

165306

TC.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI MİYOKARDİYAL  
YENİDEN BİÇİMLENME ERKEN BELİRLEYİCİLERİ

Dr. Ergün Barış KAYA  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Necla ÖZER

ANKARA  
2005

## TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde gerekli ortam ve desteği sağlayan ve 5 yıllık asistanlık dönemimde önemli katkılarından dolayı, başta tez danışmanım Doç. Dr. Necla zer olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim dalındaki tüm ğretim üyelerine, ayrıca emeği geçen tüm dahiliye ve kardiyoloji asistanı doktor arkadaşlara, eko teknisyeni Seda hanım, hemşire Emine hanım ve Merzuke hanıma ve diğer teknik personele, İstatistik Anabilim dalından Prof. Dr. Ergun Karaalıoğlu ve Dr. Umut Arslan'a, Hematoloji bölümü laboratuvarı çalışanlarına ve çalışmayı destekleyen Kardiyoloji Araştırma Derneği'ne teőekkürlerimi sunarım.



## ÖZET

**Kaya E.B., Akut miyokard infarktüsü sonrası miyokardiyal yeniden biçimlenme erken belirleyicileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2005.**

Sol ventrikül yeniden biçimlenmesi, akut miyokard infarktüsü sonrası gelişebilen, sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna ve kalp yetmezliği kliniğine neden olan progresif ventriküler dilatasyon ile karakterize kompleks patolojik bir süreçtir. Bu çalışma ilk kez miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, plazma tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) seviyelerinin ve yeni renkli doku Doppler parametrelerinin (strain ve strain hız) sol ventrikül yeniden biçimlenmeyi öngörmedeki etkinliğini araştırmak için planlanmıştır. Çalışmaya ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü tanısını ilk kez alan, 38-87 yaşları arasında (ortalama  $59 \pm 12$ ), 55'i erkek toplam 71 hasta dahil edildi. Koroner anjiyografide koronerleri normal olarak değerlendirilen, sistemik hastalığı bulunmayan 30 hasta da kontrol grubu olarak alındı. Plazma TNF- $\alpha$  seviyeleri başlangıçta ve 6. ayda ölçüldü. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirildiği konvansiyonel ekokardiyografik, Doppler, doku Doppler ve renkli doku Doppler ekokardiyografik ölçümler hem başlangıçta hem de 6. ayda yapıldı. Tüm hastalara koroner anjiyografi de yapıldı. Altıncı aydaki ekokardiyografisine göre diyastol-sonu volüm indeksinde bazal değerlere göre  $> \%20$  artış saptananlar yeniden biçimlenme grubuna dahil edildi. Yeniden biçimlenme grubu (YB) 19 hastadan meydana geldi. Bazal demografik, klinik karakteristikler, hastaların kullandıkları ilaçlar, MI lokalizasyonu, koroner anjiyografide tutulan damar sayısı, uygulanan revaskülarizasyon yöntemleri, bakılan laboratuvar ölçümleri, ejeksiyon fraksiyonu, transmitral Doppler bulguları, M-mod mitral anüler hareket, duvar hareket skor indeksi, miyokardiyal performans indeksi, ortalama mitral anüler sistolik velositeler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bazal plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri YB olan hastalarda belirgin olarak daha yüksekti ( $14,59 \pm 4,28$  vs  $7,30 \pm 4,48$ , kontrol  $1,64 \pm 1,49$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Ortalama pik sistolik strain (MPSS) değeri YB olan grupta, olmayan gruba ve kontrole kıyasla anlamlı derecede düşük izlendi ( $-\%9,51 \pm 2,08$  vs  $-\%12,01 \pm 2,61$ , kontrol  $-\%19,11 \pm 2,05$ ,  $p < 0,05$ ). Fakat ortalama strain hızı gruplar arasında farklılık göstermedi. Sol ventriküler yeniden biçimlenmeyi öngörmede, TNF- $\alpha$  kesim değeri  $\geq 10,33$  pg/ml

olarak alındığında duyarlılık %89,5, seçicilik %79,3 ve MPSS kesim noktası < - %12,12 olarak alındığında da duyarlılık %100, seçicilik %51,7 tespit edildi. Bu sonuçlar ilk kez MI geçiren hastalarda plazma TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun akut dönemde arttığını ve bu artışın da sol ventrikül yeniden biçimlenmesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle TNF- $\alpha$  kalp yetmezliği açısından riskli olan asemptomatik hastaların belirlenmesinde biyokimsyal bir belirteç olarak kullanılabilir. Ek olarak, ortalama pik sistolik strain ekokardiyografi, sol ventrikül dilatasyonunu önceden belirlemede daha doğru, kantitatif bilgiler sunabilmektedir. Ayrıca plazma TNF- $\alpha$  seviyeleri ile ortalama pik sistolik strain arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ventriküler yeniden biçimlenme, akut miyokard infarktüsü, tümör nekrozis faktör-alfa, ekokardiyografi.



## ABSTRACT

**Kaya E.B., Early predictors of myocardial remodelling after acute myocardial infarction. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2005.**

Left ventricular remodelling is a complex pathological process of progressive dilatation, leading to systolic dysfunction and heart failure in patients with acute myocardial infarction. We aimed to determine and evaluate plasma TNF- $\alpha$  levels and myocardial strain echocardiographic parameters, predicting cardiac remodelling process in patients with the first myocardial infarction. Seventy-one patients (55 male, mean age:  $59 \pm 12$ ) with a first ST segment elevated acute myocardial infarction were included in the study. Thirty age-matched healthy subjects, whose coronary angiography was normal served as controls. Plasma concentration of Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels were measured at the beginning and at 6th month. Conventional echocardiography with tissue Doppler and strain and strain rate imaging were performed during initial hospital admission and after 6 month. The remodelling group was composed of 19 patients, and defined as an increase in left ventricular (LV) end-diastolic volume index  $> 20\%$  from baseline. We compared basal clinical features, classical echocardiographic and new tissue Doppler indices of cardiac function as predictors of LV remodelling. There was no difference in the baseline or clinical characteristics, drugs used, MI location, the number of diseased coronary arteries, revascularisation procedures, laboratory measurements, LV ejection fractions, transmitral Doppler indices, M-mode mitral annular motion, myocardial wall motion score indices, myocardial performance indices, mean mitral annular systolic velocities between groups. Compared with nonremodelling group, plasma TNF- $\alpha$  concentration was significantly higher in the remodelling group ( $14,59 \pm 4,28$  vs  $7,30 \pm 4,48$ , control  $1,64 \pm 1,49$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Mean peak systolic strain (MPSS) values were also lower in the remodelling group ( $-9,51 \pm 2,08\%$  vs  $-12,01 \pm 2,61\%$ , control  $-19,11 \pm 2,05\%$   $p < 0,05$ ), whereas mean strain rate did not show any significant difference between groups. A cut off value of TNF- $\alpha \geq 10,33$  pg/dl had a sensitivity of 89,5 %, specificity of 79,3% and a cut off value of MPSS  $< -12,12\%$  had a sensitivity of 100%, specificity of 51,7% in predicting left

ventricular remodelling. There was also a good negative linear correlation between TNF- $\alpha$  levels and MPSS ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ). These findings indicate that in patients with first acute myocardial infarction, plasma TNF- $\alpha$  concentration increases in acute phase and may relate to left ventricular remodelling, and it may be a useful biochemical marker in identifying asymptomatic patients at risk for heart failure. Additionally global strain echocardiography is an accurate noninvasive and quantitative tool for prediction of postinfarct remodelling. Also TNF- $\alpha$  levels correlate well with MPSS.

**Keywords:** Ventricular remodelling, acute myocardial infarction, tumor necrosis factor- $\alpha$ , echocardiography.



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	viii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	xi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xiv
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	xvii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Ventriküler Yeniden Biçimlenmenin Tanımı .....	4
2.2. Fizyopatoloji .....	4
2.2.1. İnfarktüs Sonrası Sol Ventriküler Yeniden Biçimlenme	5
2.3. Yeniden Biçimlenmenin Özellikleri .....	10
2.3.1. Fenotip Değişikliği .....	10
2.3.2. Miyosit Hipertrofisi .....	12
2.3.3. Miyosit Ölümü .....	12
2.3.4. Fibrozis .....	13
2.3.5. Ekstrasellüler Matriks Değişiklikleri .....	14
2.3.6. Miyosit Kontraktıl Proteinlerdeki Değişiklikler .....	15
2.3.7. Anormal Miyosit Kalsiyum Metabolizması .....	15
2.4. Ventrikülün Genişlemesine Etki Eden Faktörler .....	16
2.5. Ventrikül Yeniden Biçimlenmesini Uyarayan Faktörler .....	17
2.5.1. Mekanik Gerilme (Strain) .....	18
2.5.2. Nörohümorale Aktivasyon .....	18
2.5.3. Peptid Sitokinler .....	21
2.5.4. İnflamatuvar Sitokinler, TNF (Tümör Nekrozis Faktör)- $\alpha$ 'nın Rolü	21
2.5.5. Oksidatif Stres .....	23
2.6. Ventriküler Yeniden Biçimlenmesinin Klinik Belirleyicileri	24
2.7. Ventriküler Yeniden Biçimlenme Tanısında Kullanılan Yöntemler	27
2.7.1. Sol Ventriküler Volümler .....	27

