AMI with echocardiographic and biochemical techniques and assess probable interaction between coronary lesions and atrial functions.

Materials and Methods 110 patients with acute ST elevation myocardial infarction have included the study. During the 12 hours after admission, plasma NT-proANP levels of the patients were analysed from the venous blood samples. Left ventricular systolic and diastolic functions were evaluated using transthoracic echocardiography. Atrial area and volumes were also measured. Gensini and vessel scores of the patients that undergone coronary angiography were calculated. To assess the relationship between plasma NT-proANP levels and the echocardiographic and angiographic parameters, correlation analysis was performed. All continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation and categorical variables as number and percentage. A *p* value <0.05 was considered to be statistically significant.

Results The majority of the patients admitted to the study were middle-aged (mean 58,1 years), smoker (82 patients, 74.5%), men (85.5%). The plasma NT-proANP concentrations of the patients with ST segment elevation AMI were increased significantly (mean 3.90 nmol/L). Most of the patients were presented with acute anterior myocardial infarction (62 patients, 56.4%). Primary angioplasty was performed in most of the patients (81.8%). Plasma NT-proANP concentrations were correlated with age, diastolic blood pressure, and peak troponin I levels. Plasma NT-proANP levels were also increased significantly in patients undergoing primary percutaneous angioplasty ($p=0.03$) compared with the patients taking fibrinolytics. Multivariate regression analysis showed the independent strong relation between the left atrial volume and the plasma NT-proANP levels.

Discussion These results suggest that left atrial dimensions and plasma NT-proANP levels were correlated in patients with AMI. Left atrial volume measurements should be

performed for every patient presented with AMI for predicting cardiovascular mortality and discriminating patients who need intensive therapy and follow-up.

Key Words Acute myocardial infarction, Atrial natriuretic peptide, Left atrium

8. KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2001;29:8-19.
2. Choong CY, Hermann HC, Weymann AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:800-808.
3. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207-2212.
4. Nakamura M, Arakawa N, Yoshida H, Funakoshi T, Chiba M, Makita S, et al. Prognostic Implications of Plasma Levels of Atrial Natriuretic Factor in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Internal Medicine* 1993;32:112-115.
5. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-2063.
6. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-2195.
7. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al. Task Force Report: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
8. Antman EM, Braunwald E, ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:1141-1165.
9. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-1121.
10. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg PR. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol*. 1999;68:S55-61.
11. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-1109.
12. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: re-appraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775.
13. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.
14. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;117:296-329.
15. Katz R, Purcell H. Churchills' In Practice Series: Acute Coronary Syndromes. Oxford: Elsevier Limited, 2006:72-101.

16. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger JB, et al; GRACE Investigators. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140:857-866.
17. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
19. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1994;90:2658-2665.
20. Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464.
21. Tezel T. Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Temel Prensipler, Kardiyoloji Derlemeleri. İstanbul: A Ajans, 2000:13-29.
22. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976;58:751-760.
23. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 1978;58:1072-1083.
24. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 1976;37:7-11.
25. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 1979;60:547-555.
26. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-325.
27. De Maria AN, Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1659-1662.
28. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:813-825.
29. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, Akdemir İ, Ergelen M, Akçay M. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:173-180.
30. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-875.
31. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
32. Wijbenga AA, Mosterd A, Kasprzak JD, Ligthart JM, Vletter WB, Balk AH, et al. Potentials and limitations of the Valsalva maneuver as a method of differentiating between normal and pseudonormal left ventricular filling patterns. *Am J Cardiol* 1999;84:76-81.

33. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new in sights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
34. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288-1295.
35. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:757-768.
36. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-2779.
37. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook* 3th ed. Rochester: Taylor & Francis Group, 2007:30-32.
38. Weyman AE. *Principles and Practice of Echocardiography* 2nd ed. Philadelphia: Lea&Fabiger, 1994:471-478.
39. Mitchell JH, Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol* 1969;23:556-567.
40. İltümür K, Karabulut A, Toprak N. Akut Anteriyor Miyokard İnfarktüsünde Sol Atriyal Volüm Değişiklikleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32(2):69-76.
41. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1998;82:756-761.
42. Erol Ç. Ekokardiyografiye giriş ve normal EKO. Erol Ç, Özkan M ed. *Klinik Ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri*. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, 2007:9-17.
43. Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH, Ports TA. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1981;7(2):165-178.
44. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-1043.
45. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
46. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-2363.
47. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J* 1991;121:864-871.
48. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983;51:336-340.
49. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425-1430.
50. Rossi A, Tomaino M, Golia G, Sentini F, Pentiricci S, Marino P, et al. Usefulness of left atrial size in predicting postoperative symptomatic improvement in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000;86:567-570.

51. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation* 1991;84:23-34.
52. Sigwart U, Grbic M, Goy J, Kappenberger L. Left atrial function in acute transient left ventricular ischemia produced during percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1990;65:282-286.
53. Keren A, DeAnda A, Komeda M, Tye T, Handen CR, Daughters GT, et al. Pitfalls in creation of left atrial pressure-area relationships with automated border detection. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:669-678.
54. Baysan O, Yokuşoğlu M, Uzun M, Erinc K, Genc C, Kirilmaz A, et al. Left atrial functions after myocardial infarction. *Heart Vessels* 2005;20:56-60.
55. Jikuhara T, Sumimoto T, Tarumi N, Yuasa F, Hattori T, Sugiura T, et al. Left atrial function as a reliable predictor of exercise capacity in patients with recent myocardial infarction. *Chest* 1997;111:922-928.
56. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility *Current Opinion in Critical Care* 2004;10:336-341.
57. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart: I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
58. Jamison JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964;23:151-72.
59. de Bold AJ, Borenstein K, Veress A, Sonneberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
60. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131-139.
61. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. A new natriuretic peptide in human brain. *Nature* 1989;332:78-81.
62. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991;17:1152-1155.
63. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* 1991;4:909-912.
64. Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. *Peptides* 1996;17:1243-1251.
65. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A New member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267:13928-13932.
66. Baughman KL. B-type natriuretic peptide – a window to the heart. *N Eng J Med* 2002;347:158-159.
67. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88(2):372-380.
68. Lang CC, Coutie WJ, Khong TK. Dietary sodium loading increases plasma brain natriuretic peptide levels in man. *J Hypertens* 1991;9:779-782.
69. Steele IC, McDowell G, Moore A, Campbell NP, Shaw C, Buchanan KD, et al. Response of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. *Eur J Clin Invest* 1997;7:270-276.

70. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth BJ. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992;83:529-533.
71. Miller WL, Edwards BS, Zimmerman RS. Renal-endocrine adaptations to endogenous atrial natriuretic factor during tachycardia-induced reductions in renal perfusion pressure. *Circ Res*. 1990;66(1):76-83.
72. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002;90:254-258.
73. Haug C, Metzele A, Kochs M. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993;16:553-557.
74. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135:14-23.
75. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
76. Koller K, Goeddel D. Molecular biology of natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-1088.
77. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988;115:R6-R13.
78. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473-476.
79. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:428-435.
80. Tang J, Xie C, Xu C. Therapeutic actions of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in 16 clinical cases. *Life Sciences* 1987;40:2077-2086.
81. Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004;12:41-46.
82. Maack T, Rose M, Camargo F. Atrial natriuretic factor: Structure and functional properties, *Kidney International* 1985;27: 607-615.
83. Tulassay T, Rascher W, Lang RE. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1987;31(6):1391-1395.
84. Matsubara H, Hirata Y, Yoshimi H. Effects of steroid and thyroid hormones on synthesis of atrial natriuretic peptide by cultured atrial myocytes of rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;145(1):336-343.
85. Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor. *Circulation*. 1987;75(1 Pt 2):I118-124.
86. Mantyh C. Localization of specific binding sites for atrial natriuretic factor in the central nervous system of rat, guinea pig, cat and human *Brain Research* 1984;412:329-342.
87. Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide – a biomarker for all seasons. *N Engl J Med* 2004;350:718-720.
88. Katayama T, Nakashima H, Furudono S, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Evaluation of Neurohumoral Activation (Adrenomedullin, BNP, Catecholamines, etc.) in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Internal Medicine* 2004;43:1015-1022.
89. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757-758.

90. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Kjaer A, Larsson HB, Hildebrandt PR. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001;3:699-708.
91. Horio T, Shimada K, Kohno M, Yoshimura T, Kawarabayashi T, Yasunari K, et al. Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993;126:293-299.
92. Fontana F, Bernardi P, Spagnolo N, Capelli M. Plasma atrial natriuretic factor in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:779-787.
93. Ngo L, Vesely DL, Bissett JK, Murphy ML, Dihm H, Seth R, et al. Acute and sustained release of atrial natriuretic factor with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1989;118:893-900.
94. Magga J, Puhakka M, Hietakorpi S, Punnonen K, Uusimaa P, Risteli J, et al. Atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and serum collagen markers after acute myocardial infarction. *J Appl Physiol* 2004;96:1306-1311.
95. Svanegaard J, Johansen JB, Klitgaard NA, Thayssen P, Haghfelt T. Correlation Between Serial Changes in Left-sided Heart Chambers and Atrial Natriuretic Peptide and N-terminal Pro Atrial Natriuretic Peptide after a First Myocardial Infarction. An Echocardiographic Study. *Scand Cardiovasc J* 1999;33:355-361.
96. Neven K, Crijns H, Gorgels A. Atrial Infarction: A Neglected Electrocardiographic Sign with Important Clinical Implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:306-308.
97. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 1979;60:547-555.
98. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;64:71-81.
99. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262.
100. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51(3):606.
101. Otterstad JE, St John Sutton MG, Froeland GS, Holme I, Skjaerpe T, Hall C. Prognostic value of two-dimensional echocardiography and pro-atrial natriuretic peptide following an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1011-1020.
102. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829-832.
103. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1206-1207.
104. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left Atrial Volume as a Morphophysiologic Expression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Relation to Cardiovascular Risk Burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-1289.
105. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral Ratio of Peak Early to Late Diastolic Filling Velocity as a Predictor of Mortality in Middle-Aged and Elderly Adults: The Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-1933.
106. Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, Baudhuin JJ, Boey S, Dufossé H, et al. Prognostic significance of Doppler-derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124(6):1524-1533.

- 107.** Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1618-1624.
- 108.** Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1,655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467-475.
- 109.** Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636-1644.
- 110.** Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425-1430.
- 111.** Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1199-1205.
- 112.** Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004;93:54-58.
- 113.** Tani T, Tanabe K, Ono M, Yamaguchi K, Okada M, Sumida T, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:644-648.
- 114.** Losi MA, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:895-900.
- 115.** Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1008-1014.
- 116.** Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:327-334.
- 117.** Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:760-763.
- 118.** Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients $\geq$ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96:832-836.
- 119.** Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons 65 years of age (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-89.
- 120.** Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018-1023.
- 121.** Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
- 122.** Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-730.

- 123.** Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study (SHS) *Am Heart J* 2006;151:412-418.
- 124.** Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of the left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):327-334.
- 125.** Ahn SG, Shin JH, Koh BR, Choi JH, Kang SJ, Choi BJ, et al. Impact of myocardial perfusion on left atrial remodeling following primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2006;17:597-603.
- 126.** Feinberg MS, Boyko V, Leor J, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Differential value of left atrial systolic and diastolic volumes as independent predictors of congestive heart failure or early death in acute myocardial infarction. *Heart* 2006;92:397-398.
- 127.** Bergeron S, Møller JE, Bailey KR, Chen HH, Burnett JC, Pellikka PA. Exertional Changes in Circulating Cardiac Natriuretic Peptides in Patients with Suggested Coronary Artery Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:772-776.
- 128.** Tawarahara K, Kurata C, Wakabayashi Y, Takeuchi K, Shouda S, Mikami T, et al. Usefulness of Measurement of Plasma Atrial Natriuretic Peptide Levels in Exercise Testing of Patients With Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 1999;83:782-785.
- 129.** Bocek T, Morgenthaler NG, Staub D, Nusbaumer C, Christ A, Zellweger MJ, et al. Use of pro-atrial natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia. *Eur J Clin Invest* 2005;35(7):450-456.
- 130.** Prachar H, Ogris E, Dittel M, Enenkel W. Rapid changes of atrial natriuretic peptide concentration during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991;122:157-163.
- 131.** Nigri A, Sardella G, Tosti-Croce C, Martuscelli E, Pizzuto F, Greco C, et al. Atrial natriuretic peptide release during myocardial ischemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1996;132:698-699.
- 132.** Nishikimi T, Mori Y, Ishimura K, Tadokoro K, Yagi H, Yabe A, et al. Association of Plasma Atrial Natriuretic Peptide, N-Terminal Proatrial Natriuretic Peptide, and Brain Natriuretic Peptide Levels with Coronary Artery Stenosis in Patients with Normal Left Ventricular Systolic Function. *Am J Med.* 2004;116:517-523.
- 133.** Ameli S, Kaul S, Castro L, Arora C, Mirea A, Shah PK. Effect of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty on Circulating Endothelin Levels. *Am J Cardiol* 1993;72:1352-1356.
- 134.** Ikäheimo MJ, Ruskoaho HJ, Airaksinen J, Huikuri HV, Korhonen UR, Leppäluoto J, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during myocardial ischemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty or dynamic exercise. *Am Heart J* 1989;117:837-841.
- 135.** Wencker M, Lechleitner P, Dienstl F, Hauptlorenz S, Puschendorf B. Early decrease in atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Lancet* 1987;1(8546):1369.
- 136.** Lechleitner P, Wencker M, Dienstl F, Hauptlorenz S, Puschendorf B. Atrial natriuretic peptide in AMI. *Am Heart J* 1988;115(6):1341.
- 137.** Tan ACITL, van Loenhout TT, Lamfers EJP, Kloppenborg PWC, Benraad TJ. ANP in AMI. *Am Heart J* 1989;117(6):1406-1407.
- 138.** Tan ACITL, van Loenhout TT, Lamfers EJP, Hooghoudt TEH, Kloppenborg PWC, Benraad TJ. Atrial natriuretic peptide after myocardial infarction. *Am Heart J* 1989;118:490-494.

