

## Kalp Yetmezliğinin Tanısında ve Tedavi Sonrası Takibinde Brain Natriüretik Peptidin Önemi ve Karvedilol Tedavisinin Etkinliği The Importance of Brain Natriuretic Peptide in Cardiac Failure Diagnosis and Follow-up and Efficacy of Carvedilol Treatment

Gezmiş Kimyon<sup>1</sup>, Abdullah Sakin<sup>2</sup>, Namık Yiğit<sup>1</sup>, Ayşegül Sakin<sup>3</sup>, Yeşim Gürkan<sup>1</sup>, Fatma Aylin Ayer<sup>1</sup>, Makbule Ulusoy<sup>1</sup>, Mehmet Burak Aktuğlu<sup>1</sup>, Hikmet Feyizoğlu<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Uzm.Dr., Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, kalp yetmezliği olan hastaların proBNP ve ekokardiyografik değerleri kullanılarak, bir beta bloker olan karvedilol ile tedavi sonrası bu değerleri inceleyip karvedilolun etkinliği proBNP ve ekokardiyografik değerlerle karşılaştırıp değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 31'i erkek, 19'u kadın olmak üzere 50 kalp yetmezliği tanılı hasta alındı. Hastaların New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) sınıflamasına göre derecesi belirlendi. proBNP için kan örnekleri alındı. Bütün hastalara beta bloker olarak karvedilol verildi. Hastalar 2, 4, 8 ve 16. haftalarda kontrole çağrılarak karvedilol dozu mümkün olan maksimum doza çıkarıldı. 16. haftanın sonunda hastalardan kontrol proBNP için kan alındı ve kontrol ekokardiyografileri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 63,7 idi. Tedavi öncesi proBNP değerleri NYHA III olgularında, NYHA I ve II olgularına göre anlamlı derecede yüksekti. Tedavi sonrası proBNP değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşmüştü ( $p<0.001$ ). Tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonu değerleri anlamlı derecede artmıştı ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Kalp yetersizliği şiddetlendikçe proBNP düzeyleri yükselmektedir. Karvedilol kalp yetmezliğinin tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. ProBNP, bu tedavinin takibinde kullanılacak bir belirteçtir.

**Anahtar Sözcükler:** Beyin natriüretik peptit, kalp yetmezliği, karvedilol

### Abstract

**Objective:** In this study, using proBNP and echocardiographic measures in patients with heart failure, the effectiveness of carvedilol was evaluated by measuring these values before and after the start of carvedilol treatment.

**Methods:** 50 patients, 31 men and 19 women, diagnosed with heart failure, were included in this study. Functional capacities of patients were defined by using New York Heart Association classification. Echocardiographies of the patients were done, and blood samples for proBNP were taken. All the patients were started on the carvedilol. The patients were called back on 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> weeks, and carvedilol dosage was increased to the maximum as possible. At the end of 16<sup>th</sup> week, blood samples for proBNP were taken, and control echocardiography was done.

**Results:** Average age of the patients in the study group was 63,7. Levels of pre-treatment proBNP were significantly high in NYHA III patients compared to those with NYHA I and II. Values of post-treatment proBNP decreased significantly ( $p<0.001$ ) compared to those before treatment. Post-treatment ejection fractions increased ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** ProBNP levels increase with the severity of heart failure. Carvedilol is an effective choice in the management of heart failure. ProBNP is a suitable marker for monitoring the treatment.

**Key Words:** Brain natriuretic peptide, heart failure, carvedilol.

Kabul Tarihi: 19.06.2013

### Giriş

Kalp yetmezliği (KY) hemodinamik anomaliler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal

aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği sonucu yüksek mortaliteyle seyreden bir sendromdur.

