

T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı

AKUT ST YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSÜ
GEÇİREN HASTALARDA MÜRACAAT VE ALTI AYLIK TAKİPTE SERUM İNTERMEDİN
SEVİYELERİNİN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI VE KARDİYOVASKÜLER
İSTENMEYEN OLAYLAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. Emrah SEVGİLİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ

İSTANBUL
2014

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Akut ST yükselmeli miyokardiyal infarktüsünün gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm sebeplerinden biri olması ve kardiyojji pratiğinde en sık acil girişim gerektirmesi nedeni ile tez konusu olarak belirledim. Bilimsel gelişmeler nedeni ile yeni saptanan biyokimyasal belirteçler ilgi konusu olduğundan tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ ile intermedinin bu hasta grubunda değerlendirilmesinin faydalı olacağına kanaat getirdik. Bir yılı aşkın sürede yapılan bu prospektif araştırmada kanların hazırlanması ve çalışılmasında emeği geçen biyolog Özlem GÖK, biyolog Çilem ERCAN, Doç. Dr. Ülkan KILIÇ'a, ayrıca tezin her aşamasında yardımını aralıksız sürdüren tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ'a teşekkürlerimi borç bilirim. Asistanlığım süresince vaktini hiçbir zaman bizden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN, Prof. Dr. Hüseyin UYAREL, Doç. Dr. Mehmet ERGELEN, Doç. Dr. M. Akif VATANKULU ve diğer öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tüm asistanlığım süresince en yoğun anlarda bile her zaman yanımda olan değerli eşim Elif SEVGİLİ'ye minnettarım.

Dr. Emrah SEVGİLİ

ÖZET

Giriş: İntermedin (İMD), kardiyovasküler ve renal sistemde hemostazı düzenleyen yeni keşfedilmiş bir hormondur. Kardiyak hipertrofi, fibroz ve iskemi-reperfüzyon hasarından korucu etkilerinin yanısıra aterosklerotik plak gelişimini önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) nedeni ile primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda müracaat, taburculuk ve 6. ay serum İMD seviyesinin ölçülmesi ve transtorasik ekokardiyografik (TTE) ölçümlerdeki değişiklikler ve hastaların 6 aylık takibinde gelişen kardiyovasküler olaylar ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif klinik çalışmaya akut STYMI tanısı ile başarılı primer PKG ile revaskülarize edilen ardışık 75 hasta (63 erkek, 12 kadın) alındı. Hastaların demografik özellikleri ve aterosklerotik risk faktörleri kaydedildi. Hastalardan hastaneye müracaatta, taburculukta ve 6. ay kontrolünde olmak üzere serum İMD ölçümü için kan numunesi alındı. Hastaneye yatışının ilk 48 saatinde (revaskülarizasyondan önce) ve 6. ay poliklinik kontrollerinde TTE yapıldı. İstenmeyen kardiyovasküler olaylar (tekrar hastaneye yatış, re-MI, PKG, yeni kalp yetersizliği gelişimi, kardiyovasküler nedenli mortalite) kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü (%84) orta yaşlı (56.3 ± 9.6) erkeklerdi. Kadınların, hipertansif ve diyabetik hastaların müracaat serum İMD seviyeleri daha düşüktü (97.6 ± 19.7 pg/mL'ye karşın, 139.0 ± 69.2 pg/mL, $p=0.04$; 109.9 ± 38.7 'ye karşın 143.6 ± 73.3 pg/mL, $p=0.03$; 103.6 ± 28.2 'ye karşın 143.6 ± 72.5 pg/mL, $p=0.02$). Hastaların müracaat serum İMD seviyeleri (132.4 ± 65.6 pg/mL), taburculuk ve altıncı ay kontrolde ölçülenlere göre yüksek saptandı (sırasıyla 129.4 ± 73.1 pg/mL ve 119.0 ± 84.5 pg/mL).

Sol ventrikül dilatasyonunu ve remodeling göstergesi olarak sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) azalan hastaların serum İMD değerlerinde takip süresince çok fazla değişiklik olmazken SVDSC artan/değişmeyen hastaların 6.ay serum İMD seviyelerinin müracaat/taburculuktaki değerlere göre belirgin olarak düştüğü görüldü.

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde en az bir defa MACE (29 hasta, %38.7) gelişti. Her ne kadar MACE gelişen hastaların serum 6.ay serum İMD seviyeleri belirgin olarak daha düşük olsa da MACE gelişmeyenlerin İMD düzeylerine göre bu fark istatistiksel anlamlı değildi (106.3 ± 30.4 'ye karşın 126.3 ± 103.1 pg/mL, $p>0.05$). Serum İMD seviyeleri ile MACE arasındaki tek anlamlı ilişki, müracaat İMD düzeyi düşük hastaların tekrar hastaneye yatış oranının daha yüksek olmasıydı (102.6 ± 20.0 pg/mL'ye karşın 141.2 ± 74.1 pg/mL, $p=0.04$).

Sonuç: Akut STYMI geçiren hastaların, hastaneye müracaatından itibaren taburculuk ve altı aylık takip sırasında ölçülen serum İMD seviyelerinin, TTE ile değerlendirilen SV boyut ve sistolik fonksiyonlarındaki değişiklikler ve kardiyovasküler nedenli tekrar hastane yatış gibi klinik olaylar ile yakın ilişkili olduğunu tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü, intermedin, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Introduction: Intermedin (IMD) is a newly discovered peptide regulating homeostasis in cardiovascular and renal systems. It has some cardioprotective properties against hypertrophy, fibrosis and protects from atherosclerotic plaque development. The aim of this study is to measure serum IMD levels in patients with acute ST elevated myocardial infarction at hospital admission, discharge and during six month follow-up. Changes in echocardiographic measurements, major adverse cardiac events (MACE) and the association between serum IMD levels and these clinical and echocardiographical parameters are also determined.

Materials and Methods: Seventy five consecutive patients (63 male, 12 female) who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (PCI) included in the this prospective study. Demographic features and atherosclerotic risk factors of each patient were recorded. Blood samples for measurement of serum IMD levels were collected at hospital admission, discharge and during six month follow-up. Transthoracic echocardiographic (TTE) assessment was performed during initial hospitalisation in first 48 hours after revascularization procedure and at sixth month follow-up. MACE including hospitalisation due to cardiovascular reasons, re-MI, PCI, new onset heart failure and cardiovascular mortality during follow up were also recorded.

Results: Most of the study patients (84%) were middle aged males (56.3 ± 9.6 years). Serum IMD levels at admission were decreased in female, hypertensive and diabetic patients (97.6 ± 19.7 pg/mL versus 139.0 ± 69.2 pg/mL, $p=0.04$; 109.9 ± 38.7 pg/mL versus 143.6 ± 73.3 pg/mL, $p=0.03$; and 103.6 ± 28.2 pg/mL versus 143.6 ± 72.5 pg/mL, $p=0.02$ consecutively). Also, a gradual decrease was detected in IMD levels from admission to discharge and follow-up (132.4 ± 65.6 pg/mL, 129.4 ± 73.1 pg/mL, and 119.0 ± 84.5 pg/mL consecutively).

Serum IMD levels were stayed stable during follow-up in patients with decreased left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) which was a well known marker of left ventricular dilatation and remodeling compared to markedly decreased serum IMD levels of the patients with decreased/unchanged LVEDD.

MACE developed in approximately one third of patients (29 patients, 38.7%). Although serum IMD levels of the patients with MACE were lower compared to patients without MACE, the difference did not reach statistical significance (106.3 ± 30.4 pg/mL versus 126.3 ± 103.1 pg/mL, $p>0.05$). Re-hospitalised patients during follow-up had lower IMD (102.6 ± 20.0 pg/mL versus 141.2 ± 74.1 pg/mL, $p=0.04$).

Conclusions: Serum IMD levels in patients with acute STEMI at hospital admission, discharge and during follow-up were closely associated with alterations of LV size and systolic functions and also MACE such as re-hospitalisation due to cardiovascular events.

Key words: acute ST elevated myocardial infarction, intermedin, coronary artery disease

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut ST yükselmeli miyokart infarktüsü (STYMI).....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Akut miyokart infarktüsünün patogenezi.....	4
2.1.3. Akut miyokart infarktüsünün teşhisi.....	5
2.1.3.1. Anamnez	5
2.1.3.2. Fizik Muayene	5
2.1.3.3. Elektrokardiyografi	6
2.1.3.4. Miyokart Hasarının Serum Belirteçleri	6
2.1.4. Tedavi	6
2.1.5. Prognoz	8
2.1.6. Akut STYMI sonrası ventriküler yeniden şekillenme ve kalp yetersizliği gelişimi	9
2.2. Kardiyak Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	10
2.2.1. Sistolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi	10
2.2.1.1. M-mod Ekokardiyografi	10
2.2.1.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi	10
2.2.2. Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi	11
2.2.2.2. Uzamış Gevşeme Paterni (Relaksasyon Bozukluğu)	12
2.2.2.3. Yalancı Normal (Pseudonormal) Patern	12
2.2.2.4. Restriktif Patern	12
2.3. İntermedin.....	12
2.3.1. Genel Bilgiler.....	12
2.3.2. İntermedinin Hemodinamik, Renal ve Kardiyak Fizyolojik Etkileri	14
2.3.3. Kardiyovasküler sistemde intermedinin patofizyolojik önemi	16
2.3.4. Ateroskleroz ve intermedin.....	18
2.3.5. Koroner arter hastalığı ve intermedin	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Hastalar	23
3.2. Transtorasik Ekokardiyografi	24

3.3. Koroner Anjiyografi	25
3.4. Laboratuvar Tetkikleri	25
3.5. Takip	26
3.6. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
6. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

KAH Koroner Arter Hastalığı

STYMİ ST segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

Mİ Miyokard İnfarktüsü

SV Sol ventrikül

EF Ejeksiyon fraksiyonu

İMD İntermedin

CGRP Kalsitonin geni ilişkili peptid

PKG Perkütan koroner girişim

TTE Transtorasik Ekokardiyografi

SoDB Sol dal bloğu

ÜRS Üst referans sınırı

EKG Elektrokardiyografi

KABG Koroner arter baypas greftleme

CK Kreatinin Kinaz

CK-MB Kreatinin Kinaz Miyokardial Brand

KYABP Kalp yağ asidi bağlayıcı protein

AST Aspartat aminotransferaz

LDH Laktat dehidrogenaz

İV İntravenöz

İSA İnfarkt sorumlu arter

ADE Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ARB Anjiotensin Reseptör Blokörü

AKS Akut Koroner Sendrom

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil numarası:

Sayfa numarası:

Şekil 1. İnsan prepro-intermedin proteininin şematik görünümü	13
Şekil 2. Vasküler endotel hücrelerinde intermedinin etki mekanizması	15
Şekil 3. İntermedinin kalp üzerine etkileri	16
Şekil 4. İntermedinin kardiyovasküler hastalıkları patogenezinde kardiyoprotektif etkileri	18
Şekil 5. Altı aylık takipte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki değişim ile serum intermedin seviyeleri arasındaki ilişki	40

TABLO DİZİNİ

Tablo Numarası:

Sayfa Numarası:

Tablo 1. Killip sınıflaması	9
Tablo 2. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular	11
Tablo 3. Hastaların genel demografik ve antropometrik özellikleri	27
Tablo 4. Hastaların laboratuvar değerleri	28
Tablo 5. Akut miyokart infarktüsü ile ilgili demografik, klinik ve anjiyografik özellikler	29
Tablo 6. Hastaların Müracaat Konvansiyonel Ekokardiyografik Ölçümleri	30
Tablo 7. Hastaların Müracaat Ekokardiyografik Diyastolik Fonksiyon Parametreleri	31
Tablo 8. Akut miyokart infarktüsüne ait klinik, elektrokardiyografik ve anjiyografik özelliklere göre serum intermedin değerleri	33
Tablo 9. Primer perkütan koroner girişim sonrası anjiyografik ve elektrokardiyografik değişikliklere göre müracaat intermedin değerleri	34
Tablo 10. Taburculuk medikal tedavi.	35
Tablo 11. Demografik özelliklere göre müracaat, taburculuk ve altıncı ay kontrol serum intermedin değerleri	36
Tablo 12. Müracaat ve altıncı ay ekokardiyografik ölçümler ve değerlerdeki değişim	38
Tablo 13. Diyastolik fonksiyonlarına göre hastaların müracaat ve 6. ayda dağılımı	39
Tablo 14. Sol atriyum ve ventrikül boyutu, sistolik ve diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik indekslerindeki değişime göre müracaat, taburculuk ve 6. ay serum intermedin seviyeleri	41
Tablo 15. Altı aylık takipte istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi ile serum	

intermedin değerleri arasındaki ilişki **42**

Tablo 16. Literatürdeki başlıca koroner arter hastalığında intermedin seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar ile çalışmamızda elde edilen intermedin düzeyleri **44**

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, ülkemiz de dâhil olmak üzere, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır (1). Sağlıksız yaşam tarzı, özellikle tütün kullanımı, kötü yeme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik ve psikososyal stres ile kuvvetli bir ilişki gösterir. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve tedavi olanaklarının artması sonucunda daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da giderek artmaktadır. Sessiz miyokart iskemisinden ani ölüme kadar değişen geniş bir klinik spektrum içinde karşımıza çıkabilir. Akut ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü (STYMİ), bu spektrum içinde tanısı, tedavisi ve sonuçları itibarıyla ayrı bir öneme sahiptir.

Günümüzde primer perkütan koroner girişim, akut STYMİ tedavisinin önerilen tedavi yöntemidir ve hayat kurtarıcıdır (2). Her ne kadar akut STYMİ geçiren hastalar erken dönemde modern yöntemlerle başarılı şekilde revaskülarize edilseler de hastaların hastaneden taburculuğundan sonra takibi, kardiyovasküler risk devam edegelen bir süreç olduğu için önem arz etmektedir. Özellikle tekrar Mİ geçirme riski, revaskülarizasyon yöntemi ile ilgili sorunlar (stent trombozu, in-stent restenoz), kalp yetersizliği, hayatı tehdit eden ritm bozuklukları ve ani ölüm açısından hastaların takibi ve yönetimi, tıkalı damarın açılması kadar önemli ve hastalığın prognozu ile çok yakından ilişkilidir. Bu sebeple Mİ sonrası takipte yüksek riskli hastaların tespit edilmesi için pek çok görüntüleme ve laboratuvar yöntemi kullanılmaktadır.

Akut STYMİ geçiren hastalarda değişik derecelerde ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişir. Günümüzde disfonksiyonun değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olarak transtorasik ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır. Sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonu sıklıkla ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile belirlenir ve STYMİ sonrası sağkalımın en önemli belirleyicisidir. Gerek konvansiyonel gerekse doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ile sistolik fonksiyonel değerlendirmeye ek olarak değerli prognostik veriler elde edilebilir.

