

## Treadmill stres test laboratuvarında değerlendirilen hastalarda efor sonuçlarının test öncesi ve sonrası alınan hsCRP ve NT-proBNP düzeylerine göre değerlendirilmesi

### Evaluation of treadmill stress test results of patients with their pre and post test hsCRP and NT-proBNP levels

Mehmet Burak Aktuğlu<sup>1</sup>, Mukadder Yılmaz<sup>2</sup>, Taner Alioğlu<sup>1</sup>, Zeynep Karaali<sup>1</sup>, Mustafa Velet<sup>1</sup>, Namık Yiğit<sup>1</sup>, Onur Tunca<sup>3</sup>, Samet Sayılan<sup>4</sup>, İsmail Keskin<sup>4</sup>, Mehmet Kendir<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Uzm.Dr., Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesi, Antalya, Türkiye

<sup>3</sup> Uzm.Dr., Doğu Beyazıt Devlet Hastanesi, Ağrı, Türkiye

<sup>4</sup> Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup> Doç.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde halen küresel ölçekte mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olup, yüksek riskteki bu popülasyonu belirlemek, tedavi etmek ve güvenilir bir şekilde prognozu öngörebilmek için kullanılabilen belirteçler klinikte büyük öneme sahiptir. Güncel bilgiler hsCRP ve NT-proBNP nin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda eşsiz prognostik bilgi sağladığını göstermektedir. Çalışmanın amacı, hsCRP ve NT-proBNP'nin birlikte kullanılmasının KAH şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler olayları tespit etmede klinik fayda sağlayıp sağlamayacağını değerlendirmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız koroner arter hastalığının geleneksel risk faktörlerini (hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara vs) taşıyan yada taşımayan, göğüs ağrısı tarifleyen ve eforlu EKG testi ile değerlendirilmesi istenen 81 hasta üzerinde yapıldı. Ekim-2008 ayında İstanbul Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Eforlu EKG Ünitesinde gerçekleştirildi. Hastaların test öncesi ve sonrası kan örneklerinde hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri bakıldı.

**Bulgular:** Efor testinin, incelediğimiz tüm kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hsCRP ve NT-proBNP düzeylerini anlamlı olarak ( $p<0,001$ ) arttırdığı sonucuna ulaşıldı. Ayrıca beklenenin aksine sigara içmeyenlerde ( $p:0,013$ ) NT-proBNP düzeylerinin daha fazla arttığı saptandı.

**Sonuç:** Sonuçlar ilgi çekicidir. Elde ettiğimiz bu sonuçları daha net yorumlayabilmek için, denek sayısının artırılması ve daha uzun süreli takip gibi faktörlere gerek olabilir diye düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Yürüme bandı testi, C-reaktif protein beyin natriüretik peptid, biyokimyasal belirteçler

#### Abstract

**Objective:** Cardiovascular diseases are globally the most important cause of mortality and morbidity. It is clinically very important to have markers to identify, to treat this population and foreseeing the prognosis. It is currently known that hsCRP and NT-proBNP provide very important data for patients with coronary heart disease (CHD). Aim of the study is to evaluate the clinical benefits of hsCRP and NT-proBNP on detecting cardiovascular events in patients with suspected CHD.

**Material and Method:** Our study was performed on 81 patients who have or don't have classical risk factors (hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), smoking, etc.), who describes chest pain and who are undergoing stress test. Study was performed in Istanbul Haseki Education and Research Hospital Treadmill stress Test Unit. Blood samples for hsCRP and NT-proBNP are taken before and after test.

**Results:** As result we can say that Treadmill stress test increases significantly both biomarkers independent of all studied cardiovascular risk factors ( $p<0,001$ ) and interstingly non-smokers had higher NT-proBNP levels wich is controversial to the references ( $p=0,013$ ).

**Conclusion:** We can conclude that more studies with more patients and enduring observations are needed to be done to determine what causes these results.

**Key words:** Treadmill test, C-reactive protein brain natriuretic peptide, biochemical markers

Kabul tarihi: 16 Haziran 2012

## Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde halen mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olup erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi, ölüm ve sakat kalmayı anlamlı olarak azaltmaktadır. Yüksek riskteki popülasyonu belirlemek ve güvenilir bir şekilde prognozu öngörebilmek için kullanılabilir olan belirleyiciler üstün bir klinik öneme sahiptir. Koroner arter hastalığı (KAH) ile yangısal olaylar arasındaki ilişki dikkatleri inflamatuvar belirteçlere çekmiştir. Günümüzde üzerinde en çok durulanlardan biri de C-reaktif proteindir (CRP).