2.7.2. Ekokardiyografi .....	28
2.7.3. Doku Doppler Ekokardiyografi, Strain ve Strain Hızı .	29
2.8. Sol Ventrikül Yeniden Biçimlenmesinin Önlenmesi .....	34
2.8.1. İnfarktattan Sorumlu Arter Açıklığı .....	36
2.8.2. Nitrogliserin .....	36
2.8.3. ACE İnhibisyonu .....	37
2.8.4. Aldosteron İnhibisyonu .....	41
2.8.5. Beta Blokerler .....	42
2.8.6. Endotelin 1 Blokerleri .....	42
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	<b>44</b>
3.1. Hastalar .....	44
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri .....	44
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri .....	44
3.2. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi ve TNF- $\alpha$ Ölçümü .....	46
3.3. Ekokardiyografi .....	46
3.4. Koroner Anjiyografi ve Sol Ventrikülografi .....	55
3.5. İstatiksel Yöntem .....	58
<b>4- BULGULAR</b> .....	<b>59</b>
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazal Klinik, Demografik Özellikleri ve Biyokimyasal Parametreleri .....	59
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının İki Boyutlu ve Doku Doppler Ekokardiyografik Bulguları .....	63
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunda Strain ve Strain Hız İncelemesi Sonuçları	67
4.4. Yeniden Biçimlenmenin İzlendiği ve İzlenmediği Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	71
4.5. Hasta Gruplarının (Yeniden Biçimlenme Olan Olmayan) ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı, Kan Biyokimyası Tetkikleri ve Plazma TNF- $\alpha$ Düzeyleri .....	76
4.6. Hasta Gruplarının Ekokardiyografik Sonuçları .....	78
4.7. Hasta Gruplarının Strain ve Strain Hız İncelemelerinin Sonuçları	81
4.8. Bazal Sol Ventrikülografi Sonuçları .....	86



4.9. Yeniden Biçimlenmenin İzlendiği ve İzlenmediği Hasta Gruplarında 6. Aydaki Ekokardiyografik İnceleme Sonuçları .....	88
4.10. Hasta Gruplarında 6. Aydaki Strain ve Strain Hız Ölçümlerinin Sonuçları .....	94
<b>5- TARTIŞMA</b> .....	98
5.1. Akut Miyokard İnfarktüsü Geçiren Hastalarla Kontrol Grubunun Karşılaştırılması .....	98
5.2. Yeniden Biçimlenme Gerçekleşen ve Gerçekleşmeyen Hastaların Karşılaştırılması .....	104
<b>SONUÇLAR</b> .....	110
<b>KAYNAKLAR</b> .....	111



## SİMGELER VE KISALTMALAR

€	:Strain
2D:	:2 boyutlu
A:	:Geç diyastolik velosite
ACE:	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AD:	:Anlamlı değil
Ag II:	:Anjiyotensin II
AIRE:	: <i>Acute Infarction Ramipril Evaluation</i>
Am:	:Miyokardiyal geç diyastolik velosite
AMI:	:Akut miyokard infarktüsü
ANOVA:	: <i>One-Way Analysis of Variance</i>
ANP:	:Atriyal natriüretik peptid
ATP:	:Adenozin trifosfat
BNP:	:Beyin natriüretik peptid
CABG:	:Koroner arter <i>bypass</i> grefti
CCS-1	:Chinese Cardiac Study-1
CK-MB:	:Kreatinin kinaz- MB
CONSENSUS	: <i>Cooperative North Scandinavian Survival Study</i>
CRP:	:C-reaktif protein
CW:	: <i>Continuous wave</i>
DDG:	:Doku Doppler görüntüleme
DHSİ:	:Duvar hareket skor indeksi
DMPİ:	:Doku metalloproteinaz inhibitörleri
DSV	:Diyastol-sonu volüm
DSVİ	:Diyastol-sonu volüm indeksi
E	:Erken diyastolik velosite
E'	:Doku Doppler mitral anüler erken diyastolik velosite
Edes	:E deselerasyon
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
Em	:Miyokardiyal erken diyastolik velosite

ESM	:Ekstrasellüler matriks
GISSI	: <i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico</i>
GUSTO1	: <i>Global Utilisation of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries</i>
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
HSP	: <i>Heat Shock Protein</i>
ICD	: <i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>
ICT	:İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IL-1	:İnterlökin-1
IL-6	:İnterlökin-6
ISIS	: <i>International Study of Infarct Survival</i>
İVRT	:İzovolümetrik relaksasyon zamanı
KAG	:Koroner anjiyografi
LAD	: <i>Left anterior decending arter</i>
LAO	: <i>Left anterior oblique</i>
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
MADIT II	: <i>Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial</i>
MASV	:Mitral anüler sistolik velosite
mCP	:Mitral renkli M mod akım yayılımı
MMAH	:M mod mitral anüler hareket
MMP	:Matriks metalloproteinazlar
MPİ	:Miyokardiyal performans indeksi
MPSSHO	:Miyokardiyal pik sistolik strain hız ortalaması
MPSSO	:Miyokardiyal pik sistolik strain ortalaması
PSMV	:Pik sistolik miyokardiyal velosite
PTCA	:Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti
PW	: <i>Pulsed wave</i>
RAAS	:Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RAO	: <i>Rigth anterior oblique</i>
ROC	: <i>Reciever Operating Characteristic</i>
ROS	:Reaktif oksijen artıkları

SAVE	: <i>The Survival and Ventricular Enlargement</i>
SERCA2	:Sarkoplazmik retikulum $Ca^{+2}$ -ATPaz
Sm	:Miyokardiyal sistolik velosite
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SR	:Strain Hızı
SSV	:Sistol-sonu volüm
SSVİ	:Sistol-sonu volüm indeksi
SV	:Sol ventrikül
TGF- $\beta$	:Transforming büyüme faktörü-beta
TNF- $\alpha$	:Tümör nekrosis faktör-alfa
TNFR1	:Tümör nekrosis faktör- alfa reseptör 1
TNFR2	:Tümör nekrosis faktör- alfa reseptör 2
TnI	:Troponin I
TnT	:Troponin T
TRACE	: <i>Trandolapril Cardiac Evaluation</i>
Tukey HSD	: <i>Tukey's Honestly Significant Difference</i>
VLDL	: <i>Very low density lipoprotein</i>
YB	:Yeniden biçimlenme

## ŞEKİLLER DİZİNİ

2.1	Sol ventrikülün kasılması sonucu intrakaviter basıncın artması ve infarktlı segmentlerin dışa doğru itilmesi .....	6
2.2	Akut miyokard infarktüsünü takiben izlenen patofizyolojik süreç	7
2.3	AMI sonrası gelişen sol ventrikül disfonksiyonunun patofizyolojik mekanizmaları, ventriküler yeniden biçimlenmenin progresif süreci .....	9
2.4	Yeniden biçimlenmede fetal gen ekspresyonu .....	11
2.5.	Yeniden biçimlenmede apoptozis .....	13
2.6	Miyokardiyal yeniden biçimlenmede izlenen, moleküler ve hücreyel olayları tetikleyen bir çok mekanizma vardır .....	18
2.7	Renin anjiyotensin sistemi ve etkileri .....	20
2.8	AMI sonrası gelişen kalp yetmezliğinin gelişme ve sürecinin basamakları .....	25
2.9	Strain ve strain hızı hesaplaması .....	31
2.10	Sol ventrikül apikal 4 boşluktan elde edilmiş, miyokardiyal velosite, strain ve strain hızı görüntüleri .....	33
3.1	İncelenen ekokardiyografik görüntüler .....	47
3.2	M mod mitral anüler hareketin (MMAH) ölçümü (lateral duvar) .....	48

3.3	Modifiye Simpson metodu .....	48
3.4	Diyastolik mitral velositeler .....	49
3.5	Mitral renk yayılımının (mitral CP) ölçülmesi .....	50
3.6	Renkli doku Doppler ekokardiyografi görüntüleri .....	52
3.7	Pik sistolik mitral anüler velosite ölçümü (lateral duvar) ....	53
3.8	Miyokardiyal pik sistolik strain ve strain hız ölçümlerinin yapıldığı segmentler (apikal 4-2 boşluk) .....	54
3.9	Pik sistolik strain ölçümü (apikal 4 boşluk, septal-bazal-mid-apikal)	54
3.10	Pik sistolik strain hız ölçümü (anterobazal) .....	55
3.11	Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi, <i>centerline</i> metodu	56
4.1	AMI ve hasta gruplarında bazal TNF- $\alpha$ düzeylerinin karşılaştırılması	62
4.2	Bazal TNF- $\alpha$ düzeyleri için ROC analizi .....	62
4.3	Bazal mitral CP, E/E' ve E/mitral CP değerlerinin AMI ve kontrol gruplarında karşılaştırılması .....	64
4.4	Mitral anüler sistolik velosite .....	66
4.5	Bazal EF ile ortalama pik sistolik mitral anüler velosite arasındaki ilişki .....	67
4.6	Bazal pik sistolik strain ortalaması ve ROC analizi .....	68
4.7	Bazal pik sistolik strain hızı ortalaması ve ROC analizi .....	68
4.8	Bazal ejeksiyon fraksiyonu ile strain ve strain hız ortalamaları arasındaki ilişki .....	71
4.9	Hasta grupları arasındaki dağılım .....	72

4.10	MI lokalizasyonuna göre yeniden biçimlenme .....	75
4.11	Yeniden biçimlenme ve revaskülarizasyon oranları .....	75
4.12	Bazal TNF- $\alpha$ değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı ....	78
4.13	Modifiye Simpson ölçümlerinin grafiksel olarak gösterimi .	80
4.14	Grupların pik sistolik strain ortalamaları .....	84
4.15	Plazma TNF- $\alpha$ değerleri ile doku Doppler ile hesaplanmış pik sistolik strain ortalaması arasındaki ilişki .....	84
4.16	Gruplar arasındaki radyal kasılma ortalaması dağılımı .....	88
4.17	Altıncı aydaki ejeksiyon fraksiyon değerleri .....	91
4.18	Gruplar arasında 6. aydaki volümler açısından karşılaştırma	91
4.19	Altıncı ayda bakılan pik sistolik miyokardiyal hızları .....	93
4.20	Mitral anüler sistolik velosite ölçümü .....	93
4.21	Altıncı ay strain ve strain hız ortalama değerleri .....	97