139. Niitsuma K, Shimizu M, Kawaguchi T, Nakagami G, Kikawada R. Time course of released atrial natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J.* 1991;55:1181-1186.
140. Matsubara H, Nishikawa M, Umeda Y, Taniguchi T, Iwasaka T, Kurimoto T, et al. The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic polypeptides. *Am Heart J* 1987; 113(6): 1457-1463.
141. Hara H, Ogihara T, Nakamaru M, Rakugi H, Tateyama H. Changes in the levels of plasma atrial natriuretic peptide, hemodynamic measurements, and the levels of vasoactive hormones during the clinical course of congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1988; 11(11):743-747.
142. McLachlan CS, Yin J, Driussi C, Landau AJ, Chaufour X, White G, et al. Delay in opening the infarct related coronary artery increases plasma atrial natriuretic peptide levels. *Eur J Pharmacol.* 1999; 379: R3-R4.
143. Ceriani L, Giovanella L. Cardiac natriuretic peptides after myocardial infarction: relationship with infarct size, left ventricular function and remodelling assessed by 99mTc-sestamibi gated-single photon emission tomography. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(2):226-231.
144. Hall C, Rouleau JL, Moyè L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. N-Terminal Proatrial Natriuretic Factor. An Independent Predictor of Long-term Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 89:1934-1942.
145. Bonarjee VVS, Omland T, Nilsen DWT, Carstensen S, Berning J, Edner M, et al. Left ventricular volumes, ejection fraction, and plasma proatrial natriuretic factor (1-98) after withdrawal of enalapril treatment initiated early after myocardial infarction. *Br Heart J* 1995;73:506-510.
146. Squire IB, Ørn S, Ng LL, Manhenke C, Shipley L, Aarsland T, et al. Plasma Natriuretic Peptides up to 2 Years After Acute Myocardial Infarction and Relation to Prognosis: An OPTIMAAL Substudy. *J Card Fail.* 2005;11:492-497.
147. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, et al. Prognostic Value of N-terminal Pro-Atrial and Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:463-465.
148. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, Cirillo F, Bevacqua E, Olivito S, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:140-146.
149. Khan SQ, Dhillon O, Kelly D, Squire IB, Struck J, Quinn P, et al. Plasma N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Long Term Survival After Acute Myocardial Infarction: Comparison With Plasma Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide. The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1857-1864.
150. Obineche E, Chandranath I, Adeghate E, Benedict S, Fahim M, Adem A. Alterations in atrial natriuretic peptide and its receptor levels in long-term streptozotocin-induced, diabetes in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084:223-234.
151. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;135(1):21-28.

9. TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emeği ve fedakârlığı olan aileme, tez hazırlama sürecinde destek, deneyim ve değerli katkılarını esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hasan GÖK'e, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hasan Hüseyin TELLİ'ye, öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Mehmet Sıddık ÜLGEN, Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR, Prof. Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER, Doç. Dr. Mehmet TOKAÇ, Doç. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Yard. Doç. Dr. Ahmet SOYLU, Yard. Doç. Dr. İlknur CAN, Yard. Doç. Dr. Umuttan DOĞAN, Yard. Doç. Dr. Nazif AYGÜL, Uzm. Dr. Mehmet KAYRAK, Uzm. Dr. Fatih KOÇ, Uzm. Dr. Kenan DEMİR, Uzm. Dr. Yıldız DOĞAN, Uzm. Dr. Mustafa Tayfur BAYIR, Uzm. Dr. Kadriye ZENGİN, Uzm. Dr. Murat SİZER, Uzm. Dr. M. Ülkü AYGÜL, Uzm. Dr. M. Akif VATANKULU'na, uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ve tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimde emeği olan İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Acil Tıp, Enfeksiyon Hastalıkları, Radyoloji kliniklerinin değerli öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve çalışanlarına,

Ayrıca tez çalışmasının biyokimyasal ölçümler kısmı için desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ, araştırma görevlileri Dr. Ayşe ÖZCAN ve Dr. M. Kemal BAŞARALI'ya teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Ahmet BACAKSIZ