C-reaktif protein; enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz yangının belirleyicisi olan klasik bir akut faz reaktandır. C-reaktif protein'in kardiyovasküler risk için geçerli bir belirleyici olduğu konusunda görüşbirliği vardır (1,2). Yüksek CRP değerleri ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin ateroskleroza bağlı enflamasyon ile ilişkili olduğu, bununla birlikte CRP'nin aterosklerotik süreçte, bu sürecin nedeni mi olduğu veya ateroskleroza eşlik eden yangısal reaksiyonu mu yansıttığı henüz kesin bilinmemektedir. Pek çok çalışma yüksek duyarlılıklı CRP'nin (hs-CRP) KAH olanlarda ve aynı zamanda görünüşe göre sağlıklı erkek ve kadınlardaki kardiyovasküler olay riski için bağımsız prognostik ilişkisini doğrulamıştır (3,4).

Beyin tipi (B-tipi) natriüretik peptid (BNP) kardiyak ventriküllerden salgılanan bir peptid hormon olup, ventrikül genişlemesi ve basınç-volüm yüklenmesine yanıtır (5,6). B-tipi natriüretik peptid ve BNP nin öncü hormonunun (proBNP) N-terminal fragmanının (NT-proBNP) yükselmiş düzeyleri, kalp yetmezliği (KY) ve akut koroner sendrom (AKS) olan hastalarda prognostik olarak önemli olduğu gösterilmiştir (7,8).

Güncel bilgiler hsCRP ve NT-proBNP'nin KAH olan hastalarda eşsiz prognostik bilgi sağladığını göstermekte olup, birkaç çalışmada bu iki birbirinden uzak biomarkırın kombine edilmesinin KAH şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler olayları öngörme değerini arttırdığını bildirmiştir.

Çalışmanın amacı, hsCRP ve NT-proBNP'nin birlikte kullanılmasının KAH şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler olayları tespit etmede klinik fayda sağlayıp sağlamayacağını değerlendirmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 2008 yılı Ekim ayında hastanemiz efor EKG laboratuvarına yönlendirilen, göğüs ağrısı tarifleyen, efor testi için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan ve

çalışmamıza katılmayı kabul eden 81 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Efor testine ve çalışmaya alınacak hastaların 3 gün öncesinde kullandıkları beta-bloker ve kalsiyum kanal blokeri türündeki ilaçları kesildi.

Çalışmaya alınan hastalarda efor testi öncesi 15 dakika dinlendirilten sonra antekübital venden CRP, hs-CRP ve NT-proBNP bakılmak üzere yaklaşık 10 cc. kadar venöz kan örneği alındıktan sonra, Quinton Q 4500 (Instrument co. Seattle, WA USA) ve 3017 Full Vision TMX425, 50/60 Hertz,9 AMPS (Dr.Newton,Noral medical,KS USA) eforlu EKG aletlerinde standart BRUCE protokolü ile efor testleri yapıldı. Test sonrası yaklaşık 15 dakika dinlendirildikten sonra tekrar antekübital venden CRP, hsCRP ve NT-proBNP bakılmak üzere yaklaşık 10 cc kadar kan örneği alındı.

Hastalardan alınan kan örnekleri 60-120 dakika içerisinde NF 800 R satrifüj makinesinde 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilmek üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi. Abbott firmasına ait Architect C 16000 cihazında turbimetric yöntemle CRP, BN prospec cihazında immunonefelometrik yöntemle hsCRP, Roche Diagnostik firmasına ait Cobas e 411 cihazında elektrokemiluminisan yöntemle de NT-proBNP çalışıldı. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SP-SPSS versiyon 11.0) programı kullanılarak analiz edildi. Anlamlılık düzeyleri 0,05 olarak kabul edildi ( $p < 0,05$ ).