Genel olarak popülasyonda ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağ kalım oranlarının artması nedeniyle kalp yetmezlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Mekanik veya miyokardiyal bozukluklara bağlı kronik kalp yetmezliği (KKY) olan çoğu hastada, kalp (pompa) yetmezliğinden önce, kardiyak pompa fonksiyonunun ve kardiyak debinin kompensatuvar mekanizmalarla en azından istirahatte korunduğu önemli bir miyokardiyal disfonksiyon dönemi vardır. Bu sebepten dolayı erken dönemlerde hastanın hiçbir semptomu olmayabilir veya çok az düzeyde olur. Fonksiyonel sınıfı New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (1). Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Beyin natriüretik peptid (BNP, "brain natriuretic peptid")'in pro formu (proBNP) kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salınır. ProBNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da proBNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır (2). Ekokardiyografik inceleme kalp yetmezliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı, kullanım kolaylığı, etkinliği ve zararsız ultrasonografi dalgası teknolojisinden temel alması nedeniyle şüphesiz en faydalı laboratuvar incelemesidir. Spesifik kontrendikasyon yoksa tüm (özellikle NYHA sınıf-II-III) hastalarına ve konjesyon olmayan sınıf IV hastalara beta-bloker tedavi önerilmektedir. Sol ventriküler sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinde beta blokerlerin en tutarlı etkisi güçlü bir prognostik indeks olan ejeksiyon fraksiyonunu (EF) artırmaktır. ACE inhibitörleri ile EF'de ortalama artış yaklaşık %2, beta-blokerler için yaklaşık %5 iken, karvedilol ile artış %9 olarak görülmüştür (3).

Çalışmada kalp yetmezliği olan hastaların proBNP ve ekokardiyografik değerleri kullanılarak, bir beta bloker olan karvedilol ile 6 aylık tedavi sonrası bu değerleri inceleyip, proBNP'nin kalp yetmezliğindeki önemini ve bu sırada karvedilolün etkinliğini proBNP ve ekokardiyografik değerlerdeki değerlerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya hastane dahiliye polikliniği ve kardiyoloji polikliniğine başvuran ve dahiliye servisi ve koroner yoğun bakım ünitesinde yatarak izlenen toplam 50

hasta prospektif olarak dahil edildi. Bu hastaların 31'i erkek, 19'u kadın idi. Bu hastaların 19'u iskemik etiyojisi bilinen KY, 26 hasta iskemik etiyojisi bilinmeyen veya saptanmayan KY, 4 hasta sol ventrikül hipertrofisi ve 1 hasta diyastolik KY'ne sahip idi. Çalışma hakkında hastalara bilgi verildi, kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların kalp yetmezlikleri ekokardiyografi ile belgelendi. Başlangıçta tüm hastalardan proBNP ve biyokimya (açlık kan şekeri, kreatinin, CK, CK-MB, LDH, AST, ALT, sodyum, potasyum, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL), hemogram ve sedimentasyon değerleri için kan örneği alındı. Hastaların EKG'leri çekildi ve New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) sınıflamasına göre derecesi belirlendi. Hastaların ilk ekokardiyografisi yapıldı. Transtorasik ekokardiyografiler aynı hasta için aynı uzman tarafından yapılacak şekilde tasarlandı. Transtorasik ekokardiyografi çalışması 2,5 ve 3,5 mHz "phased assay transducer" kullanılarak yapıldı. Acuson 128X P/S sistemle standart ekokardiyografik görüntüler alındı. M-Mod ölçümle sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atriyum çapı ve sol ventrikül duvar kalınlıkları belirlendi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için apikal dört boşluk görüntü planında Simpson Metodu kullanılarak hesaplandı. Bütün hastalara beta bloker olarak karvedilol verildi. Hastalar 2, 4, 8 ve 16. haftalarda kontrole çağrılarak karvedilol dozu mümkün olan maksimum doza çıkarıldı. 16. haftanın sonunda hastalardan kontrol proBNP için kan örneği alındı ve kontrol ekokardiyografileri yapıldı. İntravenöz pozitif inotropik ajan kullanımı, stabilize edilemeyen / dekompanse kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok, hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 85 mmHg), kalp atım hızı < 60/dk, 2. ve 3. derece AV blok, ileri kapak hastalığı bulunan hastalar, astım öyküsü olan veya orta-ileri evre KOAH'ı bulunan hastalar, klinik olarak belirgin karaciğer ya da böbrek yetmezliği (kreatinin >3.5 mg/dl) olan hastalar, gebelik ve karvedilole aşırı duyarlılık gibi beta bloker ilaçlara kontrendikasyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kan numuneleri 10-12 saatlik açlıktan sonra saat 08:00 ile 10:00 arasında alındı. Numuneler 30 dk oda sıcaklığında bekletildi ve sonra 4000 rpm'de (1600 g) 10 dakika santrifüje edildi. Kan alma işleminde BD vacuteiner tüpler kullanıldı. Serum proBNP düzeyi elektrokemilüminesans yöntemi ile moduler Roche Hitachi E-70 cihazı (Roche Diyagnostik, Almanya) ile çalışıldı. Rutin biyokimya testleri Aeroset 2.0 (Abbott Laboratuvarları, Amerika) cihazında spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 14.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Mann Withney U, Kruskal Wallis, Wilcoxon rant test ve Pearson kolerasyon testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 31'i erkek, 19'u kadın olmak üzere 50 hasta alındı. Bu hastaların yaş ortalaması 63,7 idi. Hastalardan 31'inin (%62) sigara anamnezi vardı. Hastaların eşlik eden hastalıklar tablo.1'de sunulmuştur. Renal yetmezlikli olgularla proBNP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken diğerleriyle bu gösterilememiştir (tablo 2). Tedavi öncesi proBNP değerleri renal yetmezlikli olgularda, renal yetmezliği olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Tedavi sonrasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (tablo 2).