İntermedin (İMD), kardiyovasküler ve renal sistemlerde homeostazı düzenleyen adrenomedullin gibi kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ailesine üye, SV miyositleri, perikardiyal adipositler ve koroner arterlerin vasküler düz kas hücrelerinden salgılanan yeni keşfedilmiş bir hormondur (3). Kardiyak hipertrofi, fibroz ve iskemi-reperfüzyon hasarından korucu etkilerinin yanında aterosklerotik plak gelişimini önlediği gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, akut STYMİ nedeniyle primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastaların müracaat ve 6. ay takiplerindeki serum İMD seviyelerinin ölçülmesidir. Hali hazırda

günümüzde prognostik değeri ispatlanmış ve yaygın olarak kullanılan transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile elde edilen ölçümler ile serum İMD seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilecektir. Ayrıca, akut STYMI sonrası takipte tekrar MI geçirme, kalp yetersizliği gelişimi, hastaneye yatış ve ani ölüm gibi klinik olayları ön gördürmede müracaat ve takipte serum İMD seviyelerinin yeri araştırılacaktır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut ST yükselmeli miyokart infarktüsü (STYMI)

2.1.1. Tanım

Güncel teşhis ve tedavi kılavuzlarına göre akut miyokart infarktüsü (Mİ), miyokart nekrozu kanıtlarının eşlik ettiği akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik durumlar olarak tanımlanır (4). Bu koşullar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi biri Mİ tanısını karşılar:

1. Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değer 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde [tercihen kardiyak troponin (kTn)] yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
 - İskemi belirtileri.
 - Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB).
 - Elektrokardiyografide (EKG) patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
 - Yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması.
 - Anjiyografi veya otopside intrakoroner trombus belirlenmesi.
2. Kardiyak biyobelirteçler ölçümeden veya biyobelirteç değerleri yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte kardiyak ölüm.
3. PKG ilişkili Mİ, bazal kTn seviyesi normal (≤ 99 . persantil ÜRS) olan hastalarda kTn değerinin (keyfi olarak tanımlanan) $> 5 \times 99$. persantil ÜRS'ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda kTn değerinde $> \%20$ artış olarak tanımlanır. Ek olarak,
 - (i) miyokart iskemisi düşündüren belirtiler, veya

- (ii)
 - (iii) yeni iskemik EKG değışiklikleri, veya
 - (iv) işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular, veya
 - (v) yeni canlı miyokart kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gerekmektedir.
4. Stent trombozu ile ilişkili Mİ, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değerin >99. persantil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokart iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti olarak tanımlanır.
5. Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili Mİ, bazal kTn değeri normal (\leq 99. persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin (keyfi olarak belirlenmiş) $>10 \times 99.$ persantil ÜRS kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak,
- (i) yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya
 - (ii) anjiyografik olarak belgelenen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı, veya
 - (iii) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

2.1.2. Akut miyokart infarktüsünün patogenezi

Akut Mİ hemen her zaman trombozun eşlik ettiği atherosklerozun sebep olduğu koroner kan akımında ani bir azalma sonucu meydana gelir (5). Klinik prezentasyon ve sonuç darlığın yerine miyokart iskemisinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır. Akut STYMİ'nde tıkaçıcı ve persistan tromboz hakimdir. Ölümcül koroner trombusların çoğunun oluşumu zedelenebilir bir plağın (inflame, ince fibröz kapsüllü, yağdan zengin bir plak) aniden kopmasıyla hızlanmaktadır. Koroner arterin tamamen tıkanmasından dolayı oluşan miyokart 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 miyokardı nekroz gelişim riskinden korur. Subkritik (yetersiz) ama devamlı kan akımı tamamen reperfüzyon ile miyokardın kurtarılması için gereken zaman darlığının 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

miyokart reperfüzyonunun başarılı bir şekilde gelişmesini önleyebilen mikrovasküler tıkanmaya sebep olur. Koroner tromboziste, 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 oynar.

2.1.3. Akut miyokart infarktüsünün teşhisi

Akut STYMI'nde gelişen reperfüzyon stratejileri nedeniyle tanının erken konulması önemlidir. İyi bir klinik anamnez, fizik muayene ve EKG ile tanı çoğunlukla kolayca konulabilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan miyokart hasarının serum belirteçleri, teşhisi daha da kolaylaştırmakta, ayırıcı tanıda ve akut STYMI'nin dışlanmasında yardımcı olmaktadır.

2.1.3.1. Anamnez

Akut miyokart infarktüsü geçiren hastalarda infarktüs öncesinde bazı semptomlar oluşmaktadır. Bunlardan en sık rastlanana göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı, çabuk yorulma, halsizlik, güçsüzlük duygusu, çarpıntı, baş dönmesi diğer öncül semptomlardır. Akut miyokart infarktüsünün tanıtıcı esas semptomu göğüs ağrısı ya da göğüste huzursuzluktur. Ağrının özellikleri önemlidir: Ezici, baskı duygusu, sıkıştırıcı, yanıcı, hazımsızlık duygusu, göğüste ağırlık hissi biçiminde tanımlanır. Süresi genellikle 30 dakikadan uzundur. Yerleşimi genellikle sternum altındadır. Bazen göğsün sol tarafında bazen de epigastriyumda başlar. Göğsün her iki yanına, her iki kola, ön kola, omuzlara, boyuna, çeneye ve sırtta yayılabilir. Ağrının şiddeti gittikçe artar. İstirahat ve nitratlara yanıt vermez. Bulantı, kusma, soğuk terleme, ölüm korkusu ağrıya eşlik eden diğer semptomlardır.

2.1.3.2. Fizik Muayene

Komplikasyonsuz akut MI'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 MI göstergesidir, ancak hiperdinamik hastalarda küçük MI alanına rağmen gözlemlenebilir. 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 miyokart hasarının henüz oluşmadığını gösterir (8).

2.1.3.3. Elektrokardiyografi

Tanıda en önemli araçlardan biri EKG'dir. Bundan dolayı Mİ sınıflaması, EKG bulgularına göre yapılmaktadır (STYMİ, ST yükselmez Mİ). Eski EKG bulgularının bilinmesi, EKG'nin tanısal değerini daha artırır.

2.1.3.4. Miyokart Hasarının Serum Belirteçleri

Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler miyogloblin, kreatinin kinaz (CK), CK'nin MB izoenzimi (CK-MB), troponinler (I ve T), kalp yağ asidi bağlayıcı protein (KYABP), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenazdır (LDH). Kardiyak troponinler yüksek sensitiviteyi 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, hipotansiyon, böbrek yetersizliği, miyokardit, akciğer embolisi, kardiyoversiyon, kalp cerrahisi sonrası, sepsis, genel durum bozukluğu, defibrilasyon yapılması, akut nörolojik hastalık, amiloidoz. CK-MB hızla kanda saptanıp kaybolduğu için semptomların başlamasından sonra erkenden başvuranlarda ve hastanede re-infarktüsün saptanmasında kullanılabilir. CK-MB, laboratuvar hataları, miyokardit, kardiyak kateterizasyon, şok, kardiyak cerrahi sonrası, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği 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 miyoglobline spesifik olduğu ileri sürülmüştür. Miyogloblin gibi kardiyak hasarın erken saptanmasında kullanılır ve yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Total CK, AST ve LDH tayinleri artık önerilmemektedir.

2.1.4. Tedavi

Akut Mİ teşhisi konulduktan sonra, tüm hastalara beklenmeden 162-325 mg asetil salisilik asit çiğnetilmeli, ağrıyı gidermek amacıyla intravenöz (İV) opioid (morfin) verilmeli, SaO₂

< %90 hastalara nazal yoldan 2lt/dk oksijen inhale ettirilmeli ve uygun hastalara İV β blokör (ardından oral idame) ve nitrat tedavisi uygulanmalıdır (6).

Akut Mİ tedavisinde primer hedef, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde reperfüzyon tedavisine başlamaktır. Akut STYMI'nde tanı sırasında EKG'de yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya SoDB olması, acil reperfüzyon açısından hastanın değerlendirilmesini gerektirir. Reperfüzyon stratejisini belirlemede, semptomların başlangıcından itibaren geçen süre, ilk medikal temasla primer PKG yapılması halinde tıkalı koroner arterde balonun şişirilmesine kadar geçeceği hesaplanan vakit ve trombolitik tedavinin mutlak/göreceli kontrendikasyonları önemlidir. Semptomların başlangıcından sonra trombolitik tedavinin etkinliği ile geçen zaman arasında ters bir ilişki vardır. Primer PKG'e alınan hastalarda, PKG zamanı ile mortalite ilişkili olmasına rağmen, infarkt sorumlu arterin (ISA) açılma olasılığı semptom süresine daha az bağlıdır. Akut STYMI'nde risk artışıyla paralel olarak primer PKG'in yararları artmaktadır. Trombolitik tedaviye ait daha fazla kanama riski nedeniyle PKG daha avantajlıdır. Bununla birlikte, özellikle primer PKG'in zamanlama açısından uygun olmadığı durumlarda tercih edilen trombolitik tedavinin göreceli ve kesin kontrendikasyonlarına dikkat edilmesi önemlidir. Hastane öncesi trombolitik 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. En büyük mortalite yararı reperfüzyon tedavisi semptomların başlangıcından ilk 60-90 dk'da uygulandığında görülür. Fibrinolitik tedavi için hedef kapı-iğne zamanı ≤ 30 dk, primer PKG için ise ilk medikal temas-koroner balon inflasyonu arası süre ≤ 120 dk'dır (2).

Reperfüzyon tedavisine ek olarak uygulanan antikoagülanlar (fraksiyone olmayan heparin, enoksaparin, bivalirudin) ISA'nın tekrar trombozunu önler. 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 Gp IIb/IIIa reseptör antagonistleri dikkate alınarak antikoagülan tedavi verilmelidir.

Akut STYMI tedavisinde, primer PKG uygulanan hastalar için antitrombositer ajan olarak tikagrelor (180 mg yükleme dozu, idame dozu günde iki kez 90 mg), prasugrel (60 mg yükleme dozu, idame dozu günde bir defa 10 mg) veya klopidogrel (600 mg yükleme dozu, idame dozu günde bir defa 75 mg) önerilmektedir (2). Fibrinolitik yapılan ≤ 75 yaş hastalara 300 mg yükleme dozunu müteakiben en az 14 gün boyunca 75mg/gün klopidogrel kullanması önerilir.

Herhangi bir reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastalara yükleme yapılmadan 75 mg/gün klopidogrel önerilir. Primer PKG sırasında gelişen trombotik komplikasyonlar için İV ya da intrakoronar Gp IIb/IIIa reseptör antagonisti uygulaması, Sınıf IIa (Kanıt düzeyi C) endikasyonla önerilmektedir (2).

Akut Mİ gelişiminin dinamik bir olay 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. Mİ'nün akut döneminde β blokör kullanımı, infarkt boyutunda ve fatal aritmi sıklığında azalma sağlar, ağrıyı giderir. Trombolitik yapılanlarda re-infarktüs oranını azaltır.

Tüm STYMİ hastalarında asetil salisilik asit, β blokör ve reperfüzyon tedavisi başlandıktan sonra renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu düşünülmelidir. Öncelikli tercih anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleridir, tolere edemeyen hastalara anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) verilebilir. Akut STYMİ geçiren hastaların çoğunda anormal lipid profili vardır ve çok sayıda çalışma, lipid düşürücü tedavilerin mortalite ve re-infarktüs insidansını azalttığı gösterilmiştir. Akut koroner sendrom (AKS) sırasında statin tedavisine erken başlanması, tekrarlayan iskemik olaylarda azalma ile ilişkilidir. Hastanede yattığı dönemde hastaya yüksek doz statin tedavisi başlanmalıdır.

2.1.5. Prognoz

Akut STYMİ mortalitesi tüm gelişmelere rağmen kabul edilebilir düzeyin üzerindedir. Günümüzde sağlık hizmetine erişimin kolaylaşması, halkı kalp krizi konusunda eğitici mahiyette yayınlar, antitrombositer tedavideki yenilikler, daha çok hastaya primer PKG uygulanması ve ilaç kaplı stentler gibi daha gelişmiş intrakoronar tedavi araçlarının kullanılmasının, akut STYMİ'ye bağlı mortaliteyi oldukça azalttığı, son yıllarda gerçekleştirilen çok merkezli randomize çalışmalardan elde edilen verilerle ortaya konulmuştur (5). Killip sınıflaması (Tablo 1), uzun yıllardır akut Mİ'nin erken prognozunu saptamak için kullanılmaktadır (7).

Tablo 1. 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

Her ne kadar modern tedavi yöntemleri ile erken dönemde revaskülarizasyon, akut STYMI'nin mortalitesinde dramatik iyileşme sağlasa da, uzun dönemde takiplerinde, bu hastalar re-infarktüs, stent ile ilgili komplikasyonlar (stent trombozu, in-stent restenoz), kalp yetersizliği gelişimi, hayatı tehdit eden aritmiler ve kardiyovasküler mortalite açısından risk taşımaktadırlar. Güncel optimal medikal tedavi ile birlikte sigara ve alkolün bırakılması, sağlıklı diyet ve düzenli fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerine hastanın mutlaka uyması sağlanmalıdır. Belirli periyodlarla hastaların kontrolü, TTE ile kardiyak boyutların ve fonksiyonların tayini, hem hastanın yaşam tarzı değişiklikleri ve tedaviye uyumunu değerlendirmek hem de riskli hastaların erken tespiti ve daha yoğun takip ve tedavisi açısından zarurîdir.

2.1.6. Akut STYMI sonrası ventriküler yeniden şekillenme ve kalp yetersizliği gelişimi

Sol ventriküler işlev bozukluğu, STYMI sonrası mortalitenin tek ve en güçlü belirleyicisidir. Akut dönemde sorumlu mekanizmalar, miyokart kaybı ve enfarkt nedeniyle oluşan yeniden biçimlenme, iskemik işlev bozukluğu (sersemleme), atriyal ve ventriküler aritmiler ve (önceden mevcut olan ya da yeni gelişen) kapak işlev bozukluğudur. Sıklıkla hem sistolik hem de diyastolik işlev bozukluğu varlığına yönelik kanıtlar mevcuttur. Enfeksiyon, akciğer hastalığı, böbrek işlev bozukluğu, diyabet ya da anemi gibi eşlik eden hastalıklar sıklıkla klinik tabloya katkıda bulunurlar. TTE, kalp yetersizliğinden şüphelenilen hastalarda en önemli tanı aracıdır ve sistolik işlevi, kapak işlevleri, miyokart hasarının miktarını değerlendirmek ve mekanik komplikasyonları

saptamak için uygulanmalıdır. Doppler değerlendirme ile akım, gradientler, diyastolik işlev ve dolum basınçları değerlendirilir.

2.2. Kardiyak Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

2.2.1. Sistolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

2.2.1.1. M-mod Ekokardiyografi

SV'ün M-mod kayıtları parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edilir (8). Bu ölçümler için ultrason ışınının interventriküler septum ve SV arka duvarına dik olması gerekmektedir. Diyastolik çap SV'ün septum ve posteriyor duvarının endokardı arasındaki en geniş uzaklığı, sistolik çap ise aynı bölgenin ölçülebilen en kısa uzaklığıdır. Basit olarak SV EF hesaplanması diyastol ve sistol sonu çaplarının karesinin farkının diyastol sonu çapının karesinin oranıdır. Ölçümler SV geometrisi nedeniyle ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. Bu pozisyonda değerlendirilen SV 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 SoDB gibi durumlardır.

2.2.1.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu muayene ile kalbi değişik düzlemlerde görüntülemek mümkün olduğu için SV sistolik fonksiyonun hesaplanmasında daha doğru ve güvenilir sonuçlar alınabilir. Klasik yöntemi Simpson geliştirmiştir. Buna göre SV birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve bundan SV hacimi hesaplanır. SV 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). Aynı zamanda en yaygın kullanılan modeldir. İki-boyutlu ekokardiyografiyle apikal dört boşluk görüntüleri alınır, SV sistol ve diyastol sonu hacimleri endokard sınırları dikkatli bir şekilde çizilerek, SV sistol, diyastol sonu volümleri ve EF otomatik olarak hesaplanır. Bu ölçüm yöntemindeki temel sorun SV endokard sınırlarını doğru olarak çizilebilmek için gereken yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilmesidir. Dolayısıyla ekojenitesi kötü hastalarda hatalı sonuçlar çıkabilmektedir.

2.2.2. Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Klinisyenler uzun süre kalp yetersizliği bulgularının izahı için sistolik fonksiyonlar üzerinde yoğunlaştılar. Ancak diyastolik fonksiyonlar, sistolik fonksiyonlardan ayrı olarak ele alınıp incelendiğinde kalp yetersizliğinde ilk ve temel bozukluğun diyastolik fonksiyonlardan kaynaklandığı görüldü. Konjestif kalp yetersizliği bulgu ve belirtileriyle gelen hastaların önemli bir kısmında esas olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunduğu açıkça bilinmektedir. SV diyastolik fonksiyon bozukluğu, SV'ün normaldeki gibi düşük basınçla dolamaması ve bunu kompanse etmek için sol atriyum basıncının artması demektir.

Aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokart gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında invaziv yöntemler ve ekokardiyografi (M-mod, Doppler, doku Doppler inceleme), manyetik rezonans inceleme, radyonüklid ventrikülografi gibi girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Halen SV diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan ve en geçerli yöntem transmitral akımın Doppler ekokardiyografi ile incelenmesidir (9). Aşağıdaki tabloda normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulguları verilmiştir.