## Bulgular

Örneklemin genel demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'deki gibidir. Örneklemden efor testi öncesi/sonrası değişime bakıldığında hsCRP ve NT-proBNP değerlerinde çok ileri derecede artış gözlemlendi. Ancak bu iki ölçümün değişimlerinin birbirleriyle istatistiksel ilişkileri pearson korelasyon katsayısı ile incelendiğinde, herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p:0,42$ ;  $r:0,09$ ). (Tablo 2) HsCRP'deki değişimlere bakıldığında efor sonucu pozitif olanlar şüpheli pozitif olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla artmaktaydı. Şüpheli pozitif olanlarda ise azalmaktaydı. Diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. NT-proBNP'de ise hiçbir grup arasında anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 3)

Hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, yaş, sigara, alkol kullanımı, ilaç kullanımı (diüretik, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, Anjiotensin reseptör blokerleri, oral antidiyabetikler), cinsiyet, özgeçmiş özellikleri, operasyon varlığı, iskemik kalp hastalığı (stent, anjio veya by-pass) varlığına göre hsCRP ve NT-proBNP'deki değişime bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç değişkenin hsCRP ve NT-proBNP'deki değişimin ve bağımsız değişkenlerin yukarıda ikili olarak incelenmiş olan tüm değişkenin yer aldığı geriye dönük adımsal yöntemle uygulanan çoklu doğrusal regresyon modelleri

sonucunda; hsCRP değişimini anlamlı olarak etkileyen bir özellik bulunmadı. NT-proBNP deki değişim içinse sigaranın içmeyenlerde anlamlı olarak daha fazla artışa neden olduğu bulundu. ( $\beta = -3,61$   $t = -2,59$   $p = 0,011$ ; model  $R^2 = 0,13$   $F = 3,82$   $p = 0,013$ ) (Tablo 4)

**Tablo 1.** Örneklem genel demografik ve klinik özellikleri

Yaş	51,84 ± 11,91 ( Min=22 Maks=79 )
Cinsiyet (kadın /erkek)	40 (%49,4) / 41 (%50,6)
Özellik (var / yok)	63 (%77,8) / 18 (%22,2)
Operasyon (var / yok)	41 (%50,6) / 40 (%49,4)
HT (var / yok)	32 (%39,5) / 49 (%60,5)
DM (var / yok)	22 (%27,2) / 59 (%72,8)
İKH (var / yok)	18 (%22,2) / 63 (%77,8)
İlaç kullanım (var / yok)	51 (%63,0) / 30 (%37,0)
Sigara (içiyor / içmiyor / bırakmış)	24 (%29,6) / 34 (%42,0) / 23 (%28,4)
Alkol (içiyor / içmiyor / bırakmış)	19 (%23,5) / 54 (%66,7) / 8 (%9,9)
Efor testi ( + / - / şüpheli)	25 (%30,9) / 48 (%59,3) / 8 (%9,9)
İKHO (yok/ Anjio /stent /bypass)	64 (%79,0) / 4 (%4,9) / 10 (%12,3) / 3 (%3,7)

**Tablo 2.** hsCRP ve NT-proBNP değerlerinin tüm grupta efor testi öncesi ve sonrası değişimleri

	ÖNCE	SONRA	DEĞİŞİM	Wilcoxon	P
hsCRP	3,91 ± 6,47	4,09 ± 6,84	0,18 ± 0,64	z=4,98	p<0,001
proBNP	105,17 ± 83,82	117,92 ± 92,11	12,75 ± 10,94	z=7,54	p<0,001

**Tablo 3.** Efor testi sonucuna göre hsCRP ve Pro-BNP değerlerinin efor test öncesi ve sonrası değişimleri

	Efor	ÖNCE	SONRA	DEĞİŞİM	Wilcoxon	p
hsCRP	+	3,85 ± 6,48	3,97 ± 6,53	0,12 ± 0,48 <sup>a</sup>	z=2,74	p=0,006
	-	3,79 ± 6,68	4,09 ± 7,3	0,3 ± 0,71 <sup>b</sup>	z=5,05	p<0,001
	Şüpheli	4,77 ± 5,78	4,46 ± 5,58	-0,31 ± 0,45 <sup>c</sup>	z=1,26	p=0,21
Ancova F=5,86 p=0,004 (a vs c) için p<0,05						
proBNP	+	108,74 ± 69,97	120,05 ± 77,66	11,31 ± 9,84	z=4,18	p<0,001
	-	99,13 ± 86,7	111,84 ± 94,52	12,71 ± 10,69	z=5,81	p<0,001
	Şüpheli	130,29 ± 109,63	147,74 ± 122,59	17,45 ± 15,41	z=2,52	p=0,012
Ancova F=1,20 p=0,31						