Hipertansiyon (HT) olan ve olmayan olgular arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Aritmi olan ve olmayan

olgular arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (şekil 1).

Hastaların NYHA sınıflandırmasına göre evresi arttıkça proBNP değerlerinin de arttığı gözlenmiştir (tablo 3). Tedavi öncesi proBNP değerleri NYHA III olgularında NYHA I ve II olgularına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Tedavi öncesi proBNP değerleri NYHA II olgularında NYHA I olgularına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası proBNP değerleri NYHA III olgularında NYHA I ve II olgularına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (tablo 3).

Tedavi sonrası proBNP değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası EF % değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede artmıştır ( $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası sol ventrikül diyastol sonu çap değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşmüştür ( $p < 0.01$ ). Tedavi sonrası sol atriyum çap değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşmüştür ( $p < 0.001$ ) (tablo 4).

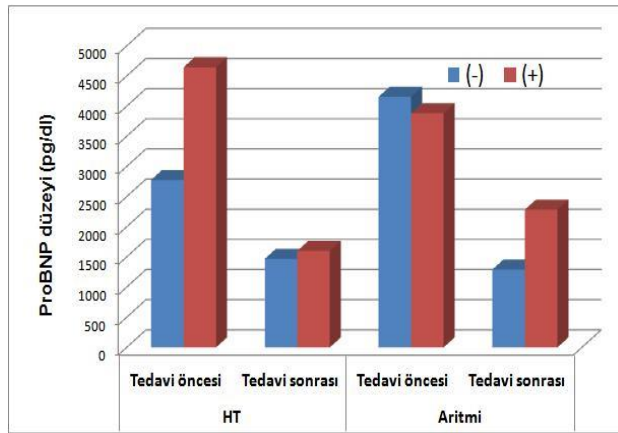
**Tablo 1.** Kalp yetersizliğine eşlik eden hastalıklar

<b>İKH</b>	35	%70
<b>HT</b>	35	%70
<b>DM</b>	36	%72
<b>Kronik Renal Yetersizliği</b>	8	%16
<b>KOAH</b>	4	%8
<b>Anemi</b>	8	%16
<b>Aritmi</b>	13	%26
<b>HL</b>	24	%48
<b>BPH</b>	2	%4
<b>SVA</b>	5	%10
<b>Hipotiroidi</b>	1	%2

İKH: İskemik kalp hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HL: Hiperlipidemi, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, SVA: Serebrovasküler hastalık

**Tablo 2.** Renal yetmezlikli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ProBNP

Renal yetmezlik	Olmayan (n=42)	Olan (n=8)	P
ProBNP (pg/ml)			
Tedavi öncesi	3011±3876	9720±11589	<0,000
Tedavi sonrası	1345±1767	2823±2992	<0,300

**Şekil 1.** Tedavi öncesi ve sonrası ProBNP düzeylerindeki değişiklik**Tablo 3.** NYHA sınıflandırmasına göre kalp yetersizliği evresine göre proBNP değerleri