Tablo 2. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular

	E/A	EDZ (msn)	Em (cm/sn)	Em/Am
Normal	>1	<220	>8	>1
Uzamış gevşeme paterni	<1	>220	<8	<1
Psödonormalizasyon	>1	<220	<8	<1
Restriksiyon	>2	<140	<8	<1

EDZ : Mitral E dalgası Deselerasyon Zamanı

2.2.2.1. Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde E/A oranı >1, deselerasyon zamanı (DZ) 200 ± 40 ms olarak verilmiştir. Yapılan çalışmalar mitral akım paterninin yaştan etkilendiğini gösterir. Normal değerler 50 yaş üstü ve altı diye ayrılabilir. Yaş ilerledikçe genelde 50 yaş altındaki sağlıklılarda görülen bu değerlerde; E/A oranı > 1, DZ >150ms, ort. (200 ± 40) ms olan

değerlerde değişiklik gözlenir, E/A oranı küçülmeye başlar <1 , DZ verilen normal değerlerin üzerine çıkar.

2.2.2.2. Uzamış Gevşeme Paterni (Relaksasyon Bozukluğu)

E/A oranı 1 den küçük, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, 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. SV iskemisi, hipertrofisi ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kalp katateri ile yapılan eş zamanlı çalışmalarda SV diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.

2.2.2.3. 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 PW Doppler mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin mutlak normal paternden ayırt edilmesi gerekmektedir.

2.2.2.4. Restriktif Patern

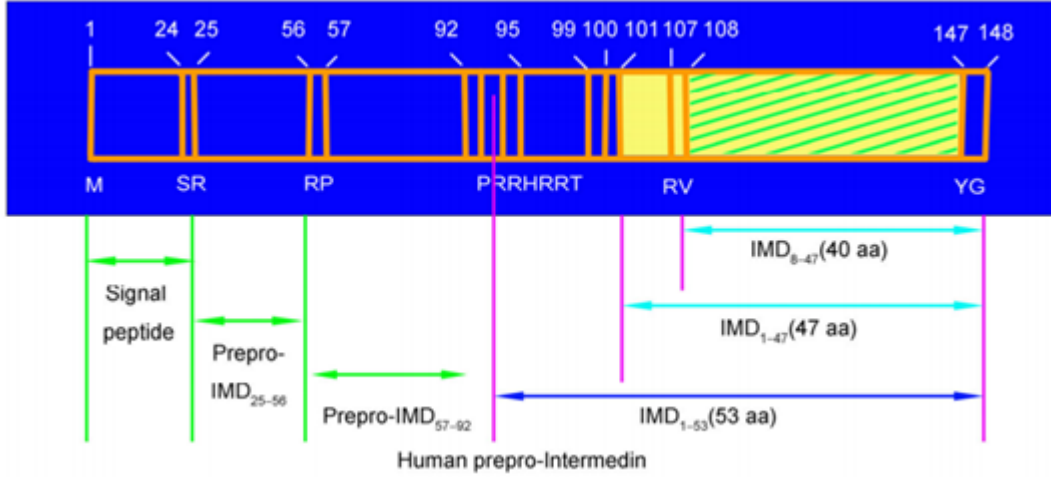
Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokart duvar katılığı ön plandadır. SV doluş basıncındaki artma, yüksek sol atriyum basıncıyla kendini gösterir. Mitral kapağın açılmasıyla birlikte hızlı ve kısa süreli erken diastolik doluş ile 1 m/sn 'lik yüksek E akım hızı ve $<150 \text{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

2.3. İntermedin

2.3.1. Genel Bilgiler

Roh ve arkadaşları, 2004 yılında 147 amino asitten müteşekkil, daha önce tanımlanmamış bir peptid keşfettiler ve ön hipofiz bezinin intermediyer lobunda yoğun olarak

sentezlendiği için intermedin (İMD) adını verdiler (10). Kalsiyum metabolizmasında yer alan kalsitonin isimli hormona benzer yapısal özellikler gösteren bu protein, adrenomedüllin, amilin gibi kalsitonin geni ilişkili peptidler süperailisine dahil edildi. Kimi kaynaklarda adrenomedüllin-2 olarak da adlandırılmıştır (3). İnsan genomunda 22q3 kromozomunun distal bacağında 148 amino asidlik prepro-peptid şeklinde kodlanır. Translasyon sonrası biyolojik aktif formları olan İMD₁₋₄₇, İMD₁₋₅₃ ve İMD₈₋₄₇ haline dönüştürülerek sekrete edilir (Şekil 1).



Şekil 1. İnsan prepro-intermedin proteininin şematik görünümü. İşaretli yerlerden kesilerek aktif formları olan İMD₁₋₄₇, İMD₁₋₅₃ ve İMD₈₋₄₇ halinde sekrete edilir (11).

İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucu, böbrekte, özellikle mide ve jejunumun musküler mukozasında olmak üzere gastrointestinal sistemde, en yoğun olarak arginin vazopressin ile birlikte hipotalamusta ve hipofizin anterior ve intermediyer loblarında olmak üzere beyinde, ciltte, pankreasta, akciğerde, dalakta, timus ve overlerde İMD varlığını tespit edilmiştir (11). Ayrıca İMD'nin fare kalbinde koroner arter ve venlerin endotel hücrelerinde, böbreklerde ise renal tübüllere paralel seyreden vasa recta ve glomerüler kapillerlerin endotel hücrelerinde lokalize olduğu görülmüştür (12). Erişkin kardiyomiyositlerdeki kadar neonatal kardiyomiyositlerde de prepro-İMD'nin tespit edilmesi, miyokardın embriyolojik gelişimi sırasında işlevi olduğunu ortaya koymaktadır (13). Bilinen bir kalp ya da böbrek hastalığı olmayan insanların otopsilerinden alınan doku örneklerinde miyokarda, kardiyak vasküler yapılarda, perikardiyal adipöz dokuda, böbrek korteks ve medullasındaki renal tübül hücrelerinde İMD tespit edilmiştir (14). İMD'ye karşı geliştirilen yüksek duyarlı antiserum ile yapılan çalışmalarda ise insan perikardiyal adipositlerinde, perikardiyal venlerin vasküler endotel hücrelerinde, koroner arterlerin vasküler düz kas

hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde de benzer şekilde İMD izlenmiştir (15). Sağlıklı insan kalbinde İMD'nin sınırlı miktarda olduğu, altta yatan hastalıklara bağlı olarak seviyelerinin etkilendiği kabul edilmiştir (3,11).

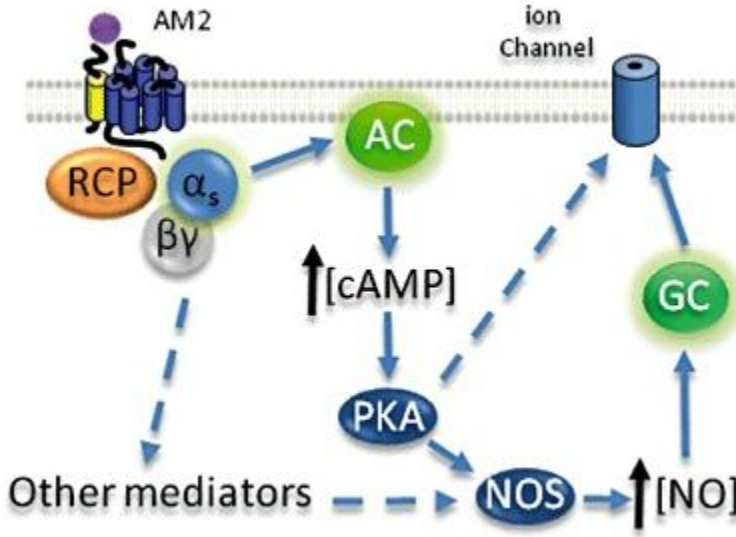
Her ne kadar plazmada İMD konsantrasyonunu etkileyen faktörler tam anlamıyla bilinmemekteyse de, benzer proteinlerin (adrenomedüllin gibi) metabolizmasında yer alan nötral endopeptidaz tarafından enzimatik olarak yıkılmaktadır (3). En belirgin olarak hipotalamus ve hipofizde bulunması nedeniyle İMD'nin, susama hissinin, sıvı ve elektrolit dengesinin merkezî düzenlenmesinde, endokrin stres yanıtta ve hem erkek hem de kadında üreme fonksiyonunu etkileyen oksitosin sekresyonunda etkisi olduğu muhtelif çalışmalarda gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemde, özellikle mide mukozasında yer alan İMD'nin ise gastrointestinal regülasyonun (motilitesi azaltır, mide boşalmasını geciktirir) parakrin mediyatörü ya da bir nörotransmitter şeklinde etkili olduğu düşünülmektedir. İMD'ye atfedilen diğer işlevler arasında keratinosit büyümesinin düzenlenmesi ve cildin yaşlanması, fetal-plasental gelişimin regülasyonu, tokluk hissi, obeziteye bağlı kardiyovasküler morbidite ve insülin direncini etkileyen sitokinlerin adipöz dokudan salınımı sayılabilir (3).

Plazmadaki İMD'nin başlıca kaynağı hipofiz bezidir ve İMD, endokrin bir peptid olarak kabul edilmektedir. Renal tübüllerde belirgin miktarda bulunması, su-elektrolit dengesinin ve dolaşan kan hacminin lokal düzenlenmesinde İMD'nin muhtemel fizyolojik rolüne işaret etmektedir. Sağlıklı miyokard dokusunda çok düşük seviyelerdeyken hasarlı miyokarda yoğun olarak bu peptidin ekspresyonu, kardiyak patoloji üzerine önemli etkileri olduğu görüşünü desteklemektedir.

2.3.2. İntermedinin Hemodinamik, Renal ve Kardiyak Fizyolojik Etkileri

Keşfine müteakip yapılan ilk çalışmalar, farelerde intravenöz İMD injeksiyonu sonrası kan basıncının düştüğünü göstermiştir (16). Diyastolik kan basıncındaki azalmanın daha belirgin olduğu ve kan hacminden etkilenmediği takip eden çalışmalarla tespit edilmiştir (3). Damar endotelinde ya da vasküler düz kaslarda yerleşik reseptörleri üzerinden bu etkiyi göstermesi muhtemeldir (Şekil 2). İMD₁₋₄₇ ve İMD₈₋₄₇, in vitro sıçan aortasında siklik AMP seviyelerini yükseltmiş ve norepinefrin ile vazokonstriksiyona uğrayan damarı gevşetmiştir (17). Elde edilen vazodilatör yanıt, hem endotel bağımlı hem de endotelden bağımsız mekanizmalar ile ilişkilidir. İMD, nitrik oksit (NO) sentazı uyarır fakat nitrik oksit (NO) yapımı için gerekli olan L-argininin

damar endoteline taşınmasını artırır. Farklı bir şekilde sıçan mezenterik arterlerinde vazodilatasyon oluştururken İMD, NO üretimini uyarır, siklik adenozin monofosfat (AMP) ve guanozin monofosfatı (GMP) artırır ve potasyum kanallarını açar. Ülkemizde yapılan bir çalışmada İMD₁₋₄₇'nin pulmoner arter basıncını düşürdüğü, yükselmiş pulmoner vasküler tonus durumunda pulmoner vasküler resistansı azalttığı gösterilmiştir (18).

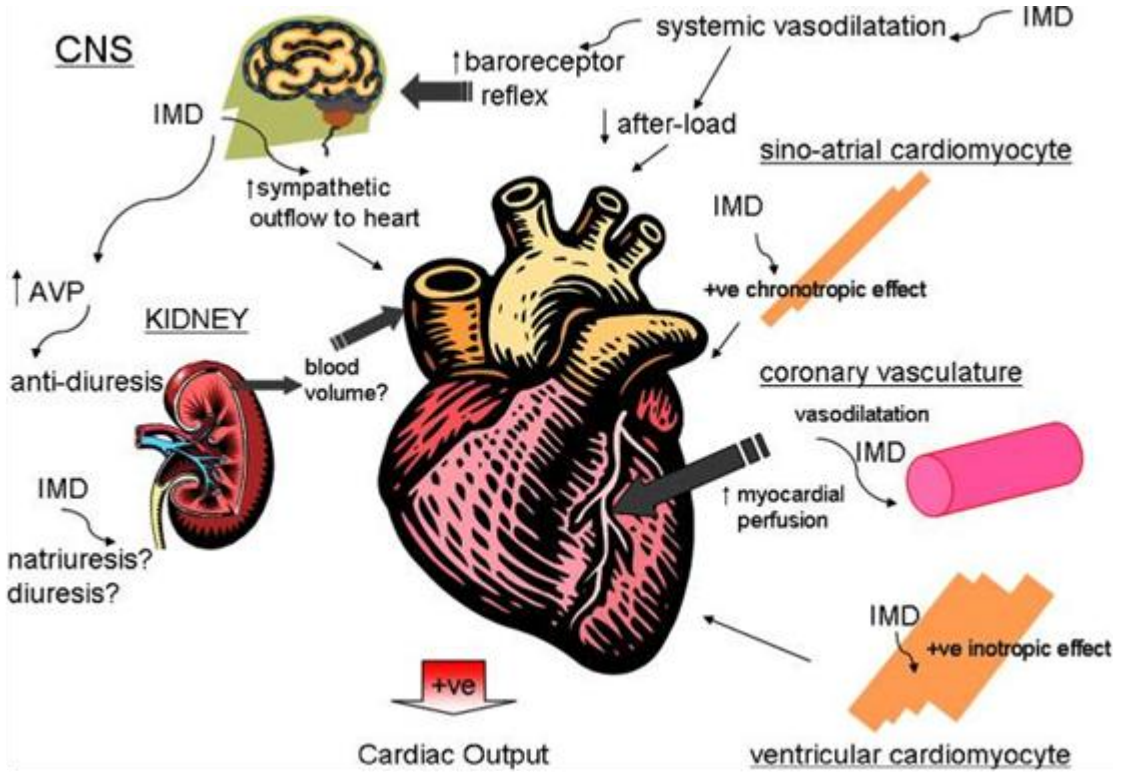


Şekil 2. Vasküler endotel hücrelerinde intermedinin (İMD, ya da adrenomedüllin 2=AM2) etki mekanizması. Kalsitonin reseptörü benzeri reseptöre bağlanan İMD, G proteininin α alt ünitesi aktive eder. Protein kinaz A üzerinden ya da dolaylı olarak hücre zarındaki iyon kanallarının aktivitesini değiştirir (18).

Hipotansif dozda bolus İMD injeksiyonu, farelerde idrar miktarını azaltmış ve idrarda atılan sodyum konsantrasyonunu düşürmüştür (3). Koyunlarda ise yine sodyum konsantrasyonunu azaltırken idrar hacmini etkilememiştir. Adrenomedüllin gibi aşıkâr diüretik ve natriüretik etkilerinin olmaması, oluşturduğu sistemik hipotansif etkiye bağlı renal perfüzyonun azalmasının, muhtemel diüretik ve natriüretik etkilerini maskeleyesine bağlı olabilir. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızını etkilememesi, renal afferent ve efferent arterioller üzerine benzer etki gösterdiğine işaret edebilir. Santral sinir sistemine uygulanan İMD, arginin-vazopressin hormonunun (ADH) plazma seviyesini yükseltir ve antidiüretik etki gösterir.

Deney hayvanlarında gerek intraperitoneal gerekse intravenöz İMD uygulaması ile gelişen hipotansiyonu takiben kalp hızı artar (3). İMD₁₋₄₇'nin intravenöz uygulanması ile oluşan taşikardi ganglion blokajı ile düzeltilebilir ki bu, etkinin otonom sinir sistemi aracılığıyla ortaya

çıkıldığını gösterir. Ayrıca İMD₈₋₄₇'nin direkt kronotropik etkiyle taşikardi yaptığı gösterilmiştir. İMD'nin oluşturduğu pozitif inotrop etkinin miyosit seviyesinde hücre içi kalsiyum seviyelerini arttırmasına ve L-tipi kalsiyum kanallarının protein kinaz C bağımlı fosforilasyonunu uyarmasına, makroskopik düzeyde ise koroner arterleri dilate edip koroner kan akımını arttırmasına bağlı olabileceği gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. İntermedinin (İMD) kalp üzerine etkileri. İMD, miyokart üzerine doğrudan kronotropik ve inotropik etki gösterir. Koroner vazodilatasyon yaparak miyokardiyal perfüzyonu arttırır ve kontraktiliteyi dolaylı olarak arttırır. Sistemik vazodilatasyona yol açarak ardyükü azaltır, baroreseptörleri aktive ederek merkezî sinir sisteminden sempatik aktiviteyi arttırır, sonuçta kardiyak kontraktilite dolaylı olarak artar. Böbrekte hem lokal hem de santral yolla kan hacminin düzenlenmesi üzerine etkilir, kalbe dönen venöz kanı ve kardiyak atım hacmini etkiler (3).