## TABLOLAR DİZİNİ

2.1	Miyokarda iskemik hasara bağlı izlenen patofizyolojik değişiklikler	5
2.2	Yeniden biçimlenmenin özellikleri .....	10
2.3	Anjiyotensin II'nin etkileri .....	20
2.4	GUSTO 1 anjiyografik alt grup analizinde, 90-180. dakikalarda anjiyografik olarak tespit edilen sol ventrikül sistol sonu volümünün 30 gün ve 1 yıllık mortalite ile ilişkisi .....	26
2.5	MI sonrası sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin klinik belirleyicileri.	26
2.6	Tedavinin sol ventrikül yeniden biçimlenmesi, morbidite ve mortalite üzerine etkisi .....	35
4.1	Bazal demografik ve klinik özellikler açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması .....	60
4.2	Bazal biyokimyasal parametreler ve plazma TNF- $\alpha$ düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması .....	61
4.3	Bazal iki boyutlu (2D) ekokardiyografik parametrelerinin, AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması .....	65
4.4	Bazal doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin, AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması .....	66
4.5	Bazal doku Doppler görüntüleme (DDG) strain parametrelerinin AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması .....	69



4.6	Bazal doku Doppler görüntüleme (DDG) strain hızı parametrelerinin AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması .....	70
4.7	Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin olduğu ve olmadığı hasta gruplarının bazal demografik, risk faktörleri ve klinik özellikler bakımından karşılaştırılması .....	74
4.8	Tam kan sayımı, biyokimyasal parametrelerinin ve plazma TNF- $\alpha$ düzeylerinin gruplar arasında dağılımı .....	77
4.9	Bazal iki boyutlu (2D) ekokardiyografik parametrelerin gruplar arasındaki dağılımı .....	79
4.10	Bazal doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımı .....	81
4.11	Bazal doku Doppler görüntüleme strain parametrelerinin analizi	83
4.12	Bazal doku Doppler görüntüleme strain hızı parametrelerinin analizi	85
4.13	Radyolojik sol ventrikülografideki parametrelerin gruplar arasındaki dağılımı .....	87
4.14	Altıncı ay iki boyutlu (2D) ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımı .....	90
4.15	Altıncı ay doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımı .....	92
4.16	Altıncı ay doku Doppler görüntüleme strain parametrelerinin analizi	95
4.17	Altıncı ay doku Doppler görüntüleme strain hızı parametrelerinin analizi .....	96

## 1.GİRİŞ

Ventriküler yeniden biçimlenme, miyokardiyal hasar sonucunda ortaya çıkan, ventrikülün boyutunda, şeklinde ve fonksiyonlarında değişikliklerle karakterize bir süreçtir<sup>1</sup>. Büyüme sırasında veya egzersizle meydana gelen biçimlenme fizyolojiktir. Fakat, akut miyokard infarktüsü sonrası miyokarda sol ventrikül genişlemesine yol açan, patolojik yeniden biçimlenme meydana gelmektedir. Miyokard infarktüsü ventriküler yapıda kompleks değişikliklere yol açmaktadır. İnfarkt bölgesinin uygunsuz dilatasyonu ve incelmelerini, normal bölgelerin hipertrofiye olması ve dilatasyonu izlemektedir<sup>2</sup>. Bu değişiklikler miyokard infarktüsünün erken dönemlerinde başlayıp progresif bir şekilde ilerlemektedir. Yeniden biçimlenmenin en önemli klinik belirleyicileri infarkt alanı genişliği, infarkt lokalizasyonu, infarkttan sorumlu arterin açıklığı olsa da bu klinik değişkenler tam olmayan belirleyicilerdir. Küçük çaplı infarktlarda, inferior duvar infarktüslerinde ve bazen infarkttan sorumlu arterin açıklığı sağlanmış hastalarda bile yeniden biçimlenme gelişebilmektedir. Yeniden biçimlenme ve buna bağlı sol ventrikül dilatasyonu kötü prognozla sonuçlanmaktadır. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin erken teşhisi, miyokard infarktüsü geçiren hastaların tedavisinin planlanması açısından önemlidir. Bu nedenle sol ventrikül yeniden biçimlenmesi için erken belirleyicilerin saptanması, invaziv olmayan güvenilir yöntemlerle tanısının konması ve agresif tedavisi son derece önemlidir.

Doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemi bölgesel miyokard fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile geliştirilmiş yeni bir ekokardiyografi tekniğidir. Bu yöntem ile bölgesel miyokard hızları ölçülmektedir. Doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak belirlenen sol ventrikül uzun aks miyokard hareket bozukluğunun, başta iskemik olmak üzere çeşitli miyokard bozukluklarının erken tanısında kullanılabileceği bildirilmektedir. Mitral anüler sistolik velosite ölçümü ile kolay, hızlı ve güvenilir bir ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmesi yapılabilir. Ancak DDG ile elde edilen bu hızlar kalbin rotasyonu, komşu miyokard segmentin kontraksiyonu gibi durumlardan etkilenmektedir. DDG kullanımı ile ilgili bu problemi aşmak amacı ile başka bir doku Doppler

görüntüleme yöntemi olan Strain (€) ve Strain Hızı (SR) yöntemleri kullanıma girmiştir. Strain miyokard segmentinin total deformasyonu (şekil değişikliği), strain hızı ise birim zamandaki deformasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu yöntem ile sol ventrikülün bölgesel ve global sistolik fonksiyonları kantifiye edilebilmektedir.

Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), endotelden, düz kas hücrelerinden ve makrofajlardan, çeşitli biyolojik etkilere yanıt olarak dolaşıma salınmaktadır<sup>3</sup>. Önceleri, tümör hücreleri üzerine hemorajik nekroz etkileri ile tanımlanan TNF- $\alpha$ 'nın sonraki yıllarda kardiyovasküler sistem üzerine etkileri de tanımlanmıştır. Özellikle hayvanlarla yapılan çalışmalarda, TNF- $\alpha$ 'nın progresif sol ventrikül disfonksiyonuna, pulmoner ödeme, sol ventrikül yeniden biçimlenmesine, fetal gen ekspresyonuna ve kardiyomiyopatiye neden olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>. Literatürde, TNF- $\alpha$  ve ventriküler yeniden biçimlenme arasındaki ilişkiyi gösterir hayvan çalışmaları olmasına rağmen yeterli insan çalışması yoktur.

Bu çalışmanın amacı yeniden biçimlenmeyi belirlemede klasik klinik ve ekokardiyografik prediktörleri, TNF- $\alpha$  aktivitesini, doku Doppler ekokardiyografi, strain, strain hız gibi yeni ekokardiyografik yöntemlerle elde edilen verilerden yeniden biçimlenmeyi predikte etmede kullanılacak olanları ve yeniden biçimlenmeyi tahmin etmede kullanılacak değişik ekokardiyografik parametrelerle TNF- $\alpha$  düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Akut miyokard infarktüsü (AMI) dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son 30 yıl içerisinde koroner bakım ünitelerinin gelişimi, fibrinolitik tedavi ve kateter-bazlı reperfüzyon stratejilerinin ortaya çıkması ile özellikle hastane içi mortalitede önemli miktarda azalma izlenmiştir. AMI'ni takiben yaşam süresinin artışına paralel olarak son 15-20 yıl içerisinde, kalp yetersizliği sıklık ve mortalitesinde artma, reinfarktüs, yeniden girişim, aritmik ölümler, ve tekrar hastaneye yatma gibi olumsuzluklar nispeten daha da artmıştır. Miyokard infarktüsü kalp yetmezliğinin en önemli sebebidir. AMI, normal popülasyonla karşılaştırıldığında kalp yetmezliği riskinde 7-10 kat artışa neden olmaktadır<sup>1</sup>.

Son yıllardaki değişen görüşler yeni tanımlamaları ortaya çıkarmıştır. Akut miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikülün boyut, şekil ve duvar kalınlığında değişme ile karakterize olan ve sol ventrikülün hem nekroze olan hem de olmayan bölgelerini içeren, bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ventriküler yeniden biçimlenme olarak adlandırılmaktadır<sup>2</sup>. Bu yapısal değişiklikler ilerleyici sol ventrikül dilatasyonuna yol açan pek çok patolojik sürecin bir sonucu olarak gerçekleşmektedir. Bunlar; duvar yapısının yeniden düzenlenmesi, miyosit hipertrofisi ve duvar kalınlığında artış olmaksızın kas kütlelerinde artıştır (egzantrik hipertrofi)<sup>2</sup>. Devam eden yeniden biçimlenme nedeniyle miyokardiyal disfonksiyon progresiftir<sup>5</sup>. Başlangıçtaki olay ne kadar hafif olursa olsun (küçük çaplı miyokard infarktüsü), hemen kardiyak disfonksiyon görülmesi bile, yeniden biçimlenme süreci tetiklenmiş olabilmektedir. Yeniden biçimlenme çeşitli fizyolojik durumlarda (egzersiz gibi) adaptif bir cevap olabileceği gibi uyarının devam etmesi halinde veya hipertansiyon ve akut miyokard infarktüsü gibi patolojik durumlarda maladaptif olabilmektedir.

Ventrikülün infarktlı ve yaşayan bölgelerinde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, ventrikül fonksiyonlarının ve sağkalımın en önemli belirleyicileridir<sup>6</sup>. AMI sonrası gelişen kalp yetmezliğinde devam eden yeniden biçimlenmenin erken dönemde ortaya konması hastaların prognozunu iyileştirme açısından son derece önemlidir.