ProBNP (pg/ml)	NYHA			p
	I (%18)	II (%52)	III (%30)	
Tedavi Öncesi	1104±2411	3410±6776	7040±5616	<0.0001
Tedavi Sonrası	761±1791	907±771	3242±2714	<0.0001

**Tablo 4.** Tedavi öncesi ve sonrası EF, LVDSÇ ve LA değerleri

	Önce	Sonra	P
ProBNP (pg/ml)	3183±3889	1561±2020	0,001*
EF %	40,4±11,4	45,2±10,1	0,001*
LVDSÇ(cm)	5,6±0,6	5,5±0,6	0,002*
LA(cm)	4,3±0,6	4,2±,5	0,001*

EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, LVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LA: sol atriyum çapı

## Tartışma

Kalp yetmezliği, sıklığı giderek artmakta olan morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Kalp yetmezliğinin etiyolojisinde bulunan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi faktörlerin tedavisinde giderek artan başarılı gelişmelere rağmen kalp yetmezliğinin sıklığı giderek artmaktadır. Toplumdaki yaşlı oranının giderek artması ve miyokard enfarktüsü tedavisindeki gelişmelerinde payı büyüktür. Kalp yetmezliği tanısı, kalp yetmezliğine özgü semptomlar bulunmadığından gerek tanının kısa sürede konması gerekse ayırıcı tanı açısından erken dönemde tedaviye başlanıp morbidite ve mortalitenin azaltılması önem kazanmaktadır. Kalp yetmezliği progresif bir hastalıktır. Mortalitenin göstergesi olduğu gösterilen ileri yaş, diabetes mellitus, NYHA sınıflandırmasına göre ölçülen yüksek derecede fonksiyonel yetersizlik gibi birçok parametrenin yeterince güçlü olmadığı söylenmektedir. Bu nedenle prognozu ve yüksek mortalite olasılığına sahip hastaları daha iyi gösterebilecek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda bu hastalara erken dönemde etkili bir tedavi başlanıp ve bu tedavinin etkinliğinin takip edilmesi prognozun belirlenmesi kadar önemlidir. Kalp yetmezliğinde natriüretik peptidler önemi giderek artan belirteçlerdir.

Bu çalışmada natriüretik peptidlerin kalp yetmezliği tanı ve tedavisinin izlenmesindeki öneminin tartışması amaçlanmıştır. Bu amaçla iskemik / noniskemik, akut / kronik kalp yetmezliğine sahip 50 hasta seçildi ve bu hastalara etkili dozda kalp yetmezliği tedavisi başlandı. Görüldü ki tedavi öncesi proBNP düzeyleri anlamlı derecede yüksek ve tedavi sonrası proBNP düzeyleri anlamlı derecede azalmış idi ( $p<0.001$ ). Ayrıca proBNP düzeyleri ile NYHA evresi arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı bir ilişki saptandı. Evre ne kadar ileri ise proBNP düzeyleri de o kadar yüksek idi ( $p<0.001$ ). Ayrıca bu bulgular ekokardiyografik değerler ile korelasyon göstermekteydi. Daha önceden yapılan çalışmalardan da Doust ve arkadaşları (4) proBNP'nin semptomatik kalp yetmezliğinin tanısında kullanılabileceği göstermişlerdir. Maisel ve arkadaşlarının (5) yaptıkları çalışmalarda proBNP'nin NYHA evresi ile kolere olduğu gösterilmiştir. Bhardwaj ve arkadaşlarının (6) çalışmasında proBNP düzeyi ile takip edilen kalp yetmezliği hastalarının tedavisi standart tedavi gören kalp yetmezliği hastalarından çok daha üstün bulunmuştur. Litton ve arkadaşlarının (7) 4933 hasta