2.3.3. Kardiyovasküler sistemde intermedinin patofizyolojik önemi

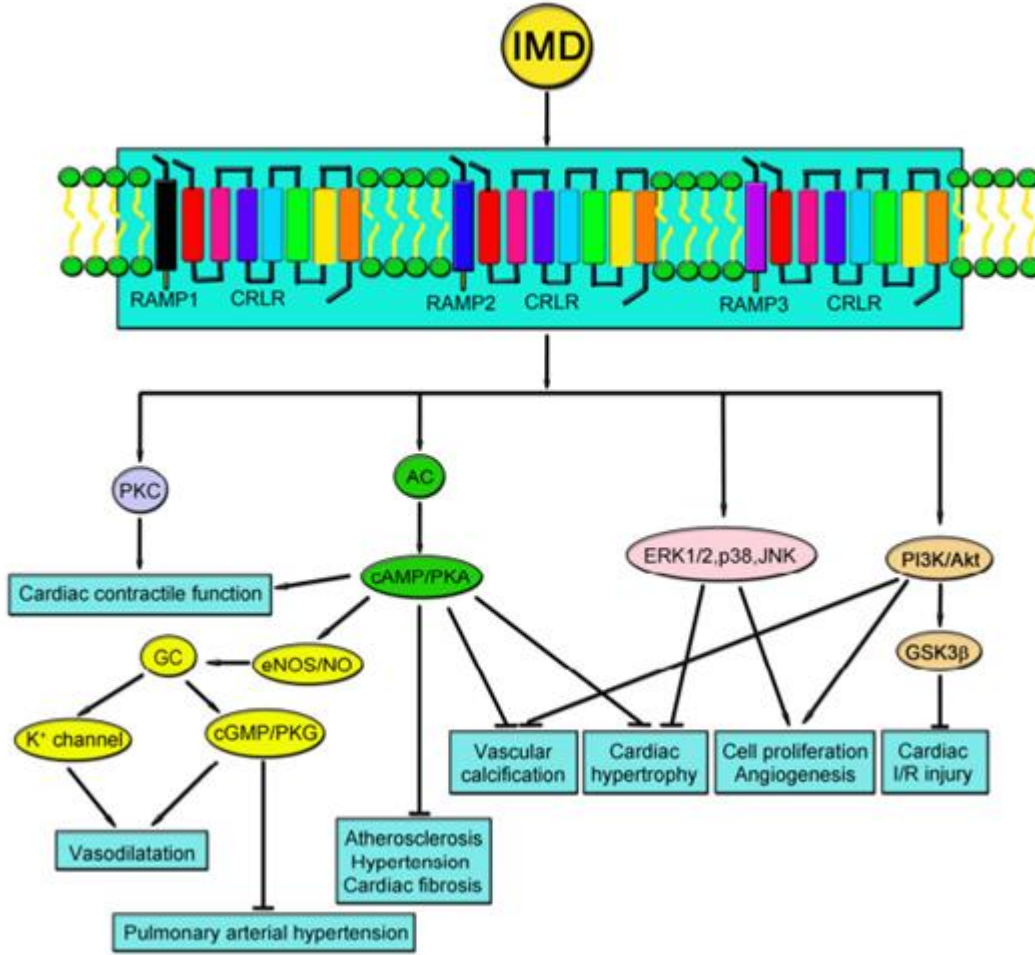
Bugüne dek yapılan pek çok çalışmadan toplanan veriler göstermiştir ki ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, esansiyel hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi farklı kardiyovasküler hastalık tiplerinde İMD ve reseptörünün ekspresyonunda değişiklikler olmaktadır

(3,11). İMD, bu hastalıkların gelişimini güçlü bir şekilde inhibe edici etkiye sahiptir ve belki de yakın gelecekte önleyici ya da tedavi edici bir hedef olarak ortaya çıkacaktır (Şekil 4).

Kronik izoprenalin uygulaması ile indüklenen miyokardiyal hipertrofide İMD ekspresyonu artmış, yıkıcı enzimi olan nötral endopeptidaz seviyesi ise azalmıştır (17). İMD seviyelerinin düşük olduğu normotensif ventriküler kardiyomiyositlerle mukayese edildiğinde bu artışın hipertrofik büyüme ve remodelinge karşı lokal önemli bir karşı düzenleyici mekanizma olduğu söylenebilir.

Deneysel miyokardiyal iskemi reperfüzyon modellerinde, sıçan kalbinin global iskemisi sonrası sağlanan reperfüzyon, bradikardi, kontraktıl fonksiyonların inhibisyonu ve miyokardiyal hasarla ilişkilidir. Reaktif oksijen radikalleri ve hücre içi kalsiyum artışı altta yatan temel mekanizmalardır. Reperfüzyon döneminde uygulanan İMD, kardiyak kontraktılıteedeki bozulmayı azaltır ve bradikardiyi düzeltir (19). Miyokarddan laktat dehidrogenaz, protein ve myoglobın kaçacağını ve reaktif oksijen radikallerince uyarılan lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malonaldehid oluşumunu azaltarak kardiyoprotektif etki gösterir. Ayrıca İMD, miyokarda siklik AMP akışını uyarır. Prepro-İMD prekürsör protein seviyesinin düşmesi, aktif formlara dönüşümün arttığının bir göstergesidir ve her üç form (İMD₁₋₄₇, İMD₁₋₅₃ ve İMD₈₋₄₇) eşit miktarda kardiyoprotektiftir. Koroner perfüzyonu arttırması ve pozitif inotropik etkisi de İMD'nin miyokart hücreleri üzerine sitoprotektif özelliğine katkıda bulunmaktadır. Miyokardiyal İMD reseptörlerinde belirgin artış ile birlikte tüm bu değişiklikler, iskemik uyarıyı takiben gelişen kardiyoprotektif yanıtta İMD'nin ne kadar önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır.

Deney hayvanlarına nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME'nin kronik uygulanması, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve fibroz ile karakterize miyokardiyal remodeling, media tabakasında kalınlaşma ve perivasküler fibroz olarak tanımlanan vasküler remodeling, kardiyak iskemi, nekroz ve neticede ventriküler mekanik disfonksiyona sebep olur (3). Miyokardiyal miyositlerde hipertrofiyi uyarırken membran proteinlerinin oksidasyonunu ve pro-oksidan enzimlerin sentezinde artışa yol açar. Bu hayvanların kardiyomiyositlerinde prepro-İMD mRNA seviyesinde görülen belirgin artış, nitrik oksit eksikliğine bağlı gelişen kardiyovasküler patolojilerde İMD'nin ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı hayvanlara vitamin C'yi içeren antioksidanlar uygulandığında İMD seviyelerinin normale döndüğü izlenmiştir. Sonuç olarak İMD, iskemik miyokarda kan koroner akımını arttırır, kontraktılıteyi olumlu yönde etkiler, iskemi-reperfüzyona bağlı aritmileri baskılar ve kardiyomiyositleri oksidatif stresin yıkıcı etkilerinden muhafaza eder.



Şekil 4. İntermedinin kardiyovasküler hastalıkları patogenezinde kardiyoprotektif etkileri. CRLR, calcitonin receptor-like receptor; RAMPs, receptor activity-modifying proteins; AC, adenylate cyclase; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; GC, guanylate cyclase; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; PKG, protein kinase G; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ERK, extracellular signal-regulated kinase; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; Akt/PKB, protein kinase B; GSK-3 β , glycogen synthasekinase-3 beta (11).

2.3.4. Ateroskleroz ve intermedin

Endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonu üzerine koruyucu etkisi olan İMD'nin güçlü anti-inflamatuar özelliği vardır (11). Hücreler arasındaki adezyonu güçlendirip cAMP aracılı kontraktiletiyi inhibe ederek endotelyal hücre bariyerini stabilize eder (20). Koroner mikrovasküler endotel hücrelerinin permeabilitesini arttırırken diğer damar yataklarında azaltır. İnsan aortik

endotel hücreleri İMD mRNA eksprese eder ve İMD peptid sekresyonu yapar. Oksidatif strese oldukça duyarlı olan İMD sentezi, endotel hücreleri üzerine antiapoptotik etkiye yol açar. İMD, ateroskleroz gelişimini inhibe eder. Altı haftalık İMD tedavisinin, aorta duvar kalınlığını azalttığı ve aterosklerotik lezyonların ilerleyişini önlediği gösterilmiştir (21). Aort kökü spesimenlerinin histokimyasal incelemesi ile aterosklerotik plak miktarının 2 kat azaldığı izlenmiştir. İMD, serum total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol seviyelerini düşürürken yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyini artırır. İMD, aterosklerotik plak progresyonunda oldukça önemli olan hücre içine okside LDL alımını, intrasellüler kolesterol içeriğini ve köpük hücre oluşumunu azaltır (21). Aterosklerotik plak oluşumu ve gelişiminin kilit noktalarından makrofajın köpük hücresine dönüşümüne aracılık eden CD36 proteininin ekspresyonu İMD tarafından baskılanır (22).

2.3.5. Koroner arter hastalığı ve intermedin

Her ne kadar İMD'nin özellikleri ve etkileri, deney hayvanlarında değişik hastalık modellerinde araştırılsa da KAH'ndaki yeri az sayıda klinik çalışmaya konu olmuştur. İlk olarak Qin ve arkadaşları tarafından 2013'de yayınlanan bir çalışmada akut koroner sendromlu (UAP, akut ST yükselmesiz Mİ ve STYMI) 41 hastanın plazma İMD düzeyleri 31 sağlıklı kontrol ile mukayese edilmiştir (23). İMD ile birlikte beyin natriüretik peptid (BNP) ve yüksek yoğunluklu C reaktif proteinin (hsCRP) de ölçüldüğü bu çalışmada, her ne kadar çalışmaya alınan tüm AKS hastalarına konvansiyonel koroner anjiyografi yapılsa da kontrol grubunda KAH'ın nasıl dışlandığı belirtilmemiştir. Ayrıca, çalışmada AKS hastalarının Gensini skorları hesaplanmış olmakla beraber kaç hastanın STYMI olduğu, revaskülarizasyon uygulanıp uygulanmadığı, hastaların göğüs ağrısının kaçınıcı saatinde işleme alındığı, revaskülarizasyon yöntemi gibi pek çok klinik veriden yoksundur. Daha çok bir laboratuvar çalışması olarak ele alındığında, AKS hastalarının plazma İMD seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu (176.6 ± 32.5 'ye karşın 76.7 ± 13.0 pg/mL, $p<0.05$), İMD'nin hsCRP, BNP ve CK-MB ile korele olduğu (korelasyon katsayısı sırasıyla 0.678, 0.875, 0.749; $p<0.01$) bulunmuştur. Klinik değişkenlerden yaş, sistolik kan basıncı ve Gensini skoru ile İMD'nin korele olduğu (korelasyon katsayısı sırasıyla 0.711, 0.348, 0.758; $p<0.01$) tespit edilmiş, çoklu lineer regresyon analizinde sadece BNP ile bağımsız ilişkili olduğu ($\beta=0.372$, $BE=0.049$, $p<0.01$) izlenmiştir. Koroner arter stenozu yaygınlığının klinik indeksi olarak Gensini skoru ile plazma İMD seviyeleri arasındaki kuvvetli pozitif korelasyon ($r=0.758$, $p<0.001$), AKS hastalarında KAH'ın tanısında ve şiddetinin tayininde

İMD'nin biyokimyasal bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Hem kontrol hastalarının hem de hastaneye yatışın 2. günü AKS hastalarının TTE ile SVEF hesaplanmıştır. AKS geçiren hastaların nispeten daha iyi miyokardiyal sistolik fonksiyona sahip olmaları (SVEF, % 59.7 ± 9.5'e karşın % 58.3 ± 7.9, $p>0.05$) şaşırtıcıdır. Plazma İMD seviyeleri, SVEF ile korele değildir. Hastalar istenmeyen kardiyovasküler olayların gelişimi açısından takip edilmemiştir.

Bu konuda yapılmış ikinci klinik çalışmada, Lv ve arkadaşları, akut STYMİ (n=20), stabil KAH (n=33) ve kontrol (n=18) olmak üzere 71 hastanın plazma İMD seviyelerini incelemişlerdir (24). Bu çalışma, stabil KAH hastalarının İMD düzeyleri hakkında bilgi vermesi ve STYMİ hastalarında plazma İMD seviyelerinin Mİ sonrası ilk bir hafta boyunca seyrini göstermesi açısından ilktir. Akut STYMİ hastaları, göğüs ağrısının ilk 6 saatinde çalışmaya alınmış, İMD ile birlikte malonaldehid ve süperoksit dismutaz seviyeleri, kardiyak biyobelirteçlere (CK-MB, troponin T ve myoglobin) ek olarak 1., 2., 4. ve 7. gün ölçülmüştür. Koroner arter hastalığının ciddiyetini tanımlamak için herhangi bir koroner arterde >%75 darlık 1 puan olmak üzere hastalara 1'den 3'e kadar puan verilmiş, sol ana koronerin >%50 darlığı dışlanmıştır. Stabil KAH hastalarında koroner arterlerin durumu ile ilgili açıklama yapılmamıştır. Yine bu çalışmada da uygulanan revaskülarizasyon yöntemi ve sonucu hakkında bilgi verilmemiştir. Akut STYMİ hastalarının (n=20) ortalama yaşı 61.7 ± 13.5 olup, çoğunluğu erkektir (%75). Plazma İMD seviyesinin tayini için ilk kan örneği müracaattan sonra 12 ilâ 24 saat sonra alınmıştır. Kontrol grubu ve stabil KAH hastaları ile mukayese edildiğinde akut STYMİ hastalarının plazma İMD seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu (kontrol, stabil KAH ve STYMİ için sırasıyla 125.92 ± 9.24, 148.80 ± 6.04, 158.94 ± 11.96, pg/mL, $p<0.05$), takibeden bir hafta boyunca plazma İMD seviyelerindeki bu yüksekliğin sebat ettiği (ikinci, dördüncü ve yedinci gün sırasıyla, 174.08 ± 11.15, 181.88 ± 9.47 ve 159.17 ± 8.40 pg/mL) görülmüştür. Plazma İMD seviyeleri akut STYMİ hastalarının kanında Mİ sonrası 4. günde zirve değerine ulaşmakta ilk haftanın sonunda düşmekle birlikte hâlâ sağlıklı kişilerin ya da stabil KAH hastalarının plazma İMD seviyelerine kıyasla yüksek kalmaktadır.

Oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonunun iyi bilinen bir göstergesi olan malonaldehidin sadece müracaattaki düzeyleri ile plazma İMD seviyeleri pozitif korele iken ($r=0.480$, $p=0.03$) antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutazın hem müracaat hem de takipteki seviyeleri ile negatif korele idi ($p<0.001$). Kardiyak biyobelirteçler veyahut BNP ile İMD arasında ilişki tespit edilmemiştir. Üç damar hastalarının (koroner arter skoru 3) ölçülen tüm plazma İMD seviyeleri, tek yada çift damar hastalarına göre yüksekken ($p<0.05$), koroner arter skoru ile İMD

korole değildi (tek damar hastaları ile iki koroner arterinde >%75 darlık olanların plazma İMD seviyeleri benzerdi). Preklinik çalışmalarda görülen İMD ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin STYMİ geçiren insanlarda da geçerli olduğunu göstermesi ve akut STYMİ sırasında plazma İMD seviyelerinin seyrine ışık tutması açısından değerli olan bu çalışmanın başta hastalara uygulanan revaskülarizasyon yöntemi ve hastane içi dönemde gelişen klinik olaylar hakkında bilgi vermemesi gibi önemli eksiklikleri mevcuttu.

Henüz birkaç ay evvela yayımlanan koroner arter hastalığında İMD ile ilgili son çalışma, Çin Halk Cumhuriyeti'nde, 128 akut STYMİ hastasının dahil edildiği ve altı ay boyunca majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (kardiyovasküler mortalite, re-infarktüs, dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve hayatı tehdit eden aritmileri kapsayan MACE) açısından takip edildiği prospektif, tek merkezli bir çalışmadır (25). Çalışmaya alınan hastaların yaşı 66.2 ± 9.5 ve 92'si (%71.9) erkektir. Göğüs ağrısının başlangıcı ilâ hastaneye müracaat arasındaki süre 5.4 ± 2.71 saattir. 2-24. Plazma İMD düzeyinin tayini için kan numunesi hastaneye müracaattan 17.3 ± 4.0 saat sonra alınmıştır. Tüm hastalara TTE yapılarak SVEF ve duvar hareketi skor indeksi (DHSİ) hesaplanmış, LVEF <%40 ya da DHSİ>1.8 olması sistolik disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. Ayrıca müracaatta, hastane içi ve altı aylık mortalite riskini tespit etmeye yönelik GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk skorları hesaplanmıştır.