**Tablo 4.** Sigara varlığına göre hsCRP ve Pro-BNP değerlerinin efor test öncesi ve sonrası değişimleri

	SİGARA	ÖNCE	SONRA	DEĞİŞİM	Wilcoxon	p
hsCRP	İÇEN	3,56 ± 4,3	3,86 ± 4,71	0,3 ± 0,63	z=3,41	p=0,001
	İÇMEYEN	2,95 ± 4,61	3,03 ± 4,79	0,08 ± 0,44	z=2,52	P=0,021
	BIRAKMIŞ	5,69 ± 9,8	5,9 ± 10,37	0,21 ± 0,88	z=2,69	p=0,007
Ancova F=1,04 p=0,36						
proBNP	İÇEN	68,72 ± 42,44	77,2 ± 46,19	8,48 ± 7,53	z=3,89	p<0,001
	İÇMEYEN	133,36 ± 100,45	148,44 ± 109,22	15,08 ± 11,4	z=4,98	p<0,001
	BIRAKMIŞ	101,54 ± 76,4	115,29 ± 86,46	13,75 ± 12,32	z=4,16	p=0,012
Ancova F=0,54 p=0,59						

## Tartışma

Akut myokard infarktüsü (AMI) sonrasında ve kararsız angina pectoris (AP) sırasındaki yüksek hsCRP değerlerinin daha kötü sonuçları yansıttığı bilinmektedir (19,20,21,22). Bu durum AKS'larda yangının önemli rolü ile açıklanmaktadır. AKS'lar ile hsCRP'nin ilişkisinin saptanmasından sonra araştırmalar, normal sağlıklı insanlarda ve kararlı koroner sendromlarda hsCRP'nin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır (23,24,25). Ateroskleroz her ne kadar multifaktöriyel bir süreç ise de lezyonun başlamasında ve ilerlemesinde yangının önemli olduğu bilinmektedir (26).

Ateroskleroz başlangıcında ve gelişmesinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar mevcuttur (12,13). Bu çalışmalarda, hsCRP'nin kardiyovasküler hastalıklar açısından değerli bir parametre olduğu bildirilmiştir (13,14,15). Son dönem çalışmalar, artmış hsCRP düzeyi ile insülin direnci, hiperlipemi, abdominal obezite ve hipertansiyon gibi metabolik parametreler arasında belirgin korelasyon göstermektedir (16,17,18). Ayrıca hsCRP, damarlardaki aterosklerotik sürecin ciddiyeti ve ilerleyişi hakkında önemli bir belirleyicidir (27,28). Haverkate ve ark., bazal hsCRP düzeylerinin kararsız AP'de olduğu gibi kararlı AP'de de ardışık koroner olay için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (29). Türkoğlu ve ark., bilinen koroner arter hastalığı olmayan, klinik olarak kararlı AP tanımlayan ve efor testi pozitif bulunan orta yaşlı hastaların bazal hsCRP düzeyi ile KAH arasında istatistiksel olarak çok anlamlı bir ilişki bulduklarını bildirmişlerdir (30).

Domuz beyninden 1980'li yıllarda yalıtılan "beyin natriüretik peptid" (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler "atrial natriüretik peptid" (ANP) ve C-tipi natriüretik peptid" (CNP) dir. ANP ve BNP dolaşıma salınan kardiyak hormonlardır. CNP ise daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve merkezi sinir sistemi ile damar endotelinde bulunur (35,36). BNP'nin biyolojik etkileri; diürez, vazodilatasyon, renin ve

aldosteron üretiminin inhibisyonu, kardiyak ve vasküler miyosit büyümesinin inhibisyonu şeklindedir.