## 2.1.Ventriküler Yeniden Biçimlenmenin Tanımı

Ventriküler yeniden biçimlenme, ventrikül miyokardı ve kavitesinde zaman içerisinde ilerleyen, genom ekspresyonu, moleküler, hücresel ve interstisyel değişikliklerin izlendiği, kalbin boyutunda, şeklinde ve fonksiyonlarında değişikliklerle karakterize bir süreçtir. Çoğunlukla miyokard infarktüsü sonrasında izlenen ventriküler yeniden biçimlenme, ayrıca basınç yüklenmesi (aort darlığı, hipertansiyon), inflamatuvar kalp kası hastalıkları (miyokardit), idiyopatik dilate kardiyomiyopati, veya volüm yüklenmesi (aort yetmezliği, mitral yetmezliği) gibi durumlarda da izlenmektedir. Sonuç olarak ventrikülün boyutlarında artış, volümünde genişleme, şeklinde bozulma ve duvarında incelmeye izlenmektedir. Bu değişiklikler erken dönemde kompanse edilebilir gibi gözükse de, genellikle uzun dönemde istenmeyen sonuçlara neden olarak, kalp fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesine yol açmakta ve kalp yetmezliği progresyonunu hızlandırmaktadır<sup>7</sup>. Sonuçta ventrikül dilatasyonu ve sferik yapıda bir sol ventrikül ortaya çıkmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu genellikle düşük olarak bulunmaktadır.

## 2.2. Fiziopatoloji

Miyokard infarktüsünü takiben, ventriküler yeniden biçimlenme hızlıca başlamakta ve günlerce hatta aylarca devam etmektedir. İnfarktüs sonrası yeniden biçimlenme sürecinde izlenen patofizyolojik olaylar Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

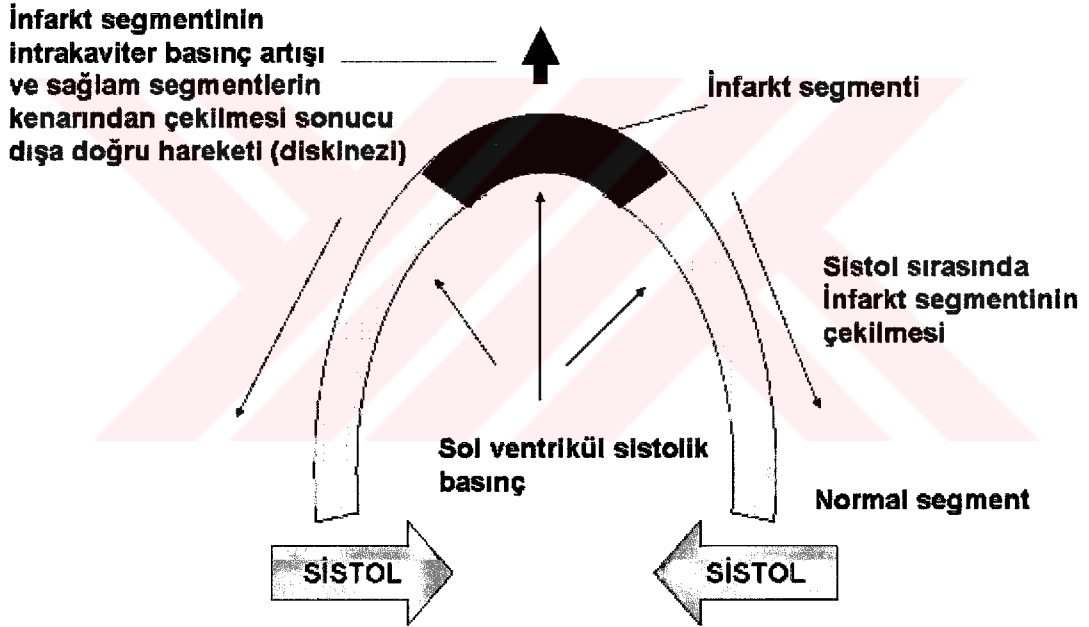
**Tablo 2.1.** Miyokardda iskemik hasara bağlı izlenen patofizyolojik değişiklikler

İskemi sonrası ilk olarak izlenen sistolik ve diyastolik disfonksiyon
Spontan reversibl- <i>stunned</i> miyokard
Akımın sağlanması sonucu izlenecek reversibilite-hiberne miyokard
İrreversibl (miyokard nekrozu/apoptoz)
Serbest oksijen radikal formasyonu
Miyokard iskemik hasarı kolaylaştırır, özellikle reperfüzyon sırasında
Oksidatif strese neden olur, (sitokin, TNF- $\alpha$ ilişkili)
Artmış nörohümorale aktivite
Adrejik sinir sisteminin aktivasyonu,
Artmış vazokonstriksiyon
Volüm ekspansiyonu
Kardiyak fonksiyonlarında giderek artan kötüleşme
Sol ventriküler yeniden biçimlenme

### 2.2.1. İnfarktüs Sonrası Sol Ventriküler Yeniden Biçimlenme

Miyokard birbiri ile yakından ilişkili 3 bölüm içermektedir: miyositler, ekstrasellüler matriks (ESM), ve kapiller mikrosirkülasyon. Bu 3 komponent de yeniden biçimlenmede oldukça önemli rol oynamaktadır. Miyokard infarktüsü kompleks olayların bir sonucu olarak, segmenter koroner kan akımının kesilmesi ile başlamaktadır. AMI'nü takiben erken dönemde doku asfiksisi, miyositlerin şişmesi, takiben hücre harabiyeti, miyositleri bir arada tutan hücreler arası fibröz yapının bozulması ve interstisyel ödem görülür, nötrofiller hasarlı bölgeye gelir ve salgıladıkları enzimler vasıtasıyla miyositler birbirinden ayrılmaya başlar. İnfarktın ilk 48 saatinde izlenen bu olaylar infarkt bölgesinin incilmesi ve yayılması ile devam eder<sup>8</sup>. İnfarktüsün bu başlangıç sürecini bir çok faktör etkilemektedir. Lokal infarkt bölgesinin genişleme ve incelmesine, diskinezi ve akinezinin kalıcılığına yol açan biyofiziksel kuvvetlerin oluşmasına etki eden faktörler şunlardır<sup>9</sup>:

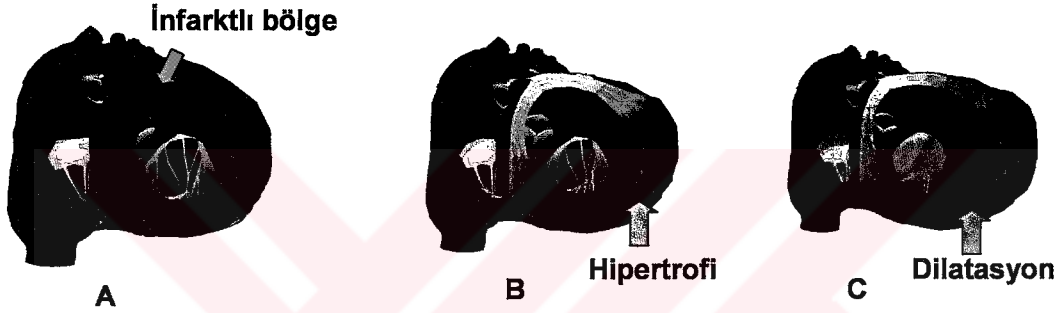
- 1- Koroner kan akımının azalması veya tamamen kesilmesinin hızına bağlı olarak, ventrikül duvar bütünlüğünün kaybolması. İnfarktın transmural oluşu ve yaygınlığı ile ilişkili olarak duvar kalınlığının büyük bir bölümünün harabiyeti, intrakaviter basınca olan direnci azaltarak deformiteyi kolaylaştırır.
- 2- Hücreler arasındaki fibröz tabakanın (matriks), hasarlı segmentteki destekleyici fonksiyonunu kaybetmesi
- 3- Sol ventrikülün sistolik kontraksiyonunun oluşturduğu kuvvetler infarktlı segmentleri kenardan çekerken, artmış intrakaviter basınç ise sistol ve diyastolde bu bölgeyi dışa doğru itmektedir (Şekil 2.1) .



**Şekil 2.1.** Sol ventrikülün kasılması sonucu intrakaviter basıncın artması ve infarktlı segmentlerin dışa doğru itilmesi.

İlk 48-72 saatte sol ventrikülün völümündeki artıştan, infarkt segmentinin incilmesi ve uzaması sorumludur<sup>10</sup>. Takip eden birkaç haftada, infarkt genişlemesi %13, infarkt olmayan segmentlerin kasılması ise %19 artmaktadır<sup>11</sup>.

Akut miyosit kaybı, sol ventrikülün yüklenme paterninde ani artışa neden olarak, infarkt sınır bölgelerinde ve uzak normal miyokarda yeniden biçimlenmeyi tetiklemektedir. Miyosit nekrozu ve bunun sonucunda oluşan tetikleyici bir çok biyokimyasal uyarıcı sistemle, tamir mekanizmaları devreye girmekte ve sonuçta, hipertrofi, dilatasyon ve kollajen skar dokusu izlenmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Akut miyokard infarktüsünü takiben izlenen patofizyolojik süreç. A: AMI sırasında, B: erken dönem, C: geç dönem

Kollajen skar dokusunun gerilme kuvveti ile dengelenene kadar, ventriküler yeniden biçimlenme haftalar hatta aylarca devam edebilmektedir. Bu denge, infarktın boyutu, lokalizasyonu, transmural olup olmaması, miyokardiyal *stunning*in yaygınlığı, infarkt ilişkili arterin açıklığı, ve lokal trofik faktörlere göre değişim göstermektedir<sup>12,13</sup>.