Hastaların plazma İMD seviyeleri benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı kontrol grubuna göre beklenildiği gibi daha yüksektir (185.7 ± 30.1 'e karşın 116.5 ± 22.2 pg/mL; $p < 0.001$). Kontrol grubunda koroner arter hastalığının ne şekilde dışlandığı belirtilmemiştir. Plazma İMD seviyesi 185.7 pg/mL kestirim değeri olarak alınmış, bu değer üstündeki İMD seviyeleri yüksek kabul edilmiştir. Hastaların 54'ünün (%42.2) SV sistolik disfonksiyonu mevcut olup GRACE skoru 121.3 ± 36.4 'dur. Makalede koroner arter hastalığının ciddiyeti, yaygınlığı ile ilgili herhangi bir veriye (damar, Gensini, SYNTAX skoru gibi) yer verilmemiştir. Daha evvela değinilen diğer iki çalışmada olduğu gibi revaskülarizasyon yöntemi ve sonuçları da belirtilmemiştir.

Altı aylık takipte 35 hastada MACE gelişmiştir (%27.3), MACE'nin bileşenlerinin sıklığına değinilmemiştir. MACE gelişimi ile ilişkili faktörler arasında yaş (OR, 1.057, %95 CI, 1.008–1.108; $p=0.021$), daha önce Mİ geçirme (OR, 3.762; %95 CI, 1.555–9.100; $p=0.003$), angina pectoris (OR, 3.208; %95 CI, 1.352–7.616; $p=0.008$), hipertansiyon (OR, 3.217; %95 CI, 1.361–7.606; $p=0.008$), diabetes mellitus (OR, 3.467; %95 CI, 1.448–8.302; $p=0.005$), Killip sınıfının >1 olması (OR, 3.095; %95 CI, 1.387–6.908; $p=0.006$), müracatta kan şekeri (OR, 1.248; %95 CI, 1.093–1.424; $p=0.001$), WBC (OR, 1.301; %95 CI, 1.125–1.506; $p < 0.001$), CRP (OR, 1.252; %95

CI, 1.111–1.410; $p<0.001$), eGFR (OR, 0.971; %95 CI, 0.951–0.991; $p=0.005$), troponin T (OR, 2.694; %95 CI, 1.695–4.374; $p<0.001$), CK-MB (OR, 1.012; %95 CI, 0.1006–1.019; $p<0.001$), GRACE risk skoru (OR, 1.056; %95 CI, 1.033–1.079; $p<0.001$), LV sistolik disfonksiyonu (OR, 3.226; %95 CI, 1.438–7.238; $p=0.005$), plazma İMD seviyesi (OR, 1.043; %95 CI, 1.026–1.061; $p<0.001$) ve İMD'nin >185.7 pg/mL olması (OR, 5.935; %95 CI, 2.541–13.860; $p<0.001$) yer alıyordu. Tüm bu faktörler çok değişkenli regresyon analiziyle değerlendirildiğinde yüksek İMD seviyesi (OR, 3.942; 95% CI, 1.416–10.979; $p=0.009$) ve GRACE risk skorunun (OR, 1.053; 95% CI, 1.029–1.077; $p<0.001$) altı aylık takipte MACE gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir. Plazma İMD düzeylerinin prediktif değeri (AUC, 0.812; 95% CI, 0.733–0.876), GRACE risk skorunkine (AUC, 0.838; 95% CI, 0.762–0.897) yakındı ve GRACE skoruna dahil edildiğinde altı aylık MACE gelişimini öngörmeye gücünü arttırıyordu (AUC, 0.882; 95% CI, 0.814–0.932; $p=0.047$).

Yukarıda özetlenen üç çalışmanın ortak noktası KAH'ın tüm çeşitlerinde plazma İMD seviyelerinin sağlıklı kontrolere göre daha yüksek olmasıdır. Akut STYMI hastalarında müracaattan itibaren yükselen plazma İMD seviyeleri yaklaşık dördüncü günde zirveye ulaşmakta, daha sonra tedrici olarak azalmakla birlikte birinci haftanın sonunda yüksekliğini muhafaza etmektedir. İMD, koroner arter hastalığının yaygınlığının bir ölçütü olarak Gensini skoru ile koreleyken, damar skoru ile korele değildir. Çalışmalardan birinde İMD, CK-MB ve BNP ile korele iken diğerlerinde benzer ilişki tespit edilememiştir. TTE ile ölçülen SVEF ile İMD arasında ilişki yoktur. Müracaatta yüksek plazma İMD seviyeleri (>185.7 pg/mL), altı aylık takipte MACE gelişimi ve sağkalımın azalması ile ilişkilidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu prospektif klinik çalışmaya Ocak 2013 ilâ Ocak 2014 tarihleri arasında BezmîÂlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (BAVÜTFH) Kardiyoloji Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne akut STYMI tanısıyla yatırılan, çalışmaya dahil edilme/dışlanma kriterlerini karşılayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve aydınlatılmış onamı alınmış, ardışık 75 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1- Akut ST segment yüksekliği bulunan miyokart infarktüsü olması,
- 2- Sinüs ritminde olması
- 3- Hastanın ekojenitesinin transtorasik ekokardiyografik değerlendirme için yeterli olması.

Akut STYMI tanısı, güncel kılavuzların önerdiği kriterlere göre konulmuştur (4).

Dışlama kriterleri :

- Semptomların başlangıcından >12 saat sonra hastaneye müracaat eden hastalar
- ST segment yükselmesiz MI
- Atriyal Fibrilasyon
- Kardiyojenik şok
- Serum kreatinin seviyelerinde artış ($\geq 1,5$ mg/dl) ile birlikte akut böbrek yetmezliği
- ≥ 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
- LMCA'da $>50\%$ darlık

Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları, bel ve kalça çevreleri, aterosklerotik risk faktörleri kaydedildi. Beden kitle indeksleri ve vücut yüzey alanları hesaplandı. Müracaat nabızları ve kan basınçları kaydedildi. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların aydınlatılmış onay formları alındı. Çalışma, BezmiÂlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (05.02.2014, Karar/Onay No: 3/13).

3.2. Transtorasik Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografik inceleme, hastaneye yatışın ilk 48 saati içinde, hastaların miyokardiyal revaskülarizasyon sonrası rutin tedavileri devam ederken ve altıncı ayda Kardiyoloji polikliniğinde Philips HD11 Ultrasound System (Philips Medical Systems, Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington, ABD) ve Philips Envisor C HD (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) model ekokardiyografi cihazları ve 3.5 mHZ transduser kullanılarak transtorasik yaklaşımla EKG eşliğinde sol lateral dekübitus pozisyonunda yapıldı. Tüm ölçüler alınırken güncel kılavuzların tavsiye ettiği kriterler göz önünde bulunduruldu (8). Standart parasternal uzun eksen görüntülerden sol atriyum, aort çapı, SV sistol ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Apikal dört ve iki boşluk görüntülerden SV sistol ve diyastol sonu volümleri, ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) modifiye Simpson metodu ile ölçüldü.

Renkli akım görüntüleme yöntemi kullanılarak kapak yetmezlikleri ve devamlı akım (CW) Doppler kullanılarak triküspid yetmezliği üzerinden tahmini sistolik pulmoner arter basıncı bulundu. Transmitral akım örnekleri, vuru akım (PW) Doppler ile apikal dört boşluk görüntülerde örnek volümü, kan akımına paralel olacak şekilde, mitral kapak uçları hizasına yerleştirilerek elde edildi. Elde edilen kayıtlardan erken diyastolik mitral akım ve geç diyastolik mitral akım (A) zirve hızları ile E deselerasyon zamanı (EDZ) ölçüldü ve E/A oranı hesaplandı. SV çıkış yolu akımı ve mitral doluş akımı birlikte kaydedilerek izovolümetrik kasılma (İVKZ), gevşeme (İVGZ) ve ejeksiyon zamanları saptandı. Bu ölçümlerle elde edilen izovolümetik dönemlerin toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile miyokart performans indeksi (MPİ) hesaplandı (26).

Standart ekokardiyografik değerlendirme sonrası modifiye Simpson metodu kullanılarak mitral kapak açılmasından hemen önce maksimal sol atriyal hacim ölçüldü. Atriyal volümler tüm hastalarda vücut yüzey alanına (VYA) göre düzeltildi (sol atriyal hacim indeksi). 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 (Ps), pulmoner ileri diyastolik akım (Pd), pulmoner diyastolik geri

akım (RA), Ps/Pd oranı, pulmoner diyastolik ileri dalga deselerasyon zamanı (Pd-DZ) elde edildi.

3.3. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi monoplan sineanjiyografi sistemi, Philips Allura Xper FD10 anjiyografi cihazı (Allura Xper FD 10, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) ile yapıldı. Sağ veya sol transfemoral yaklaşım ve Judkins tekniği ile standart pozisyonlarda selektif koroner anjiyografi yapıldı. Opa madde olarak iohexol (Omnipaque, GE Healthcare, Cork, Ireland) kullanıldı. Arteriyografiler, dijital anjiyografi ile ortalama 15 kare/sn hızda kaydedildi.

Aterosklerotik koroner arter hastalığının yaygınlığının değerlendirilmesi için damar skoru ve şiddetinin belirlenmesi için SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) 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 %50 ve daha fazla darlık durumunda ilave 1 puan daha verilerek; maksimum 4 üzerinden toplam skor bulundu (27).

Günümüzde KAH ciddiyetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem olan SYNTAX skoru her hasta için hesaplandı (28). KAH'ın ne kadar kompleks olduğunu belirlemek için kullanılan bu anjiyografik skorun hesaplanmasında özel olarak geliştirilmiş program kullanıldı. Bu skorlamaya göre %50 ve üzerindeki darlıklar anlamlı kabul edilirken %50 daralmanın altındaki lezyonlar skorlamaya dahil edilmedi. Koroner darlık oranı %50-99 arası ve %100 daralma olarak iki grupta ele alındı. SYNTAX skoru 0-22 arası hafif, 23-32 arası orta, 33 ve üstü ise ciddi olarak değerlendirildi.

3.4. Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların koroner yoğun bakım ünitesine yatışında venöz kanları alınarak BAVÜTFH Biyokimya laboratuvarında Cobas C 6000 ve 8000 cihazlarıyla (Roche Diagnostics Ltd. Rotterez, İsviçre) serum glukoz, üre, kreatinin, sodyum (Na⁺), potasyum(K⁺), AST, ALT seviyeleri; Hematoloji laboratuvarında, Sysmex XT 1800i Automated Hematology Analyzer (Sysmex Corporation, Chuo-ku, Kobe, Japonya) cihazı ile plazma hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit (Plt) beyaz küre (WBC), nötrofil ve lenfosit değerleri ölçüldü.

İlk 24 saat içinde, 12 saatlik açlığı takiben venöz kan alınarak BAVÜTFH Biyokimya laboratuvarında enzimatik kolorimetrik metod ile serum total kolesterol (TK), HDL-kolesterol,

VLDL-kolesterol ve terigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. LDL-kolesterol seviyesi $TK-(TG/5+ HDL)$ formülü ile hesaplandı.

Serum İMD seviyelerinin ölçümleri için gerekli kan örnekleri, hastaneye müracaatta, taburculukta ve 6. ay kontrole geldiklerinde, antekübital venden supin pozisyonda herhangi bir koruyucu içermeyen biyokimya tüplerine (her hastadan 3ml kan numunesi içeren iki tüp) alındı. Tüpler, buz aküleri arasında 20 dakika içinde BAVÜTFH Tıbbî Biyoloji laboratuvarına götürüldü. Soğutmalı santrifüjde $4\pm 2^{\circ}C$ derecede 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri (200 µl) her vaka için çift olarak ependorf kapaklı tüplere alındı. $-80^{\circ}C$ derecede saklandı. Serum İMD düzeyi Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ticari olarak mevcut bir kit (USCN Life Science, catalog no: CEJ675Hu, Wuhan/China) kullanılarak BAVÜTFH Tıbbî Biyoloji laboratuvarında çalışıldı. Kitin ölçüm aralığı 62.5-4000 pg/ml, inter-assay precision <10% ve intra-assay precision <8% idi.

3.5. Takip

Hastalar altı ay boyunca kliniğimiz Kardiyoloji polikliniğinde 1., 3. ve 6. aylarda kontrol edilerek MACE (re-Mİ, PKG, kalp yetersizliği gelişimi, kardiyovasküler nedenle hastaneye yatış, kardiyovasküler mortalite) gelişip gelişmediği değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 13.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İMD seviyeleri ile diğer değişkenlerin ilişkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile, sayısal veriler ise Student's t testi ile analiz edildi. Ölçülen tüm parametreler için, bağımsız örnek t-testi kullanılarak gruplar arası farklılıkların analizi yapıldı. İki taraflı p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimiz koroner yoğun bakım ünitesine Ocak 2013 – Ocak 2014 tarihleri arasında akut STYMI tanısıyla yatırılan, çalışma kriterlerine uygun 75 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların genel demografik ve antropometrik özellikleri

	Hastalar n = 75
Yaş (yıl)	56.3 ± 9.6
Erkek Cinsiyet	63 (% 84.0)
BMI (kg/m ²)	27.3 ± 4.1
Aile hikayesi	14 (% 18.7)
Aktif Sigara Kullanımı	51 (% 68.0)
Hipertansiyon	25 (% 33.3)
Diabetes mellitus	21 (% 28.0)
Dislipidemi	18 (% 24.0)
Daha evvela Mİ geçirme	17 (% 22.7)

BMI: Beden kitle indeksi, Mİ: Miyokart infarktüsü.

Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü (%84) orta yaşlı (56.3 ± 9.6 yaş) erkeklerdi. Hastaların 25’i (%33.3) hipertansifti, 21 hasta (%28.0) diyabetikti. Hastaların çoğunluğu sigara kullanıyordu (51 hasta, %68).

Hastaların biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerleri incelendiğinde (Tablo 4), müracaat kan şekerlerinin yüksek (167.4 ± 62.9 mg/dL), HDL-kolesterollerinin ise oldukça düşük (37.6 ± 8.1 mg/dL) olduğu izlenmektedir.

Tablo 4. Hastaların laboratuvar değerleri

Değişken	Ortalama ± Standart sapma
Glukoz (mg/dL)	167.4 ± 62.9
Üre (mg/dL)	15.7 ± 5.6
Kreatinin (mg/dL)	0.9 ± 0.2
Sodyum (mg/dL)	137.8 ± 2.7
Potasyum (mg/dL)	4.1 ± 0.4
Total kolesterol (mg/dL)	184.7 ± 48.1
LDL-kolesterol (mg/dL)	131.0 ± 32.1
HDL-kolesterol (mg/dL)	37.6 ± 8.1
Trigliserid (mg/dL)	143.9 ± 62.8
Hemoglobin (gr/dL)	14.1 ± 1.9
Hematokrit (%)	41.8 ± 5.1
WBC (x10 ³ /mL)	12.1 ± 4.0
Nötrofil (x10 ³ /mL)	8.4 ± 3.5
Lenfosit (x10 ³ /mL)	2.3 ± 1.0
Nötrofil/Lenfosit oranı	4.3 ± 2.7
Trombosit (x10 ³ /mL)	246.3 ± 67.9
Pik CK-MB (ng/dL)	118.9 ± 97.9
Pik Troponin I (ng/dL)	5.6 ± 12.3

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, WBC: Lökosit, CK-MB: Kreatin fosfokinaz MB izoenzimi

Hastaların %52'si (39 hasta) Mİ öncesi angina tarifliyordu (Tablo 5). Hastaların tamamına yakını müracaatta Killip Sınıf I idi (71 hasta, %94.7) ve TIMI risk skoru (her biri 1 puan olmak üzere; >65 yaş, >3 kardiyovasküler risk faktörünün olması, koroner arterlerinde %50 ve üzeri daralma ile seyreden koroner arter hastalığı, EKG'de ST segment değişikliği olması, son 24 saat içinde ikiden fazla anjina atağının varlığı, son bir hafta içinde aspirin kullanılması ve artmış serum kardiyak biyo-belirteçleri) düşüktü (2.1 ± 1.8). Göğüs ağrısının başlangıcından hastaneye

müracaata kadar geçen süre 3.4 ± 4.9 saat, Acil servisten hastanın alınıp İSA'da balonun şişirilmesine dek geçen süre 0.9 ± 0.5 saattir. 34 hastada (%45.3) miyokart infarktüsü anterior duvara lokalize ve İSA, LAD iken, inferior Mİ geçiren 34 hastanın (%45.3), 31'inde sorumlu lezyon RCA'da, 3'ünde Cx'teydi. Damar skoru 1.53 ± 0.67 ve SYNTAX skoru 17.2 ± 9.8 idi. Tüm hastalara başarılı primer PKG uygulandı. İşlem sonrası İSA'da TIMI akım 2.8 ± 0.4 idi. Hastaların çoğunluğunda (67 hasta, %89.3) işlem sonrası çekilen EKG'de ≥ 70 ST rezolüsyonu izlendi, 35 hastada (%46.7) patolojik Q dalgası gelişti.