B-tipi natriüretik peptid, AKS'larda artmaktadır. OPUS-TIMI-16 çalışmasında USAP'lılarda BNP düzeyi ile orantılı olarak mortalitenin de arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada kararsız AP ve NSTEMI dahil tüm AKS'larda 30 günlük ve 10 aylık ölüm riski, kalp yetmezliği gelişimi ve reinfarkt oranı bazal BNP düzeyi 80 pg/ml'nin üzerinde olanlarda daha fazla bulunmuştur (37). Bu artış, risk altındaki miyokard dokusunda gelişen diastolik disfonksiyon ve iskemik alanın genişliği ile ilgili olabilir. Akut ST yükselmeli MI (STEMI) hastalarında erken dönem BNP yüksekliğinin kontrol grubuna göre erken dönem mortalite artışıyla birlikte olduğu saptanmıştır (38). Omland ve ark. NT-proBNP'nin AKS'larda uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (39). Diğer bir üzerinde durulması gereken konu, BNP'nin AMI sonrasındaki fonksiyonudur. Kawasaki ve ark. BNP nin enfarktüsde remodellingde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (40).

NT-proBNP ve hsCRP'nin AKS'li hastalarda yükseldiğini ve önemli prognostik değere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen, AKS'li hastalardaki tanılal değerini araştıran çalışma sayısı daha azdır (9,10,11). Jernberg ve ark. NSTEMI (non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü) ve USAP (unstable angina pectoris) olan toplam 2019 hastada yaptıkları çalışmada daha yüksek NT-proBNP değerine sahip olan hastalarda anjiyografi ile daha fazla damar tutulumunun olduğunu saptamışlardır (31). Marumoto ve ark. dinlenme sol ventrikül fonksiyonları normal olan stabil AP'li 35 hastada, istirahat ve egzersiz sırasındaki NT-proBNP düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada duvarda stres artışına neden olan iskeminin NT-proBNP salınımı için tetikleyici faktör olabileceğini gösterdi (32). Huang ve ark., hsCRP ve NT-proBNP'nin birlikte kullanılarak KAH şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler olayları öngörmesi için yaptıkları çalışmada, yüksek hsCRP ve

NT-proBNP düzeylerine sahip hastalar, daha düşük seviyedeki NT-proBNP ve hsCRP'li hastalarla karşılaştırıldığında önemli derecede artmış kardiyovasküler riske sahip oldukları, hsCRP ve NT-proBNP'nin beraber kullanılışı, KAH şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler olaylardaki öngörme becerisini belirgin şekilde arttırdığını saptamışlardır (33).

Çalışmada; tüm grubun efor testi öncesi bakılan hsCRP ve NT-proBNP değerleriyle, efor testi sonrası bakılan değerleri arasında çok ileri derecede anlamlı artış bulundu (her ikisi içinde  $p < 0,001$ ). Fakat hsCRP ve NT-proBNP artışlarının birbiriyle ilişkisi açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p = 0,42$  ;  $r = 0,09$ ). Bu artışların birbirinden bağımsız olduğu görüldü. Efor testi sonuçlarına göre hsCRP ve NT-proBNP değerlerinin değişimine bakıldığında ise; efor testi pozitif olanlarda hsCRP ( $p < 0,006$ ), şüpheli pozitif olanlara ( $p < 0,21$ ) göre anlamlı olarak daha fazla artmaktaydı. Şüpheli pozitif olanlarda ise aksine efor testi sonrası hsCRP değerlerinde azalma tespit edildi (Ancova F:5,86;  $p < 0,004$ ). NT-proBNP açısından ise efor testi sonucu pozitif, negatif ve şüpheli pozitif olanlar açısından herhangi anlamlı bir fark tespit edilemedi (Ancova F:1,20;  $p < 0,31$ ). Her üç grup (efor testi pozitif ( $p < 0,001$ ), negatif ( $p < 0,001$ ), şüpheli pozitif ( $p = 0,021$ )) içinde efor testi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri arasında anlamlı artış görüldü.

Diğer parametreler (Hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, sigara, alkol, ilaç kullanımı, cinsiyet, özgeçmiş, operasyon, iskemik kalp hastalığı öyküsü) açısından hsCRP ve NT-proBNP deki değişimlere baktığımızda ise bu parametrelerin olması ya da olmaması açısından hiçbir grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). Bu parametrelerden bağımsız olarak efor testi öncesi ve sonrasında bakılan hsCRP ve NT-proBNP değerleri arasında anlamlı artış göstermekteydi ( $p < 0,001$ ).