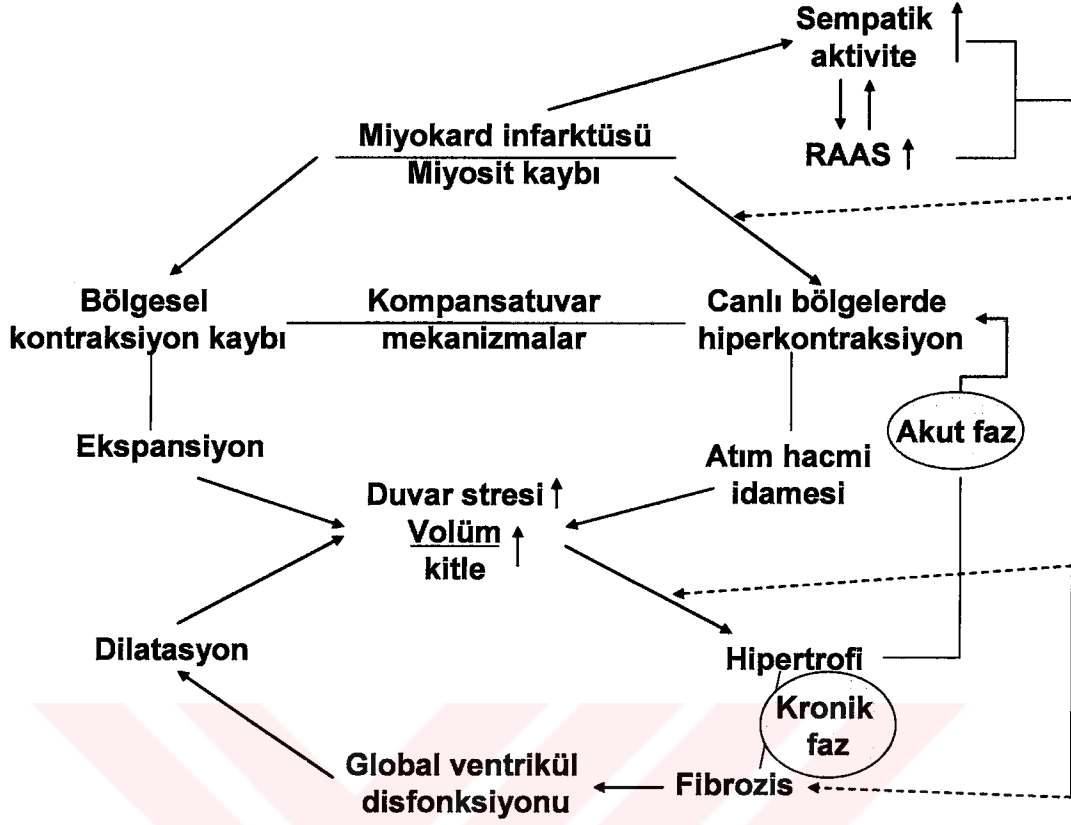
İnfarktüs sonrası yeniden biçimlenme, erken faz (ilk 72 saat) ve geç (72 saat sonrası) faz olmak üzere iki bölümde incelenebilir<sup>14</sup>. Erken faz, ventrikül rüptürü veya ventriküler anevrizma oluşumu ile sonuçlanabilen, infarkt yayılımını içermektedir<sup>8</sup>. Geç



faz ise ilerleyen zaman içerisinde sol ventrikülde meydana gelen global değişiklikleri içermektedir (dilatasyon, ventrikül şekil bozukluğu ve mural hipertrofi).

#### **2.2.1.1. Erken Yeniden Biçimlenme**

Nötrofillerden salınan serin proteazlar ve matriks metalloproteinazlar (MMP) miyositler arasındaki kollajen dokunun bütünlüğünü bozarak infarktın yayılımına neden olurlar<sup>15</sup>. İnfarkt ekspansiyonu miyosit hasarını takiben saatler içerisinde başlar ve duvar incelmeleri, ventrikül dilatasyonu, diyastolik ve sistolik duvar geriliminde artışla sonuçlanır<sup>13</sup>. Artmış duvar gerilimi miyokardiyal hipertrofi için güçlü bir uyarıcıdır. Bu hipertrofi çoğunlukla anjiyotensin II aracılığıyla olmaktadır<sup>16</sup>. Duvar stresi ayrıca ventriküler performansın da majör bir belirleyicisidir. İnfarkt ekspansiyonu, infarkt ve infarkt olmayan bölgeler arasındaki yerlerde ve diğer normal miyokarda deformasyona yol açar<sup>17</sup>. Dolaşımda meydana gelen hemodinamik değişiklikler sempatik sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini ve atriyal ve beyin natriüretik peptid (ANP, BNP) salınımını uyarırlar<sup>18</sup> (Şekil 2.3). Sempatik stimülasyona bağlı izlenen artmış kasılma ve kalp hızı, infarkt olmayan bölgelerde hiperkineziye neden olarak dolaşımı kompanse etmeye çalışır. Ek olarak, natriüretik peptidler intravasküler volümü ve sistemik vasküler rezistansı azaltarak, ventriküler doluşu ve pompa fonksiyonlarını optimize etmeye çalışırlar.



**Şekil 2.3.** AMİ sonrası gelişen sol ventrikül disfonksiyonunun patofizyolojik mekanizmaları, ventriküler yeniden biçimlenmenin progresif süreci: akut miyokard infarktüsünü takiben bölgesel fonksiyonel miyokard kaybı sonucu, infarkt olmayan segmentlerde Frank-Starling etkisi ve artmış sempatik aktivite ve RAAS sonucu erken dönemde hiperkontraktilite, geç dönemde ise hipertrofi oluşur. Atım hacmi bir süre korunur. Ancak ilerleyen süreçte kompensatuvar mekanizmaların olumsuz etkileri sonucu global ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu oluşur.

### 2.2.1.2. Geç Dönem Yeniden Biçimlenme

İlerleyen zamanla birlikte, artan duvar gerilimini normale getirmek için ventrikül yapısında değişiklikler izlenir. Bu değişiklikler miyosit hipertrofisini ve ekstrasellüler matriksin oluşturduğu kollajen skar dokusunu içermektedir. Oluşan kollajen skar

dokusu, gerilime yol açan kuvvetleri stabilize ederek daha ileri deformasyonların gelişimini engeller. Başlangıçta canlı segmentlerde *Starling* etkisi ile kompasatuvar olarak sarkomerlerin kontraksiyon-kısalma öncesi ara mesafeleri artar, daha hızlı ve güçlü kısalmaları sonucu kontraksiyon artar. Sonuçta sol ventrikül atım hacmi korunur. Sarkomerler kısalamayacaklarından, sol ventrikül infarkt dışı segmentlerin de sürece katılması ile ventrikül daha da genişler, atım hacmi azalır. Kasılma artık tüm segmentlerde azalmıştır. Yapılan bir çalışmada bütün bu süreçlerin 6. ayda tamamlandığı öne sürülmektedir<sup>10</sup>. Sonuç olarak, kalp genişlemiş, elipsoidden küresel şekle dönüşmüştür.

### 2.3. Yeniden Biçimlenmenin Özellikleri

HücreSEL ve moleküler düzeyde, yeniden biçimlenme, miyosit hipertrofisi, interstisyel matrikste ve gen ekspresyonunda meydana gelen değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikler Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** Yeniden biçimlenmenin özellikleri

---

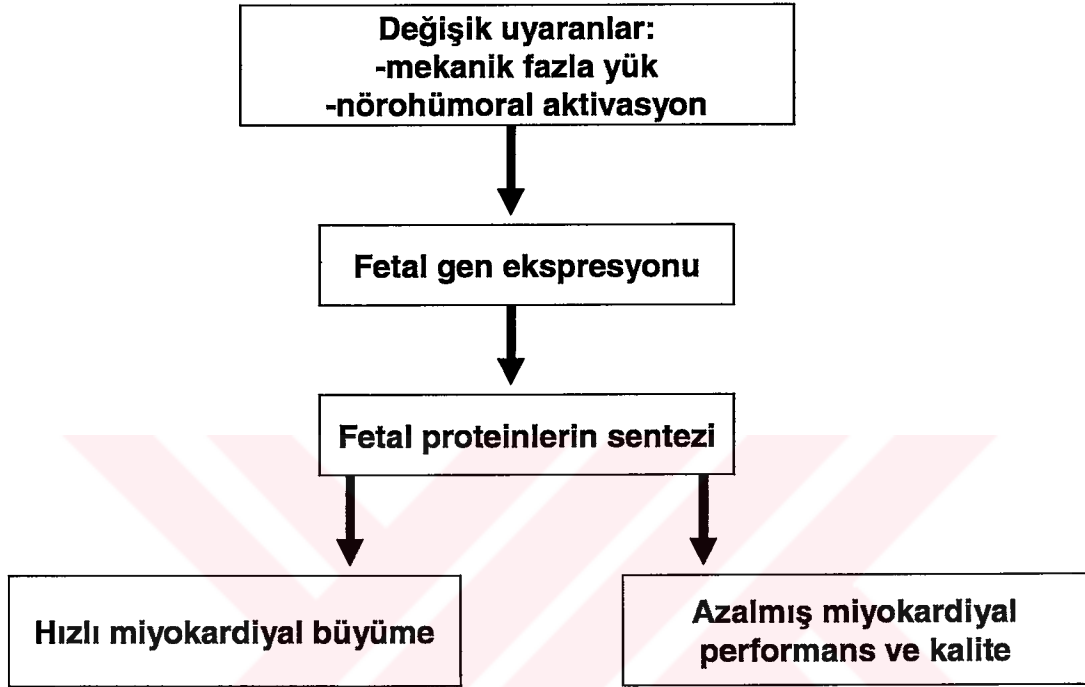
Fenotip değişikliği
Miyosit hipertrofisi
Miyosit ölümü
Fibrozis
Ekstrasellüler matriks değişiklikleri
Miyosit kontraktıl proteinlerdeki değişiklikler
Anormal kalsiyum handling

---

#### 2.3.1. Fenotip Değişikliği

Miyokardiyal yeniden biçimlenmenin en önemli özelliklerinden birisi fetal genlerin yeniden eksprese olmasıdır<sup>19</sup>. Patolojik uyarana (miyokard dokusu üzerindeki

artmış mekanik yük) cevap olarak, fetal proteinleri (normal erişkinlerde olmayan) kodlayan genler eksprese olurlar (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Yeniden biçimlenmede fetal gen ekspresyonu

Yeniden biçimlenme sürecinde, kontraktıl proteinlerin örneğın, miyozın ağır zincir ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerin fetal izoformlarına doğru şift olur. ANP ve BNP normalde fetüste eksprese olan proteinler grubundadır, normal koşullarda yetişkin miyokardında bulunmazlar. Hem ANP hem de BNP, yeniden biçimlenen ventrikülde indüklenirler ve düzeyleri kanda tespit edilebilir ve miyokardiyal fazla yüklenmenin indirekt bir göstergesi olarak kullanılabilir<sup>20</sup>. ANP aynı zamanda atriyal distansiyona bağlı olarak da salınabilir. Artmış ANP düzeyleri kabaca volüm fazlalığını gösterse de, ventriküler volüm yüklenmesini belirtmede BNP kadar spesifik değildir.