Tablo 5. Akut miyokart infarktüsü ile ilgili demografik, klinik ve anjiyografik özellikler.

Değişken	n (%) ya da ortalama \pm standard sapma
Pre-infarkt angina (%)	39 (52)
TIMI skoru	2.1 ± 1.8
Killip sınıfı (I/II/III/IV)	71 (94.7) / 4 (5.3) / 0 / 0
Müracaat SKB (mmHg)	122.6 ± 23.8
Müracaat DKB (mmHg)	73.0 ± 12.9
Müracaat Nabız (atım/dk.)	76.5 ± 15.3
Ağrı-kapı süresi (saat)	3.4 ± 4.9
Kapı-balon süresi (saat)	0.9 ± 0.5
Ağrı-balon süresi (saat)	4.4 ± 5.1
MI tipi (anterior/inferior/diğer) (%)	34 (45.3) / 34 (45.3) / 7 (9.4)
İSA (LAD/Cx/RCA) (%)	33 (44.0) / 11 (14.7) / 31 (41.3)
Damar skoru	1.53 ± 0.67
SYNTAX skoru	17.2 ± 9.8
İşlem sonrası TIMI akım	2.8 ± 0.4
Patolojik Q dalgası gelişimi (%)	35 (46.7)
ST rezolüsyonu (%)	67 (89.3)

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, İSA: İnfarkt sorumlu arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirkümler koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, SYNTAX: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery

Hastalara, hastaneye yatışlarının ilk 48 saati içerisinde (revaskülarizasyon işleminden sonra) transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Müracaat Konvansiyonel Ekokardiyografik Ölçümleri
(Değerler, ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edilmiştir)

	Hasta (n = 75)	Normal Değer Aralığı
SVDSÇ (cm)	4.9 \pm 0.4	3.7 – 5.6
SVSSÇ (cm)	3.3 \pm 0.6	2.5 – 4.1
İVS (cm)	1.0 \pm 0.2	0.6 – 1.1
PD (cm)	1.0 \pm 0.2	0.6 – 1.1
SVEF (%)	44.1 \pm 8.9	> 60
SVFS (%)	32.6 \pm 9.2	25 – 46
E dalgası hızı (cm/sn)	65.3 \pm 16.2	85 \pm 15
A dalgası hızı (cm/sn)	71.1 \pm 15.5	55 \pm 15
PAB (mmHg)	28.7 \pm 5.3	\leq 25
SV MPI	0.64 \pm 0.13	0.39 \pm 0.05

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ. Sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PD: Posterior duvar kalınlığı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVFS: Sol ventrikül fraksiyonel kısalma yüzdesi, PAB: Ortalama sistolik pulmoner arter basıncı, SV MPI: Sol ventrikül miyokart performans indeksi.

Hastalarda diyastolik fonksiyonların ekokardiyografik parametreleri Tablo 7’de sunulmuştur. Buna göre 22 hastanın (% 29.3) diyastolik fonksiyonları normal bulunurken, hastaların çoğunda (46 hasta, % 61.3) anormal relaksasyon paterni, 5 hastada (% 6.7) yalancı normal patern ve 2 hastada (% 2.7) restriktif patern tipinde diyastolik disfonksiyon izlendi.

Tablo 7. Hastaların Müracaat Ekokardiyografik Diyastolik Fonksiyon Parametreleri
(Değerler, ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edilmiştir)

	Hastaların Değerlerinin Ortalaması (n = 75)	Normal Değer Aralığı
Mitral E/A	0.97 \pm 0.39	1.28 \pm 0.25
EDZ (msn)	112.3 \pm 32.2	181 \pm 19
Em (cm/sn)	7.91 \pm 2.00	> 8
Em/Am	0.83 \pm 0.29	>1
Mitral E/Em	8.8 \pm 2.3	< 10
SAAPÇ (mm)	34.7 \pm 3.6	< 40
SAVI (cm ³ /m ²)	20.9 \pm 6.0	-

EDZ: Mitral E dalgası deselerasyon zamanı, LAAPÇ: Sol atriyum anteroposterior çapı, LAVI: Sol atriyal hacim indeksi.

Hastaların müracaat serum İMD seviyeleri (132.4 \pm 65.6 pg/mL), daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bir şekilde yüksek tespit edilmiştir. Hastaneden taburculukta ise serum İMD seviyelerinin bir miktar düştüğü (129.4 \pm 73.1 pg/mL) görüldü. Erkek hastaların serum İMD seviyeleri, kadın hastalarinkinden daha yüksekti (139.0 \pm 69.2'ye karşın 97.6 \pm 19.7 pg/mL, $p=0.04$). Hipertansif hastaların hipertansiyonu olmayanlara göre İMD düzeyi daha düşüktü (109.9 \pm 38.7'ye karşın 143.6 \pm 73.3 pg/mL, $p=0.03$). Diyabetik hastaların benzer şekilde İMD seviyeleri daha düşüktü (103.6 \pm 28.2'ye karşın 143.6 \pm 72.5 pg/mL, $p=0.02$). Daha evvela Mİ geçiren hastaların (n=17) müracaat İMD düzeyleri, ilk defa Mİ geçirenlere (n=58) göre daha yüksekti (166.3 \pm 95.7'ye karşın 122.4 \pm 50.7 pg/mL, $p=0.01$).

Mİ öncesi anginası olanların, olmayanlara göre İMD seviyeleri daha düşüktü (116.5 \pm 30.8'e karşın 149.6 \pm 86.5 pg/mL, $p=0.03$). Anterior ve inferior duvarı tutan Mİ geçiren hastaların İMD düzeyleri benzerken (129.3 \pm 59.0 ve 143.2 \pm 75.1, $p>0.05$), diğer (lateral, vb.) duvarları tutan Mİ geçiren hastaların İMD seviyelerine (94.4 \pm 22.5 pg/mL) göre daha yüksekti ($p<0.05$). Müracaat serum İMD seviyeleri, İSA'ya göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 8). >%70 darlık bulunan koroner arter sayısına göre hesaplanan damar skoruna hastaların müracaat İMD seviyeleri incelendiğinde skoru 3 olanların serum İMD düzeyi, 1 ya da 2 olanlara göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (plazma

İMD seviyeleri tek damar hastalığında 136.0 ± 66.5 , iki damar hastalığında 121.2 ± 36.9 ve üç damar hastalığında 154.1 ± 49.4 pg/mL; $p>0.05$). Benzer şekilde, KAH ciddiyetini değerlendiren daha güncel bir skor olan SYNTAX skoruna göre hastalara gruplandırıldığında SYNTAX skoru düşük (0-22) hastaların (n=51) serum İMD seviyesi (136.7 ± 73.4 pg/mL), orta (23-32) hastaların (n=17) ve yüksek (>32) hastaların (n=4) serum İMD seviyelerine (sırasıyla 122.5 ± 51.6 ve 126.5 ± 34.1 pg/mL) göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 8. Akut miyokart infarktüsüne ait klinik, elektrokardiyografik ve anjiyografik özelliklere göre serum intermedin değerleri. Ölçümler, ortalama \pm standard deviasyon şeklinde ifade edilmiştir.

Değişken	Müracaat İntermedin (pg/mL)
Mİ tipi	
Anterior (n=34)	129.3 \pm 59.0
İnferior (n=34)	143.2 \pm 75.1
Diğer (n=7)	94.4 \pm 22.5
İSA	
LAD (n=33)	122.1 \pm 49.1
Cx (n=11)	129.6 \pm 41.0
RCA (n=31)	144.3 \pm 85.0
Damar Skoru	
1 (n=41)	136.0 \pm 66.5
2 (n=24)	121.2 \pm 36.9
3 (n=10)	154.1 \pm 49.4
SYNTAX skoru	
Düşük (≤ 22) (n=54)	136.7 \pm 73.4
Orta (23-32) (n=17)	122.5 \pm 51.6
Yüksek (≥ 33) (n=4)	126.5 \pm 34.1

Primer PKG işlemi sonrası hastaların büyük bir kesiminde TIMI III akım sağlandı (65 hasta, %86.7). Bu hastaların müracaat İMD düzeyi (137.3 \pm 68.9 pg/mL), koroner kan akımı daha kötü olan (TIMI I ve II) hastalarinkine göre (sırasıyla 109.8 \pm 13.8 ve 98.2 \pm 19.0 pg/mL) daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.1$) (Tablo 9). İşlem sonrası 90. dakikada çekilen EKG'sinde müracaattaki ST segment elevasyonunda \geq %70 rezolüsyon izlenen hastaların (n=67) serum İMD seviyesi (112.1 \pm 31.4 pg/mL), izlenmeyen

hastaların İMD seviyeleri (n=8, 134.8 ± 68.3 pg/mL) arasında fark yoktu (p=0.3). Benzer şekilde EKG'sinde patolojik Q dalgası gelişen (n=35) ve gelişmeyen (n=40) hastaların müracaat serum İMD düzeyleri benzerdi (131.2 ± 58.7 ve 133.4 ± 71.8 pg/mL, p=0.9).

Tablo 9. Primer perkütan koroner girişim sonrası anjiyografik ve elektrokardiyografik değişikliklere göre müracaat intermedinin değerleri. Ölçümler, ortalama ± standard deviasyon şeklinde ifade edilmiştir.

Değişken	Müracaat İntermedinin (pg/mL)
Primer PKG sonrası TIMI akım	
I (n=2)	109.8 ± 13.8
II (n=8)	98.2 ± 19.0
III (n=65)	137.3 ± 68.9
ST rezolüsyonu	
Var (n=67)	112.1 ± 31.4
Yok (n=8)	134.8 ± 68.3
Patolojik Q dalgası gelişimi	
Var (n=35)	131.2 ± 58.7
Yok (n=40)	133.4 ± 71.8

Hastaların müracaat serum İMD seviyelerinin diğer değişkenler ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi kullanılarak incelendi. Müracaat serum İMD seviyeleri, hastaların demografik (yaş, BMI), klinik (HR, SKB, DKB), anjiyografik (ilk medikal temas-balon süresi, damar ve SYNTAX skorları) özellikleri ve TTE ile elde edilen sistolik ve diyastolik parametreler arasında ilişki tespit edilmedi (p>0.05).

Hastalara taburculuklarında güncel kılavuzlarda (2,6) önerilen optimal medikal tedavi verildi (Tablo 10).

Tablo 10. Taburculuk medikal tedavi.

İlaç	n (%)
ASA	57 (76.0)
Klopidogrel	71 (94.7)
Beta-blokör	58 (77.3)
ACEİ/ARB	52 (69.3)
Statin	64 (85.3)
Diüretik	74 (98.7)

Hastalar altı ay boyunca birinci, üçüncü ve altıncı aylarda Kardiyoloji polikliniğine kontrole çağrılmak suretiyle kontrol edildi. Altıncı ay kontrolünde serum İMD seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla antekübital venden kan numunesi alındı, TTE ile değerlendirildi.

Müracaat ve taburculuktaki serum İMD seviyelerine göre 6. ay kontrol İMD seviyelerinin (119.0 ± 84.5 pg/mL) düştüğü (ortalama düşüş 15.1 ± 66.2 pg/mL) görüldü. Müracaatta plazma İMD seviyelerinin daha düşük olduğu kadın, hipertansif, diyabetik ve daha evvela Mİ geçirmemiş hastaların 6. ay kontrol serum İMD seviyelerinin diğer hastalarinkinden farklı olmadığı tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Demografik özelliklere göre müracaat, taburculuk ve altıncı ay kontrol serum intermedinin değerleri. Ölçümler, ortalama \pm standard deviasyon şeklinde ifade edilmiştir.

Değişken	İntermedin (pg/mL)		
	Müracaat	Taburculuk	6. ay
Cinsiyet			
Kadın	97.6 \pm 19.7	102.2 \pm 18.0	91.5 \pm 10.9
Erkek	139.0 \pm 69.2	134.5 \pm 78.4	124.4 \pm 91.5
Aktif sigara kullanımı			
Var	138.9 \pm 64.8	133.5 \pm 74.8	117.3 \pm 65.7
Yok	113.3 \pm 66.0	118.5 \pm 69.2	123.4 \pm 123.2
Diabetes Mellitus			
Var	103.6 \pm 28.2	108.1 \pm 20.5	96.0 \pm 19.1
Yok	143.6 \pm 72.5	138.0 \pm 84.5	131.1 \pm 101.9
Hipertansiyon			
Var	109.9 \pm 38.7	119.3 \pm 47.1	104.2 \pm 33.7
Yok	143.6 \pm 73.3	134.7 \pm 83.8	121.3 \pm 89.8
Hiperlipidemi			
Var	117.3 \pm 31.7	113.3 \pm 25.5	105.4 \pm 33.8
Yok	137.1 \pm 72.7	134.6 \pm 82.5	123.9 \pm 96.3
Geçirilmiş miyokart infarktüsü			
Var	166.3 \pm 95.7	167.6 \pm 111.9	118.9 \pm 49.5
Yok	122.4 \pm 50.7	117.8 \pm 52.8	119.1 \pm 92.9
Pre-infarkt angina			
Var	116.5 \pm 30.8	115.8 \pm 47.4	108.5 \pm 68.3
Yok	149.6 \pm 86.5	146.0 \pm 94.0	130.0 \pm 98.6

Yine müracaatta İMD değerinin daha düşük olduğu Mİ öncesi anginası olanların, 6. ay plazma İMD değerleri, anginası olanlarla benzerdi. Mİ ile ilişkili klinik ve anjiyografik parametrelere (Mİ tipi, İSA, damar ve SYNTAX skorları, işlem sonrası TIMI akım, EKG'de ST segment elevasyonunun rezolüsyonu ve patolojik Q dalgası gelişimi) göre 6. ay serum İMD değerleri değişmiyordu ($p>0.05$).

Altıncı ay TTE kontrolünde müracaatta yapılan ölçümler tekrarlandı ve müracaattaki ölçümlerle mukayese edildi (Tablo 12). Sol ventriküler ve atriyal boyutlarda belirgin değişiklik olmamakla birlikte SVEF'ndeki artış ($\% 5.4 \pm 7.2$) dikkati çekiyordu. Sistolik fonksiyondaki bu düzelmeye diyastolik fonksiyonlardaki iyileşme eşlik ediyordu (Tablo 13).

Tablo 12. Müracaat ve altıncı ay ekokardiyografik ölçümler ve değerlerdeki değişim (Δ). Ölçümler, ortalama \pm standart deviasyon şeklinde ifade edilmiştir.