ve 22 çalışma ile yaptığı meta-analizde kalp cerrahisi ameliyat öncesi natriüretik peptid düzeyleri ve ameliyat sonrası olumsuz sonuçları arasındaki ilişki orta düzeyde ilişkili bulunmuştur. Çelik ve arkadaşlarının (8) 57 subakut anterior miyokard enfarktüsü olan ve sol ön inen arterde total veya subtotal tıkanıklık olan hastalar ile yaptıkları çalışmasında medikal tedavi alan ve başarılı perkütan koroner girişim yapılan hastalarda 1 ay sonra bakılan proBNP değerlerinin her iki grupta gerilediğini saptamıştır. Çalışmada elde edilen bulgular daha önce yapılmış çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumlu idi. Çalışmada aynı zamanda hastaların ekokardiyografik olarak tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı derecede artış olduğu ( $p<0.001$ ), tedavi sonrası sol ventrikül diyastol sonu çapında anlamlı derecede azalma ( $p<0.01$ ) ve tedavi sonrası sol atriyum çapında anlamlı derecede azalma saptanmıştır ( $p<0.001$ ) ve bu bulgular proBNP değerleri ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca renal yetmezlik ile proBNP değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.01$ ) ve bu Maisel ve arkadaşlarının (5) yapmış olduğu çalışmayla uyumlu idi. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve aritmi ile proBNP arasında bir ilişki gösterilememiş, KOAH için hasta sayısı yeterli olmadığından değerlendirilmemiştir. Kalp yetmezliğinin erken dönemde tanısının konması kadar efektif olarak tedavi edilmesinde de önemlidir.

Çalışmada hastalara karvedilol verilerek tedavideki etkinliği gösterilmeye çalışıldı. Karvedilol nonselektif beta adrenarjik blokajın yanında, alfa adrenarjik blokaj ve antioksidan özellikleri vardır (9). Basu ve arkadaşlarının (9) yapmış olduğu çalışmada karvedilolun kalp yetmezliğinin ilerlemesini azalttığı ve NYHA evresini azalttığı, ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artış sağladığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada hastalara  $2 \times 3.125$  mg dozunda karvedilol başlayıp hastaların mümkün olduğunca tolere edebileceği dozlara kadar arttırıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin ortalama %40,46'dan %45,29'a yükseldiği ve istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0.001$ ). Aynı zamanda sol ventrikül diyastol sonu çapın ortalama 5,621 cm'den 5,502'e azaldığı ( $p<0.01$ ) ve sol atriyum çapının ortalama 4,342 cm'den 4,277'e azaldığı görülmüştür. Bu değerler proBNP değerleri ile de kolere idi ( $p<0.001$ ). Bu durum bize proBNP'nin tedavinin etkinliğini izlemek açısından da kullanılabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda tedavi sonrası proBNP ve tedavi öncesi-sonrası proBNP fark değerleri ile maksimal

karvedilol değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon ( $p<0.01$ ) saptanmıştır. Bu da önceden bilinen bilgiler ışığında karvedilol dozu arttıkça tedavinin etkinliğinin artacağını düşündürmektedir.

Kalp yetersizliği şiddetlendikçe proBNP düzeyleri yükselmektedir. Karvedilol kalp yetmezliğinin tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. ProBNP, bu tedavinin takibinde kolaylıkla kullanılacak güvenilir bir belirteçtir.

## Kaynaklar

1. Douglas Z, Peter L, Robert B, Eugene B. Heart Failure in: Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th edition. Volume I, chapters 19-26, 2005;457-652.
- 1- Lunhner A, Stevens TL, Borgeson DD et al. Differential atrial and ventricular pession of myocardial proBNP during evolution of heart failure. Am J Physiol 1998;274:1684-92.
- 2- Cleland JGF, Bristow M, Erdmann E, Remme WJ, Swedberg K, Waagstein F. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? Eur Heart J 1996;17:1629-39.
- 3- Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med 2004;164:1978-84.
- 4- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Eng J Med 2002;347:161-7.
- 5- Bhardwaj A, Rehman SU, Mohammed A, Baggish AL, Moore SA, Januzzi JL. Design and methods of the Pro-B Type Natriuretic Peptide Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. Am Heart J 2010;159(4):532-8.
- 6- Litton E, Ho KM. The use of pre-operative brain natriuretic peptides as a predictor of adverse outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41(3):525-34.
- 7- Celik A, Kalay N, Sahin O ve ark. The importance of cardiac biomarkers on remodelling after myocardial infarction. J Clin Med Res 2012;4(1):20-5.
- 8- Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A. Beneficial effects of intravenoys and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo-controlled, randomized trial. Circulation 1997;96:183-91.

## İletişim:

Uzm.Dr. Abdullah Sakin  
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.  
Tel: +90.212. 404 15 00 / 1762  
e-mail: drsakin@hotmail.com