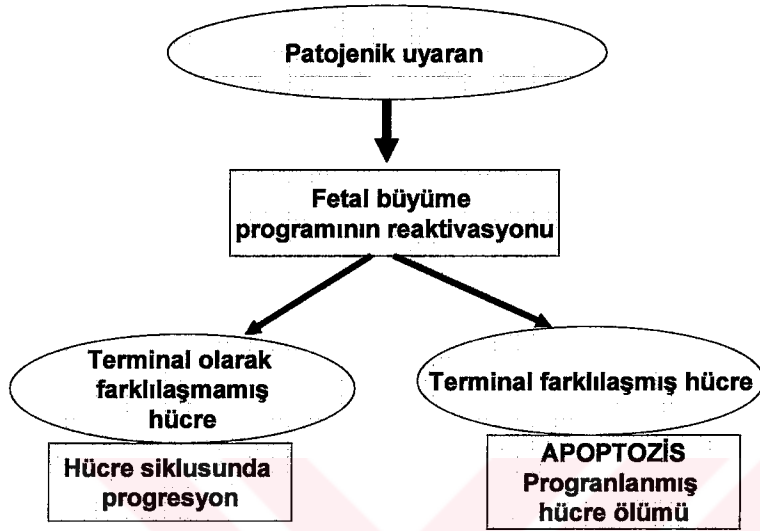
### 2.3.2. Miyosit Hipertrofisi

Hemodinamik yüklenme stresine yanıt olarak ventrikül kas kitlesi artar ve geometrisi değişir. Bu karşı mekanizmaların amacı, artan duvar gerilimini azaltmaktır<sup>21</sup>. Basınç artışına bağlı hipertrofiye, sarmoklerler paralel olarak eklenir ve buna bağlı olarak miyositlerin genişliği artar. Bu tip yeniden biçimlenme konsantrik hipertrofi (boşluk genişlemesi olmadan duvar kalınlığında artış) olarak isimlendirilir<sup>22</sup>. Buna karşın, özellikle kapak yetersizliklerinde izlenen volüm yüklenmelerinde, sarkomerler seri olarak eklenir ve sonuçta miyositlerin uzunluğu artar. Bu hücresele değişiklikler egzantrik hipertrofi olarak adlandırılır (duvar kalınlığından çok volüm fazlalığı ön plandadır)<sup>22</sup>. Miyokard infarktüsü sonrası izlenen yeniden biçimlenme, hem konsantrik hem de egzantrik hipertrofi özelliklerini taşımaktadır (reaktif hipertrofi). Çoğu yazar kalbi postmitotik bir organ ve kardiyak miyositleri de terminal farklılaşmış hücreler olarak kabul etmektedir<sup>23</sup>. Bu geniş çapta kabul edilmiş görüş son zamanlarda tartışmaya açılmıştır<sup>24, 25</sup>. Miyosit replikasyonu normal yaşlanmada ve akut miyokard infarktüsü sonrası gösterilmiştir<sup>24, 25</sup>. Bunun yanında, kardiyomiyositler ilerlemiş kalp yetersizliklerinde tekrardan hücre siklusuna girebilmektedir<sup>26</sup>. Bu gözlemler, bazı subgrup kardiyak miyositlerin proliferasyon kapasitelerinin olduğunu göstermektedir. Bu durum da miyosit hiperplazisinin yeniden biçimlenmede rol oynayabileceği düşüncesini ortaya atmaktadır.

### 2.3.3. Miyosit Ölümü

Miyokardiyal yeniden biçimlenmenin önemli karakteristiklerinden bir tanesi de nekroza veya apoptoza bağlı olarak izlenen miyosit ölümüdür. Nekrotik hücre ölümü birden fazla hücrenin kaybı ve inflamatuvar reaksiyonla karakterize iken, apoptozis inflamasyon olmadan tek hücre ölümü ile ilişkilidir. Son yapılan çalışmalar, nekrotik hücre kaybının yanında, apoptozisin de yeniden biçimlenme sürecinde önemli roller oynadığını göstermektedir<sup>27, 28</sup>. Miyokard fonksiyon bozukluğunda apoptozis gösterilmesine rağmen, bunun tam mekanizması net olarak bilinmemektedir.

Apoptozisin fetal gen ekspresyonuna bağlı olarak indüklendiği düşünölmektedir (Şekil 2.5). Ölen hücrelerin yeri kollajen ile dolduğundan, apoptozis sonuçta fibrozise neden olmaktadır.



Şekil 2.5. Yeniden biçimlenmede apoptozis

#### 2.3.4. Fibrozis

Gen ekspresyonuna bağlı izlenen diğer bir sonuç ise ekstrasellöler matriks komponentlerinde meydana gelen değişikliklerdir. Belki de yeniden biçimlenmenin ve miyokardiyal hipertrofinin en önemli özelliği, kollajen birikimi ve buna bağlı olarak görölen yaygın interstisyel ve perivasköler fibrozisdir<sup>29</sup>. Miyokardın kompliansının azalması sonucu diyastolik disfonksiyon da görölmeye başlanır. Bunun yanında, fibrozis ventriköler aritmilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran zemin hazırlar<sup>30</sup>. Fibröz dokunun önemli olduğu ve canlı hücreler içerdii unutulmamalıdır. Fibröz dokuda, fibroblastlar tarafından devamlı bir kollajen birikimi izlenmektedir. Makrofajlar ise salgıladıkları enzimlerle kollajeni parçalamaktadır. Bu hücreler oksijen, enerji ve besinleri harcamaktadırlar. Böylelikle çalışan miyokardın kullanması gereken besin ve enerji

miktarı azalmaktadır. Bu durum devam eden miyosit ölümüne ve buna bağlı ventriküler disfonksiyonun daha da kötüleşmesine yol açar.

### 2.3.5. Ekstrasellüler Matriks Değişiklikleri

Sol ventrikül yeniden biçimlenmesi, interstisyel matriks fonksiyonları ve yapısındaki değişikliklerle de ilişkilidir. Ekstrasellüler matriks, kardiyak miyositlere destek yapı fonksiyonu sağlamakta, sol ventriküler geometrisini ve etkileyen kuvvetleri modüle etmektedir<sup>31</sup>. Matriks yeniden şekillenmesi 2 ayrı protein ailesi tarafından regüle edilmektedir (matriks metalloproteinazlar-MMP, doku metalloproteinaz inhibitörleri-DMPİ). MMP'ler, çinko içeren endoproteinazlardır, kollajeni ve interstisyumda bulunan diğer proteinleri parçalarlarken, DMPİ'leri MMP'lerin etkilerini nötralize eder<sup>31</sup>. Proteolitik ve antiproteolitik aktivite arasındaki denge, ventriküler genişlemenin önemli bir belirleyicisidir<sup>32</sup>. Bu dengenin proteolitik aktivite lehine bozulması, ventriküler duvarın incelmeye ve ventriküler dilatasyonla karakterizedir. Apoptoziste olduğu gibi, MMP'ler, inflamatuvar sitokinler (İnterlökin-6-IL-6, Tümör nekrozis faktör-alfa-TNF $\alpha$ ), reaktif oksijen artıkları (ROS), anjiyotensin ve endotelin gibi değişik faktörler aracılığıyla uyarılmaktadır ve ventriküler yeniden biçimlenmede rol oynamaktadır<sup>33</sup>. Yapılan çalışmalarda, ventriküler yeniden biçimlenmenin tedavisinde MMP inhibisyonu hedeflenmiştir<sup>34</sup>. Farelerde yapılan bir çalışmada, MMP-hedeflenmiş delesyon, maladaptif postmiyokardiyal infarktüs yeniden biçimlenmesini sınırlamıştır<sup>35</sup>.