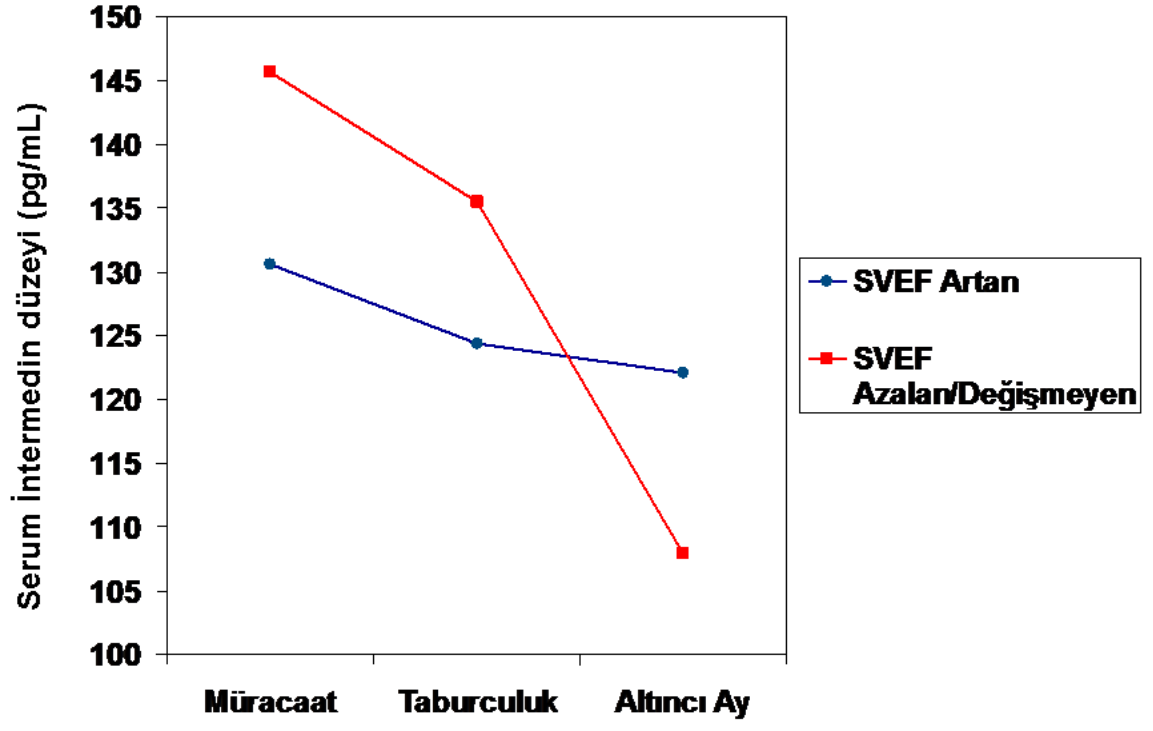
	Müracaat	6. ay	Δ
Sol ventrikül boyutu ve sistolik fonksiyonu			
SVSSÇ (mm)	33.4 \pm 6.3	32.9 \pm 7.3	-0.4 \pm 5.9
SVDSÇ (mm)	49.3 \pm 4.4	50.1 \pm 5.4	0.8 \pm 4.0
İVS (mm)	10.1 \pm 1.7	10.3 \pm 1.7	-0.3 \pm 1.2
PD (mm)	10.5 \pm 1.6	10.4 \pm 1.4	-0.2 \pm 0.8
SVEF (%)	44.1 \pm 8.9	49.4 \pm 11.2	5.4 \pm 7.2
SVFS (%)	32.6 \pm 9.2	34.8 \pm 9.7	2.1 \pm 9.8
Diyastolik fonksiyon			
E (cm/s)	65.3 \pm 16.2	64.1 \pm 18.4	-1.5 \pm 16.9
EDZ (ms)	112.3 \pm 32.2	99.0 \pm 28.7	-13.6 \pm 44.1
A (cm/s)	71.1 \pm 15.5	69.6 \pm 19.4	-2.4 \pm 16.7
Asüre (ms)	176.1 \pm 38.5	186.0 \pm 42.9	9.4 \pm 50.9
E/A ratio	1.0 \pm 0.4	1.0 \pm 0.6	0.1 \pm 0.4
SV ortalama Em (cm/s)	7.9 \pm 2.0	7.5 \pm 1.9	-0.3 \pm 2.3
SV ortalama Em/Am	0.83 \pm 0.29	0.85 \pm 0.30	0.02 \pm 0.31
E/Em oranı	8.8 \pm 2.3	10.1 \pm 3.7	1.2 \pm 4.0
SV MPİ	0.6 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	-0.1 \pm 0.1
SAAPÇ (mm)	34.7 \pm 3.6	35.6 \pm 3.4	0.8 \pm 3.4
SAVİ (mL/m ²)	20.9 \pm 6.0	23.8 \pm 8.1	2.8 \pm 5.0

Tablo 13. Diyastolik fonksiyonlarına göre hastaların müracaat ve 6. ayda dağılımı

	Müracaat	6. ay kontrol
Normal	22	27
Uzamış gevşeme paterni	46	43
Psödonormalizasyon	5	1
Restriksiyon	2	4

Transtorasik ekokardiyografik ölçümlerdeki değişim ile müracaat ve altıncı ay kontrol serum İMD seviyelerini birlikte değerlendirdiğimizde, SV dilatasyonu ve remodeling göstergesi olarak SVDSÇ azalan hastaların serum İMD değerlerinde takip süresince çok fazla değişiklik olmazken SVDSÇ artan/değişmeyen hastaların 6. ay serum İMD seviyelerinin müracaat/taburculuktaki değerlere göre belirgin olarak düştüğü görüldü (Tablo 14). SVEF'si artan hastaların serum İMD seviyelerinin korunduğunu fakat SVEF'si azalan hastaların 6. ay İMD düzeylerinin müracaattaki düzeyine göre dramatik olarak düştüğünü tespit ettik (Tablo 14, Şekil 5). Daha önce yapılan çalışmalarda ≥ 0.60 değerini Mİ sonrası artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirildiği, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonların bir göstergesi olan SV MPI'nin de benzer şekilde azaldığı hastalarda serum İMD seviyeleri korunurken, arttığı hastalarda İMD belirgin düşmüştü. Sol ventriküler artmış diyastolik doluş basınçlarının ve dolayısıyla diyastolik disfonksiyonun hemodinamik değişkenlerden etkilenmeyen indirekt bir belirteci olan SAVİ'deki değişim ile altı aylık İMD düzeyleri arasında göze çarpan bir ilişki yoktu.

Şekil 5. Altı aylık takipte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki değişim ile serum intermedin seviyeleri arasındaki ilişki



Tablo 14. Sol atriyum ve ventrikül boyutu, sistolik ve diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik indekslerindeki değişime göre müracaat, taburculuk ve 6. ay serum intermedin seviyeleri. Ölçümler, ortalama \pm standart deviasyon şeklinde ifade edilmiştir.

Değişken	İntermedin (pg/mL)		
	Müracaat	Taburculuk	6. ay
SVDSÇ			
Azalan (n=32)	135.9 \pm 32.0	137.9 \pm 93.0	135.4 \pm 122.6
Artan/Değişmeyen (n=43)	133.1 \pm 53.7	119.6 \pm 49.1	106.8 \pm 34.6
SV EF			
Artan (n=53)	130.6 \pm 56.8	124.4 \pm 60.2	122.1 \pm 93.4
Azalan/Değişmeyen (n=22)	145.7 \pm 92.5	135.5 \pm 98.4	107.9 \pm 37.8
SV MPI			
Azalan (n=61)	138.0 \pm 70.5	131.0 \pm 74.8	123.8 \pm 90.7
Artan/Değişmeyen (n=14)	112.3 \pm 14.8	99.1 \pm 12.3	93.6 \pm 8.2
SAVİ			
Azalan (n=24)	134.2 \pm 72.1	128.5 \pm 82.4	124.5 \pm 127.0
Artan/Değişmeyen (n=51)	134.7 \pm 66.2	127.3 \pm 67.2	117.8 \pm 65.6

Altı aylık takipte, hastaların yaklaşık 1/3'ünde (29 hasta, %38.7) en az bir defa MACE gelişti. 18 hasta (%24) kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatırıldı, 12 hastaya (%16) PKG uygulandı (1 hastada stent trombozu, 2 hastada İSA'da yeni gelişen lezyona, 2 hastada İSA dışındaki damarlarda yeni gelişen lezyonlara, 7 hastada ise akut STYMI nedeniyle primer PKG sonrası elektif dönemde planlanan PKG), 2 hasta (%2.7) Mİ geçirdi, 1 hasta (%1.3) vefat etti, 12 hastada (%16) kalp yetersizliği (EF<%35) gelişti. Her ne kadar MACE gelişen hastaların 6. ay serum İMD seviyeleri belirgin olarak daha düşük olsa da MACE gelişmeyenlerin İMD düzeylerine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (106.3 \pm 30.4'ye karşın 126.3 \pm 103.1 pg/mL, $p>0.05$). Serum İMD seviyeleri ile MACE arasındaki tek anlamlı ilişki, müracaat İMD düzeyi

düşük hastaların tekrar hastaneye yatış oranının daha yüksek olmasıydı (102.6 ± 20.0 pg/mL'ye karşın 141.2 ± 74.1 pg/mL, $p=0.04$)(Tablo 15).

Tablo 15. Altı aylık takipte istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi ile serum intermedinin değerleri arasındaki ilişki. Ölçümler, ortalama \pm standard deviasyon şeklinde ifade edilmiştir.

Olay	Serum intermedinin (pg/mL)		
	Müracaat	Taburculuk	6. ay
Herhangi bir istenmeyen olay			
Var (n=29)	129.6 \pm 76.4	136.9 \pm 91.3	106.3 \pm 30.4
Yok (n=46)	132.8 \pm 60.8	124.8 \pm 60.3	126.3 \pm 103.1
Hastaneye yatış			
Var (n=18)	102.6 \pm 20.0	113.3 \pm 39.4	99.6 \pm 15.3
Yok (n=57)	141.2 \pm 74.1	134.2 \pm 80.3	125.4 \pm 96.4
Perkütan koroner girişim			
Var (n=12)	138.0 \pm 102.3	148.3 \pm 113.5	121.1 \pm 40.3
Yok (n=63)	130.1 \pm 57.8	125.8 \pm 63.5	118.6 \pm 91.0
Yeni gelişen kalp yetersizliği			
Var (n=12)	139.9 \pm 54.6	136.1 \pm 84.6	104.2 \pm 33.7
Yok (n=63)	129.9 \pm 69.3	128.2 \pm 71.8	121.3 \pm 89.8
Tekrar miyokart infarktüsü			
Var (n=2)	87.3 \pm 20.7	111.3 \pm 8.3	87.1 \pm 5.1
Yok (n=73)	132.9 \pm 67.4	129.9 \pm 74.1	120.1 \pm 85.8
Kardiyovasküler ölüm			
Var (n=1)	106.7	92.2	—
Yok (n=74)	132.7 \pm 66.0	129.4 \pm 73.1	119.5 \pm 85.2

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışması ile akut STYMİ geçiren hastaların müracaat ve altıncı ay serum İMD seviyeleri ölçülerek Mİ sonrası dönemde TTE ile değerlendirilen SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki değişim ve MACE gelişimi ile ilişkisi incelenmiştir. Hem müracaat hem de altıncı ayda İMD ölçülmesi ve transtorasik ekokardiyografik ölçümlerle İMD'nin ilişkisinin değerlendirilmesi açısından özgün ve dünyada ilk olan bu çalışma ile akut STYMİ sonrası erken dönemde sol ventriküler sistolik & diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın ve MACE gelişiminin bir öngördürücüsü olarak serum İMD düzeyinin ölçümünün kullanılabilirliği gösterilmiştir.

Keşfinin üzerinden henüz on sene geçmesine rağmen İMD, kardiyovasküler sistem üzerine gösterdiği benzersiz etkileri ile dikkat çeken peptid yapıda bir hormondur. Sağlıklı deneklerde sistemik vazodilatasyon yaparak kan basıncını düşürüp kalbin ard yükünü azaltırken ADH salgısını uyarıp su tutulumu sağlayarak kalbe dönen kan miktarını artırır. Santral sempatik sistemini aktive ederek pozitif kronotropik etkiyle kalp hızını artırır. Hem direkt olarak miyokardiyositlerde kasılma için gerekli hücre içi serbest Ca^{+2} miktarını arttırarak hem de koroner arterlerde vazodilatasyon yapıp ventriküler perfüzyonu iyileştirerek pozitif inotropik etki oluşturur. Ayrıca dışarıdan (egzojen) İMD₁₋₅₃ uygulamasının oksidatif stresi azalttığı, kardiyoprotektif olan akt/GSK-3 beta'yı aktive ettiği ve mitokondrial mediatörlerle indüklenen miyokardiyal apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistemde yol açtığı bu olumlu etkiler, İMD'nin kardiyoprotektif bir peptid olarak adlandırılmasına sebep olmuş ve değişik kardiyovasküler hastalıklarda İMD'nin yeri ve etkileri araştırılmıştır. Günümüzde en yaygın görülen kardiyovasküler sistem hastalığı olarak kabul edilen ateroskleroz ve klinik tezahürlerinde de İMD düzeyleri değerlendirilmiştir.

Preklinik çalışmalar ile elde edilen neticeler, ateroskleroz gelişiminde İMD'nin potansiyel rolünü ortaya koymuştur. Apolipoprotein E'den yoksun, aterojenik diyet uygulanan hiperkolesterolemik farelerde gelişen aortik aterosklerotik plakların altı hafta süreyle 500 ng/kg/saat İMD infüzyonu ile 2 kat gerilemesi, total ve LDL kolesterol seviyelerinde yaklaşık %90 oranında düşmeyle açıklanmaya çalışılmış fakat takip eden çalışmalar hücre içine okside LDL alınmasında azalma, makrofajlardan köpük hücresi gelişiminden sorumlu reseptörlerden biri olan CD36'nın üretiminin önlenmesi gibi daha farklı etkilerle İMD'nin ateroskleroz progresyonunu önlediğini göstermiştir (21,22). Aterosklerotik plak gelişiminin sonraki basamağı vasküler kalsiyum birikiminin, İMD ile inhibe edildiği, düşük İMD seviyesi ve artmış İMD reseptörü

bulunan deney hayvanlarında, D vitamini ile indüklenen vasküler kalsiyum birikiminin ve yükselmiş alkalen fosfataz düzeylerinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (29,30). Laboratuvar çalışmalarında İMD ile ilgili kaydedilen bu olumlu tesirler, henüz az sayıdaki klinik çalışmalara ilham kaynağı olmuştur.

Aterosklerozun günümüzde en önemli sonucu olarak kabul edilen KAH'nda İMD düzeylerinin arttığı daha önce gösterilmiştir (23-25). Sağlıklı insanların İMD seviyeleri ile mukayese edildiğinde gerek kararlı gerekse kararsız angina pectoris ve AKS hastalarında, İMD yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda mukayese etmek için sağlıklı kontrol grubu bulunmamakla birlikte önceki çalışmalarla benzer şekilde STYMİ hastalarında İMD seviyeleri yüksek saptadık (Tablo 16).

Tablo 16. Literatürdeki başlıca koroner arter hastalığında intermedin seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar ile çalışmamızda elde edilen intermedin düzeyleri

Çalışma	İntermedin (pg/mL)
<i>Qin et al. (23)</i>	
Sağlıklı kontrol grubu	76.7 ± 13.0
AKS hastaları	176.6 ± 32.5
<i>Lv et al. (24)</i>	
Sağlıklı kontrol grubu	125.9 ± 9.2
Kararlı KAH hastaları	148.8 ± 6.0
AMİ hastaları	158.9 ± 12.0
<i>Tang et al. (25)</i>	
Sağlıklı kontrol grubu	116.5 ± 22.2
STYMİ hastaları	185.7 ± 30.1
<i>Çalışmamız</i>	
STYMİ hastaları	132.4 ± 65.6

Çalışmamızda günümüzde ateroskleroz ve KAH gelişimi açısından risk teşkil eden hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkları bulunanların serum İMD düzeylerinin diğerlerine göre daha düşük olması, İMD'nin kardiyoprotektif özelliğinin bu hastalıkların fizyopatolojinde yer

alan başta endotel disfonksiyonu gibi değişik patolojik mekanizmalarla sekteye uğratıldığını düşündürmektedir. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun erkek olması (%84), az sayıda (n=12) kadın hastanın İMD seviyelerinin ölçülmüş olması, çalışmamızda ortaya çıkan serum İMD seviyelerinde cinsiyetler arasındaki farkı açıklayabilir, zira daha önceki hiç bir çalışmada böylesi bir fark tespit edilmemiştir. Hiperlipidemik hastaların serum İMD düzeyleri daha düşük olmakla birlikte istatistikî bir anlama ulaşmamaktadır. Nitekim lipid profilinde yer alan kolesterol ve trigliserid seviyeleri ile serum İMD düzeyleri arasında bir korelasyona, önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde ulaşılammıştır. Aktif sigara içicisi hastaların, kullanmayanlara göre İMD düzeylerinin nispeten daha yüksek olması (138.9 ± 64.8 pg/mL'e karşın 113.3 ± 66.0 pg/mL, $p=0.14$), sigaraya bağlı artmış oksidatif strese yanıt olarak İMD sekresyonunun uyarılması, subklinik ateroskleroz gelişiminin önlenmesi için reaktif vasküler İMD ekspresyonunda artış gibi pek çok muhtemel mekanizma ile açıklanmaya çalışılabileceği gibi sigara paradoksunun bir parçası olarak kabul edilebilir (31).