Yapılan regresyon analizi sonucunda CRP değişimini anlamlı olarak etkileyen özellik bulunmadı, NT-proBNP deki değişim içinse beklenenin aksine, sigara içmeyenlerde anlamlı olarak daha fazla artış olduğu saptandı ( $\beta = -3,61$   $t = -2,59$   $p = 0,011$ ; model  $R^2 = 0,13$   $F = 3,82$   $p = 0,013$ ).

## Sonuç

Güncel bilgiler hsCRP ve NT-proBNP'nin KAH olan hastalarda eşsiz prognostik bilgi sağladığını göstermekte olup, birkaç çalışmada bu iki uzak biomarkerin kombine edilmesinin KAH şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler olayları öngörme değerini arttırdığı bildirilmiştir (33,34). Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz istatistiksel bilgiler doğrultusunda, efor testinin

incelediğimiz tüm parametrelerden bağımsız olarak hsCRP ve NT-proBNP düzeylerini anlamlı olarak ( $p < 0,001$ ) arttırdığı sonucuna ulaşıldı. Bu artışın incelediğimiz kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olması ve literatürün aksine sigara içmeyenlerde ( $p < 0,013$ ) NT-proBNP düzeylerinin daha fazla artması şeklindeki sonuçlardan dolayı, daha kesin bilgilere ulaşabilmek için, çalışmaya alınan kişi sayısının artırılması ve uzun süreli gözlem ile elde ettiğimiz sonuçlara açıklık kazandıracağımız öngörüsündeyiz.

## Kaynaklar

1. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000; 321(7255):199-204.
2. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100(1):96-102.
3. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331(7):417-424.
4. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event. *N Engl J Med* 2002; 347(20):1557-1565.
5. Levin ER, Gardner DG, Samenson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339(5):321-328.
6. Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology, and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001; 51(3):442-429.
7. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1014-1021.
8. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24(19):1735-1743.
9. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assessment in non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(11):1909-1916.
10. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(3):437-445.
11. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel

- early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005; 26(3):234-240.
12. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2):115-126.
  13. Tracy RP. Editorial. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97(20):2000-2002.
  14. Ridker PM. Inflammation in atherothrombosis: how to use high sensitivity c-reactive protein (hs CRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004; 2(4 Suppl 1):4-9.
  15. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Diabetes mellitus Harrison. Principles of internal medicine 15 th.Edition. Çev.ed: Sağlıker Y. Nobel tıp kitabevleri 2004; 2:2109-2138.
  16. Chambers JC, Eda S, Basset P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001; 104(2):145-150.
  17. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1):42-47.
  18. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106(23):2908-2912.
  19. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47(3):239-243.
  20. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96(3):778-784.
  21. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in 'active' coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65(3):168-172.
  22. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96(12):4204-4210.
  23. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144(6):537-547.
  24. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 27;312(7038):1061-1065.
  25. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(6):1121-1127.
  26. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423):801-809.
  27. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73(3):374-379.
  28. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97(5):425-428.
  29. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349(9050):462-466.
  30. Türkoğlu EI, Gürgün C, Zoghi M, Türkoğlu C. The relationship between serum C-reactive protein levels and coronary artery disease in patients with stable angina pectoris and positive exercise stress test. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4(3):199-202.
  31. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal Pro-brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88:551-556.
  32. Marumoto K, Hamada M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 88(5):551-556.
  33. Huang PH, Lu TM, Wu TC, Lin FY, Chen YH, Chen JW, et al. Usefulness of combined high-sensitive C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic peptide for predicting cardiovascular events in patients with suspected coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008; 19(3):187-193.
  34. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Mehilli J, Niemöller K, von Beckerath N et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease. *Am J Med* 2006; 119(4):355.
  35. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135(5 Pt 1):914-923.
  36. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 280(23):1983-1984.
  37. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1014-1021.

38. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-Terminal probrain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108(3):275-281.
39. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-Terminal pro-B-type natriuretic

- peptide and long term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002 ; 106(23):2913-2918.
40. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91(11):2844-2850.

**İletişim:**

Uz.Dr. Mehmet Burak Aktuğlu  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği  
Fecri Ebcioğlu sokak.Dilek Apt. No: 6/7  
1.Levent-İstanbul.  
Tel: +90.505.7734483  
e-posta: lifeiner@yahoo.com