Ekstrasellüler matriks ve kardiyak miyositler arasındaki ilişki integrinler aracılığıyla sağlanmaktadır<sup>36</sup>. İntegrinler, transmembran reseptörlerdir ve interstisyel matriks ve kardiyak miyosit membranı arasındaki adeziv bağlantılardan sorumludurlar. Ek olarak, integrinler hücreler arası uyarı yollarında görev alarak, mekanik kuvvetlerin aktarılmasında rol oynarlar<sup>37</sup>. Sıçanlarda, deneysel miyokard infarktüsü sonrası, değişmiş integrin ekspresyonuna rastlanılmıştır<sup>38</sup>. Miyokard yeniden biçimlenmesinde rol alan değişik faktörler, örneğin mekanik gerilme, norepinefrin, anjiyotensin ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), integrinlerin fazladan

ekspresyonuna yol açabilir<sup>39</sup>. Bu gözlemler integrinlerin yeniden biçimlenme sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

### 2.3.6. Miyosit Kontraktıl Proteinlerdeki Değişiklikler

Ventriküler yeniden biçimlenme, kontraktıl proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler ile karakterizedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek adenozin trifosfaz (ATP) aktivitesine sahip  $\alpha$ -miyosin ağır zincirinin, düşük ATPaz aktivitesine sahip  $\beta$ -izoformuna dönüştüğü tespit edilmiştir<sup>40</sup>. Bu izoform dönüşümü azalmış kontraktıl fonksiyon ile ilişkilidir. Benzer izoform şiftleri kalp yetmezliği olan insan miyokardında da gösterilmiştir<sup>41</sup>. Ayrıca, troponin T (TnT) izoform şifti ve azalmış troponin I (TnI) fosforilasyonu da izlenmektedir<sup>42</sup>. Protein izoformlarındaki değişiklikler sistolik fonksiyonların yanında diyastolik fonksiyonları da etkilemektedir. Örneğin, titin (büyük protein, miyokardiyal pasif sertliğini ve kalsiyum duyarlılığını module eder) proteininde meydana gelen izoform değişiklikleri miyokardiyal hücresel sertliği etkilemektedir<sup>43</sup>.

### 2.3.7. Anormal Miyosit Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum homeostazındaki çok yönlü oynamalar, ventrikül yetmezliği olan hastalarda izlenir ve bu durum hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyona katkıda bulunur. Yeniden biçimlenmenin meydana geldiği miyokardın kalsiyum tutucu fonksiyonları, sarkoplazmik retikulumun göreceli azalmasına bağlı olarak bozuktur. Sistol sırasında, kontraktıl yapıda kalsiyumun bulunması, normal eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesinde kritik öneme sahiptir. Diyastol sırasında ise, yeterli diyastolik gevşemeye olanak sağlanması için, kalsiyumun miyofilamentlerden uzaklaştırılması gereklidir. Bozulmuş kalsiyum tutma kapasitesi, pik kalsiyum konsantrasyonunda azalma, bazal değerlere dönme süresinin gecikmesi, ve frekans-bağımlı kalsiyum salınımında ve kontraktılıte azalma ile karakterizedir<sup>44</sup>. Kalsiyumun fizyolojik fonksiyonlarındaki bu bozulmalardan çeşitli proteinleri kodlayan genlerdeki



ekspresyonlar sorumludur. Bunlar, azalmış sarkoplazmik retikulum  $Ca^{+2}$ -ATPaz (SERCA2), fosfolamban ve voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanalları ve artmış sodyum/kalsiyum değiştirici proteinlerin ekspresyonudur<sup>45</sup>. Farelerde yapılan bir çalışmada, fosfolambanın fazla ekspresyonu, miyosit hipertrofisi, fetal gen programının reindüksiyonu, ve ölümle sonuçlanmıştır<sup>46</sup>.

#### 2.4. Ventrikülün Genişlemesine Etki Eden Faktörler

İnfarktüs sonrası ventriküler genişlemeyi, birbiri ile ilişkili üç faktör etkilemektedir. Bunlar:

- İnfarkt sonrası kaybolan miyokard miktarı ve infarkt yayılımı
- Nebde (Skar dokusu) oluşması
- Ventrikül duvar stresi

Nekrotik bölgede devam eden inflamatuvar reaksiyon, miyositlerin azalıp fibröz dokunun artması ile, ilk değişikliklerin oluşmasına neden olur. İnfarkt bölgesi incelmış ve uzamıştır (infarkt ekspansiyonu)<sup>47</sup>. Ventrikül genişlemiş ve şekli bozulmuştur. Transmural, anterior infarktüslerde ve hipertansiflerde bu duruma daha sık olarak rastlanılmakta ve çoğunlukla infarkt-ilişkili arter tam tıkalı olarak tespit edilmektedir<sup>48, 49</sup>. Bu hastalarda infarktüsün erken ve geç komplikasyonları (ölüm, rüptür, anevrizma, kardiyojenik şok) sık olarak izlenir<sup>50, 51</sup>. Erken dönemlerde, ventriküler genişlemeden öncelikle infarkt bölgesinin ekspansiyonu sorumludur. Fonksiyonel dokunun kaybı ile infarkt dışı segmentlerde devreye giren *Frank-Starling* mekanizmasının etkisi ise ileri evrelerde olmaktadır<sup>52</sup>. İnfarkt ekspansiyonuna bağlı olarak artan ventrikülün çevresel uzunluğu, ventrikülün şeklini küreselleştirerek genişlemeyi kolaylaştırır<sup>53</sup>.

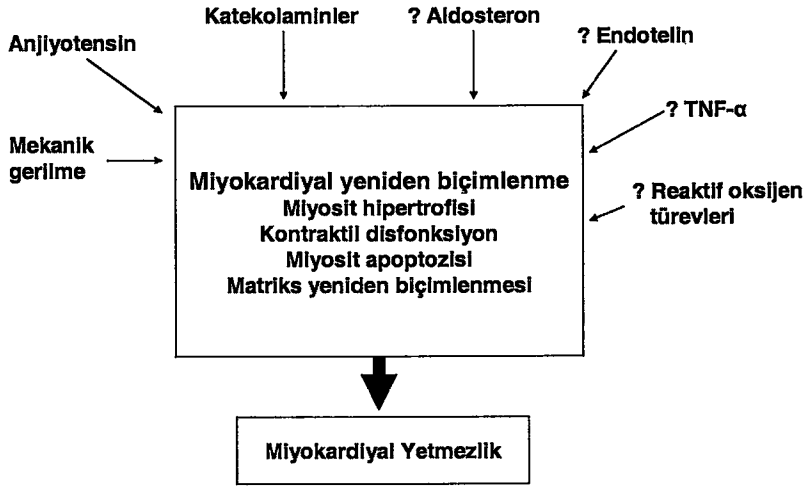
İnfarkt yayılımının erken safhalarında, fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi ve bağ dokusu tamiri ile karakterize miyokard hasarının iyileşme süreci başlar. Hasarın iyileşmesi (esnek olmayan fibröz dokuya bağlı olarak) infarkt bölgesinin kardiyak kontraktilete sırasında daha fazla bükülmesine karşı gerilme

direncini artırır<sup>54</sup>. Akut miyokard infarktüsünün erken evrelerinde kullanılan anti-inflamatuvar ilaçların, özellikle steroidlerin, infarkt yayılımını artırdığı gösterilmiştir<sup>55,56</sup>.

Ventriküler duvar stresi, kardiyak siklus süresince, her bir birim ventrikül kütesine düşen volüm olarak adlandırılmaktadır (ventriküler volüm/ventrikül kütlesi = ventrikül duvar stresi). Duvar stresi miyokardın oksijen tüketimi ile yakından ilgili olup, akut infarkt ekspansiyonu ve ventriküler dilatasyonunun kronik sürecinde önemli rol oynamaktadır<sup>2</sup>. İnfarktüs nedeniyle kasılmanın azalması sonucu canlı segmentlerin iş yükü artar. Bu durum daha güçlü kasılabilmek için hipertrofiye neden olur. İnfarktlı segmentlerin hareket bozukluğuna bağlı olarak ventriküler diyastolik volüm artar. Ventriküldeki bu volüm ve kitle artışı başlangıçta fizyolojik iken, geç dönemde, hipertrofik segmentlerin aşırı yüklenmesine bağlı olarak ventrikülün fonksiyonlarını kaybetmesine ve progresif dilatasyona neden olur. Sonuçta infarkt bölgesinin ekspansiyonu ile başlayan patolojik süreç aylar-yıllar sonra sol ventrikülün global genişlemesi ile sonlanmaktadır.

## **2.5. Ventrikül Yeniden Biçimlenmesini Uyaran Faktörler**

Miyokardiyal yeniden biçimlenmeyi uyaran en önemli faktörler mekanik yüklenme ve nörohümorale sistemin aktivasyonudur<sup>57</sup>. Patolojik yeniden biçimlenme sürecinde çeşitli uyaranlar etkili olmaktadır. Bu uyaranlar şekil 2.6'da gösterilmektedir.



**Şekil 2.6.** Miyokardiyal yeniden biçimlenmede izlenen, moleküler ve hücresel olayları tetikleyen bir çok mekanizma vardır

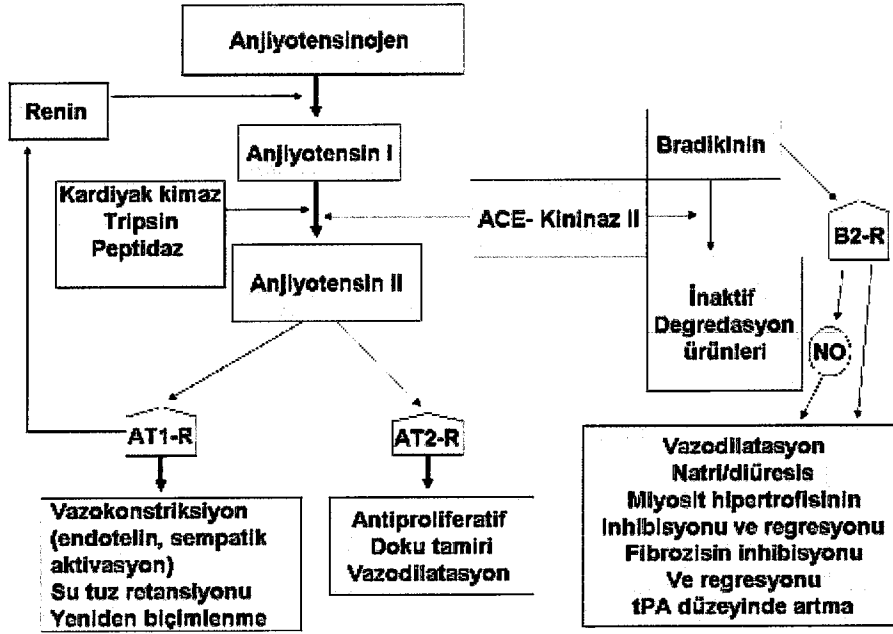
### 2.5.1 Mekanik Gerilme (Strain)

Hemodinamik fazla yük, ve bunun sonucunda oluşan artmış miyokardiyal duvar stresi, ventriküler yeniden biçimlenme için primer stimulan faktördür. Kardiyak miyositlerle yapılan in vitro çalışmalarında, ileri kalp yetmezliğinde olduğu gibi, mekanik gerilme, hücresel hipertrofi, apoptozis ve fetal gen ekspresyonu gibi hücresel yanıtlarla sonuçlanmıştır<sup>58</sup>. Gerilme, çeşitli hücreler arası uyarı yollarını aktive etmektedir. Ayrıca miyosit gerilmesi anjiyotensin, TGF- $\beta$ , ve endotelin gibi peptidlerin salınımına neden olmaktadır<sup>59</sup>.