Gerek müracaatta gerekse takipte, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki değişiklikler, KAH ve özellikle akut STYMI'li hastaların kliniğine ve prognozuna dair oldukça önemli ve benzersiz bilgiler sağlamaktadır. Mİ sonrası yeniden şekillenme olarak adlandırılan SV'ün genişlemesi, kasılma fonksiyonuna haiz miyositlerin yerini işlevsiz fibröz dokunun alması, bu değişikliklerin en başta gelenlerindedir ve kardiyak aritmi, kalp yetersizliği gelişimi ve ani ölüm ile doğrudan ilişkilidir. Bugüne dek yapılan, AKS hastalarında İMD'nin değerlendirildiği çalışmaların bir kısmında TTE ile ölçülen SVEF'na yer verilmiş fakat sol kalp boşluklarının boyutları ve diyastolik fonksiyonlarına yönelik detaylı inceleme yapılmamıştır. Qin ve ark. AKS hastalarında İMD düzeylerini değerlendirdiği çalışmada, SVEF 58.3 ± 7.9 ölçülmüş, plazma İMD seviyeleri ile ilişkisine değinilmemiştir (23). Tang ve ark. akut STYMI hastalarda İMD'nin prognostik değerini araştırdıkları çalışmalarında SVEF ölçülmüş olmakla birlikte sadece <%40 hastaların oranı (%42.2) verilmiş, İMD ile ilişkisi değerlendirilmemiştir (25). Çalışmamız, akut STYMI hastalarında ekokardiyografik ölçümlerle serum İMD seviyelerinin birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Her ne kadar müracaatta ya da taburculukta ölçülen serum İMD seviyeleri ile TTE ile ölçülen kardiyak boşluk boyutları, sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri arasında tutarlı bir ilişki tespit edilemese de, çalışmamızda altı aylık takipte serum İMD seviyelerinin sol ventriküler yeniden şekillenme ile ilişkili olduğunu gösterdik. Sol ventriküler genişlemenin bir ölçütü olarak

diyastol sonu çapı artan ya da değişmeyen hastaların serum İMD düzeyleri müracaattan itibaren azalırken (müracaat, taburculuk ve altıncı ayda sırasıyla 133.1 ± 53.7 , 119.6 ± 49.1 ve 106.8 ± 34.6 pg/mL) azalan yani SV küçülen hastaların serum İMD düzeylerinin altı aylık takipte çok fazla değişmediğini gördük (müracaat, taburculuk ve altıncı ayda sırasıyla 135.9 ± 32.0 , 137.9 ± 93.0 ve 135.4 ± 122.6 pg/mL). Benzer şekilde SV sistolik fonksiyonunun en sık kullanılan göstergesi SVEF'si iyileşen hastaların serum İMD düzeylerinin, değişmeyen ya da kötüleşen hastalarinkine göre 6. ayda daha yüksek olduğunu ve müracaattaki düzeylerine göre daha az düştüğünü tespit ettik (Tablo 14). Benzer değişiklikler hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonların ortak bir göstergesi kabul edilen SV MPI'nde de izleniyordu fakat izole diyastolik parametrelerin İMD ile ilişkisi yoktu. Yang ve ark. sıçanlarda LAD'yi bağlayarak oluşturdukları Mİ modelinde, Mİ sonrası aldosteron ile indüklenen kardiyak fibrosis üzerine İMD₁₋₅₃'ün etkilerini incelemiştirler (32). İnfarkt sonrası miyokarda kollajen tip I ve III miktarının, İMD ekspresyonunun ve reseptörlerinin arttığını Western Blot analizi ile tespit etmişlerdir. Aldosteron verilerek fibrosis indüklediği kardiyak fibroblastlar İMD₁₋₅₃ ile inkübe edildiğinde İMD₁₋₅₃'ün doz bağımlı biçimde fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Sonuç olarak İMD'nin Mİ sonrası miyokartta antifibrotik özelliği rapor edilmiştir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz SV ekokardiyografik ölçümleri ile İMD arasındaki ilişkiyi bu prelinik çalışmanın verileri ışığında değerlendirdiğimizde, Mİ sonrası artan İMD sekresyonunun ve yükselen İMD düzeylerinin kalpte antifibrotik etki yaparak SV yeniden şekillenmesini önleyici etki gösterdiği ve altı aylık takipte azalan serum İMD seviyelerinin SV dilatasyonu ve sistolik fonksiyonlarda kötüleşme ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Literatürde akut STYMI sonrası İMD'nin prognostik değerinin araştırıldığı tek bir çalışma bulunmaktadır (25). Altı aylık takipte kardiyovasküler mortalite, re-İnfarktüs, dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve yaşamı tehdit eden aritmi gibi istenmeyen gelişiminin müracaat İMD düzeyleri ile ilişkisinin incelendiği bu çalışmada, her bir klinik olayın sıklığı belirtilmemekle beraber %27.3 hastada herhangi biri gelişmiştir. MACE gelişen hastaların müracaat plazma İMD düzeyleri, gelişmeyenlere göre daha yüksek olup (211.2 ± 34.4 pg/mL'ye karşın 176.1 ± 21.7 pg/mL, $p < 0.001$), çok değişkenli regresyon analizinde 185.7 pg/mL ve üstü İMD değerinin, GRACE skoru ile birlikte olaysız sağkalımın bağımsız öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, makalenin tartışma kısmında İMD'nin kardiyoprotektif özelliklerine değinmekle birlikte miyokardiyal hasarın miktarıyla orantısal olarak plazma İMD seviyelerinin arttığını ve bu artışın miyokardiyal iskemik hasara karşı düzenleyici ya da kompanse edici mekanizmayla meydana geldiğini savunmuşlardır. Her ne kadar ilgili çalışmada kardiyak

biyobelirteçlerden troponin T ve CK-MB seviyeleri SV disfonksiyonunun göstergesi olarak SVEF de değerlendirildiyse de İMD'nin, kardiyak hasarın göstergesi olarak yaygın kabul gören bu değişkenlerle korele olup olmadığına yer verilmemiştir. Çalışmamızı, bu çalışmadan farklı kılan özellikler, hastaların hem müracaat ve taburculukta hem de altı aylık takipte serum İMD seviyelerinin değerlendirilmiş olması ve ekokardiyografik ölçümlerle ilişkisinin ortaya konmuş olmasıdır. Altı aylık takipte, hastalarımızın yaklaşık üçte birinde (29 hasta, %38.7) MACE gelişti. MACE gelişen hastaların, gelişmeyenlerle kıyaslandığında müracaat ve taburculuk serum İMD seviyeleri benzerken altı ayda belirgin olarak düştüğü görüldü (Tablo 15). Özellikle kalp yetersizliği gelişen, re-Mİ geçiren ve kardiyovasküler nedenlerle tekrar hastaneye yatırılan hastaların İMD düzeylerinin düşük olduğu izlenirken serum İMD seviyeleri ile MACE arasındaki istatistiksel anlamlılığa ulaşan tek ilişki, müracaat serum İMD düzeyi ile tekrar hastaneye yatış arasındaydı (102.6 ± 20.0 pg/mL'ye karşın 141.2 ± 74.1 pg/mL, $p=0.04$). Diğer MACE bileşenleri ile İMD düzeyleri arasında ilişki tespit edememizin nedeni, MACE gelişen hasta sayısının yetersizliği (re-MI gelişen 2 hasta, kardiyovasküler sebeple ölen 1 hasta) olabilir.

Çalışmamızda, Tang ve ark. çalışmasından farklı olarak, altı aylık takipte MACE gelişiminin, müracaattaki İMD seviyelerinin yüksekliğinden ziyade takipteki düşüşle ilişkili olduğunu gösterdik. Bilindiği gibi akut STYMİ hastaların prognozunda, göğüs ağrısının başlangıcından itibaren erken dönemde müracaat kadar uygulanan tedavi yönteminin (fibrinolitik, primer PKG) başarısı, taburculukta önerilen medikal tedaviye ve yaşam tarzı değişikliklerine hastanın uyumu da oldukça önemlidir. İlgili çalışmada hastalara uygulanan reperfüzyon tedavisinden bahsedilmezken hastaların medikal tedavisinin suboptimal olduğu (aspirin alan hasta oranı %79.7, klopidogrel/tikagrelor/prasugrel alan hasta sayısına değinilmemiş) görülmektedir (25). Çalışmamızda tüm hastalar başarılı şekilde primer PKG ile revaskülarize edilmiş, taburculukta önerilen medikal tedaviye ve yaşam tarzı değişikliklerine hastanın uyumu, altı ay içerisinde periyodik takiplerle kontrol edilmiştir. Altı aylık takipte kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatan hastaların müracaattan itibaren serum İMD seviyelerinin düşük olması ve bu düşüklüğün sebat etmesi, çalışmamızdan elde ettiğimiz önemli neticelerdendir. Her ne kadar hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle çok değişkenli regresyon analizi ile tek başına bağımsız öngördürücü olup olmadığı değerlendirilememekle birlikte klinik pratikte özellikle akut STYMİ hastalarla ilgilenen hekimler için müracaatta ölçülen serum İMD seviyelerindeki düşüklüğün, takipte tekrar hastaneye yatış gerektirecek hastaların ayırt edilmesinde ve daha yakın takip ve tedavi edilerek MACE gelişiminin önlenmesinde değeri olduğunu düşünüyoruz.

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, serum İMD seviyelerinin tayini için Radio Immuno Assay (RIA) testi yerine ELISA yöntemini kullandık (23-25). Radyoaktif radyoizotop ihtiyacı olmayan ve maliyeti yüksek radyasyon sayacı kullanılmayan, daha modern ELISA yöntemi ile serum İMD düzeylerinin, önceki çalışmalarla tutarlı bir şekilde ölçülebildiğini göstermesi açısından çalışmamız literatürdeki ilk insan çalışmasıdır. Bu yöntem kullanılarak, günümüzde son derece büyük önem arz eden radyoaktif atıkların çevreye zarar vermesi önlenmektedir.

Sonuç olarak, akut STYMI geçiren hastaların, hastaneye müracaatından itibaren taburculuk ve altı aylık takip sırasında ölçülen serum İMD seviyelerinin, TTE ile değerlendirilen SV boyut ve sistolik fonksiyonlarındaki değişiklikler ve kardiyovasküler nedenli tekrar hastane yatış gibi klinik olaylar ile yakın ilişkili olduğunu tespit ettik. Gerek müracaatta, gerekse takipte ölçülen serum İMD düzeylerindeki düşüklüğün, bozulmuş SV sistolik fonksiyonları ve artmış SV boyutu ile ilişkisi, sahip olduğu kardiyoprotektif özellikleriyle popülaritesi gün geçtikçe artan bu peptidin Kardiyoloji pratiğinde yeni bir kullanım alanı bulabileceğini göstermektedir. Sınırlı hasta sayısı ile elde ettiğimiz neticelerin daha geniş kapsamlı ve daha uzun süreli klinik çalışmalar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

6. 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. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014 Aug 29. pii: ehu278. [Epub ahead of print]
3. Bell D, McDermott BJ. Intermedin (adrenomedullin-2): a novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems. *Br J Pharmacol* 2008; 153 Suppl 1:S247-62.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2551-67.
5. Antman EM, ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features, in: Bonow RO (ed). *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1087-110.
6. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2569-619.
7. Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457-64.
8. 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. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79-108.
9. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(2):165-93.
10. Roh J, Chang CL, Bhalla A, Klein C, Hsu SY. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes. *J Biol Chem* 2004; 279(8):7264-74.
11. Ni X, Zhang J, Tang C, Qi Y. Intermedin/adrenomedullin2: an autocrine/paracrine factor in vascular homeostasis and disease. *Sci China Life Sci* 2014; 57(8):781-9.
12. Kobayashi Y, Liu YJ, Gonda T, Takei Y. Coronary vasodilatory response to a novel peptide, adrenomedullin 2. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 Suppl 2:S49-50.

13. Zhao Y, Bell D, Smith LR, Zhao L, Devine AB, McHenry EM, et al. Differential expression of components of the cardiomyocyte adrenomedullin/intermedin receptor system following blood pressure reduction in nitric oxide-deficient hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(3):1269-81.
14. Takahashi K, Kikuchi K, Maruyama Y, Urabe T, Nakajima K, Sasano H, et al. Immunocytochemical localization of adrenomedullin 2/intermedin-like immunoreactivity in human hypothalamus, heart and kidney. *Peptides* 2006; 27(6):1383-9.
15. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Totsune K, Suzuki T, Sasano H, et al. Expression of adrenomedullin2/intermedin in human brain, heart, and kidney. *Peptides* 2007; 28(5):1095-103.
16. Takei Y, Inoue K, Ogoshi M, Kawahara T, Bannai H, Miyano S. Identification of novel adrenomedullin in mammals: a potent cardiovascular and renal regulator. *FEBS Lett* 2004; 556(1-3):53-8.
17. Pan CS, Yang JH, Cai DY, Zhao J, Gerns H, Yang J, et al. Cardiovascular effects of newly discovered peptide intermedin/adrenomedullin 2. *Peptides* 2005; 26(9):1640-6.
18. Kandilci HB, Gumusel B, Wasserman A, Witriol N, Lipton H. Intermedin/adrenomedullin-2 dilates the rat pulmonary vascular bed: dependence on CGRP receptors and nitric oxide release. *Peptides* 2006; 27(6):1390-6.
19. Yang JH, Qi YF, Jia YX, Pan CS, Zhao J, Yang J, et al. Protective effects of intermedin/adrenomedullin2 on ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts. *Peptides* 2005; 26(3):501-7.
20. Aslam M, Pfeil U, Gündüz D, Rafiq A, Kummer W, Piper HM, et al. Intermedin (adrenomedullin2) stabilizes the endothelial barrier and antagonizes thrombin-induced barrier failure in endothelial cell monolayers. *Br J Pharmacol* 2012; 165(1):208-22.
21. Zhang X, Gu L, Chen X, Wang S, Deng X, Liu K, et al. Intermedin ameliorates atherosclerosis in ApoE null mice by modifying lipid profiles. *Peptides* 2012; 37(2):189-93.
22. Dai XY, Cai Y, Sun W, Ding Y, Wang W, Kong W, et al. Intermedin inhibits macrophage foam-cell formation via tristetraprolin-mediated decay of CD36 mRNA. *Cardiovasc Res* 2014; 101(2):297-305.
23. Qin YW, Teng X, He JQ, Du J, Tang CS, Qi YF. Increased plasma levels of intermedin and brain natriuretic peptide associated with severity of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Peptides* 2013; 42:84-8.
24. Lv Z, Wu K, Chen X, Zhang X, Hong B. Plasma intermedin levels in patients with acute myocardial infarction. *Peptides* 2013; 43:121-5.
25. Tang B, Zhong Z, Shen HW, Wu HP, Xiang P, Hu B. Intermedin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Peptides* 2014; 58:98-102.

26. 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.

27. 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.

28. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121:2645-53.

29. Cai Y, Xu MJ, Teng X, Zhou YB, Chen L, Zhu Y, et al. Intermedin inhibits vascular calcification by increasing the level of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein. *Cardiovasc Res.* 2010; 85(4):864-73.

30. Dai XY, Cai Y, Mao DD, Qi YF, Tang C, Xu Q, et al. Increased stability of phosphatase and tensin homolog by intermedin leading to scavenger receptor A inhibition of macrophages reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 53(4):509-20.

31. Bacaksiz A, Kayrak M, Vatankulu MA, Ayhan SS, Sonmez O, Akilli H, et al. The effect of smoking on myocardial performance index in middle-aged males after first acute myocardial infarction. *Echocardiography.* 2013; 30(2):155-63.

32. Yang X, Zhang H, Jia Y, Ni L, Li G, Xue L, Jiang Y. Effects of intermedin1-53 on myocardial fibrosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45(2):141-8.