### 2.5.2. Nörohümorale Aktivasyon

Akut miyokard infarktüsünü takiben hemen sonra, önce sempatik sistem sonra da renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktive olmaktadır<sup>60,61</sup>. İnfarktüstün bir kaç gün sonra her iki sistem aktivasyonunun şiddeti azalırken, sol ventrikül fonksiyonları bozuk olanlarda plazma anjiyotensin II ve noradrenalin düzeyleri uzun süre yüksek seyretmektedir<sup>62</sup>. Sempatik sistemin ve RAAS'nin aktivasyonu, başta kontraktilite

olmak üzere miyokardın pompa performansını artırmaktadır (Şekil 2.7, Tablo 2.3). Ayrıca bu sistemler, fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini ve canlı miyositlerin hipertrofisini stimüle etmektedirler. Sempatik sistemin hiperaktivasyonu aynı zamanda kalsiyum regülatuar proteinleri ile ilişkili fetal gen ekspresyonunu indüklemekte<sup>63</sup>, ve apoptozis vasıtasıyla hücre ölümüne de neden olmaktadır<sup>64</sup>. Hipertrofi ve fetal gen ekspresyonu  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler aracılığıyla olurken, apoptozis  $\beta$ -adrenerjik reseptörler vasıtasıyla gerçekleşmektedir<sup>65</sup>. Spyrou ve arkadaşları<sup>66</sup> noninvasiv pozitron emisyon tomografisi kullanarak, post-MI'da  $\beta$ -adrenerjik reseptör dansitesini ve bunun ventriküler yeniden biçimlenme üzerine olan etkilerini araştırdılar. Araştırmacılar ilk akut MI sonrası 6. ayda,  $\beta$ -adrenerjik reseptör dansitesinin azaldığını (özellikle infarkt bölgesinden uzak yerlerde) gösterdiler. Azalmış reseptör dansitesi, artmış sempatik aktivitesinin bir göstergesidir ve post-MI yeniden biçimlenmenin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, artan sempatik aktivasyon, TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi sitokinlerin salımını da uyarmaktadır<sup>67</sup>. Her iki sistem birbirinden bağımsız olmayıp, anjiyotensin sempatik aktiviteyi artırırken, katekolaminler ise renin salımını stimüle etmektedirler. Bu pozitif etkiler AMI'de hiperkontraksiyon, vazokonstriksiyon ve taşikardiye neden olup miyokardın oksijen tüketimini artırarak, iskemiye şiddetlendirmektedir. Katekolaminler ayrıca yüksek konsantrasyonda, miyositleri uzun süre stimüle ederek toksik etki (sitotoksik etki) gösterirler<sup>68</sup>.



Şekil 2.7. Renin anjiyotensin sistemi ve etkileri

Tablo 2.3. Anjiyotensin II'nin etkileri

Kısa dönem etkileri	Uzun dönem etkileri
Trombosit adezyonunda artış	İntimal lipid permeabilitesinde artış
PAİ -1 salgısında artış	Köpük hücre oluşumu
Vazokonstriksiyon	Vasküler düz kas hücresi hipertrofisi ve hiperplazisi
Sempatomimetik	Kardiyak miyosit hipertrofisi
Parasempatolitik	Miyokardiyal fibrozis
Aldosteron uyarımı	Aterojenik?
Vasopressin uyarımı	
Su ve tuz birikimi	

Kalp dokusunun RAS aktivitesi bulunmaktadır<sup>69</sup>. Doku anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi hem infarkt, hem de infarkt dışı bölgelerde artmıştır<sup>70</sup>. AMI'den 12 hafta sonra bile infarkttan uzak bölgelerde artmış ACE aktivitesi gösterilmiştir<sup>71</sup>.

Hayvan çalışmalarında, transmural infarktın sonra canlı miyokard bölgelerinde anjiyotensin II (Ag II) reseptör yoğunluğunun % 44 arttığı gösterilmiştir<sup>72</sup>. Miyokardda oluşan anjiyotensin II yeniden biçimlenme sürecinde rol alan hücresel değişiklikleri uyaran önemli bir peptiddir. Anjiyotensin II'nin kardiyak miyositlerde, hipertrofiye, fetal gen ekspresyonuna ve apoptoza, fibroblastlarda hiperplaziye ve protein sentezine yol açtığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir<sup>73, 74</sup>. Aldosteron da özellikle miyokarddaki fibroblast cevabında önemli rol oynar. İn vitro çalışmalarda, aldosteronun kardiyak fibroblastlarda kollajen sentezini indüklediği ortaya konmuştur<sup>75</sup>. Silvestre ve arkadaşları<sup>76</sup>, sıçan infarktüs modelinde, spironolaktonun, infarkte olmayan bölgelerde interstisyel kollajen miktarını azalttığını göstermişlerdir.

Sonuçta, AMI sonrası sempatik sistem ve RAAS'nin aşırı aktivasyonu, erken dönemde infarkt bölgesinde, geç dönemde ise canlı miyokardda progresif miyosit hasarına neden olmaktadır. İlerleyen süreçte kalbin yapısı ve fonksiyonları bozulmaktadır.

### 2.5.3. Peptid sitokinler

Miyokardiyumda, miyositlerin fenotipleri ve fibroblastlar üzerine etkili çeşitli peptitler eksprese olmaktadır. Kalp yetmezliği ve ventriküler yeniden biçimlenmenin izlendiği hastalarda, miyokardiyal endotelin üretiminin ve endotelin reseptörlerinin arttığı gösterilmiştir<sup>77</sup>. Kardiyak miyositlerde endotelin hipertrofiye neden olmaktadır. Diğer başka peptid büyüme faktörlerin de örneğin, bazik fibroblast büyüme faktörü, TGF- $\beta$ , ventriküler yeniden biçimlenmenin patofizyolojisinde rol aldığı bilinmektedir<sup>78</sup>. Ayrıca Soeki ve arkadaşları<sup>79</sup> serum hepatosit büyüme faktörünün de MI sonrası ventriküler yeniden biçimlemeyi predikte ettiğini göstermişlerdir.

### 2.5.4. İnflamatuvar Sitokinler, TNF (Tümör Nekrozis Faktör)- $\alpha$ 'nın Rolü

Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , tümör hücreleri üzerine olan antiproliferatif ve sitotoksik etkileri sebebiyle bu şekilde adlandırılmıştır<sup>80</sup>. Sonradan yapılan çalışmalarda

TNF- $\alpha$ 'nın değişik hücre tipleri üzerine çok çeşitli biyolojik etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. TNF- $\alpha$ , kardiyak miyositlerin de içinde olduğu bir çok hücre tipinin büyüme, farklılaşma ve fonksiyonları üzerine etki etmektedir<sup>81</sup>. Miyokardın içindeki bütün çekirdekli hücreler, değişik kardiyak hasarlara karşı (miyokard iskemisi/infarktüsü, sol ventrikül basınç-volüm yüklenmesi) TNF sentezleyebilmektedir<sup>82</sup>. TNF- $\alpha$  iki tip reseptör üzerinden etkilerini gösterir: TNFR1 ve TNFR2. TNFR1 reseptörünün aktivasyonu, negatif inotropik etkiden, kardiyak miyosit apoptozisi ve artmış HSP (*Heat Shock Protein*) 72 ekspresyonundan sorumludur<sup>83</sup>. TNFR2 miyositleri hipoksik strese ve iskemik hasara karşı koruyor gibi gözükmektedir, fakat hücre hareketi üzerine etkisi yoktur<sup>84</sup>.

Tümör nekrosis faktör- $\alpha$ , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler ventriküler yeniden biçimlenme sürecinde artmış olarak izlenmektedir<sup>85</sup>. Dolaşımdaki bu sitokinlerin seviyeleri ile hastalığın ciddiyeti ve kalp yetmezliği olan hastaların yaşam süreleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>86</sup>. Hayvan modellerinde, kronik TNF $\alpha$  infüzyonu sol ventrikül yeniden biçimlenmesine ve dilate kardiyomiyopatiye neden olmuştur<sup>87</sup>. TNF- $\alpha$  stimülasyonu kardiyak miyosit biyolojisi, kardiyak matris biyolojisi ve sol ventrikül kavite geometrisinde önemli değişikliklere yol açmaktadır.

İzole kardiyomiyositlerdeki TNF- $\alpha$  stimülasyonu, sol ventrikül yeniden biçimlenmesi ile ilgili, miyosit hipertrofinin<sup>88</sup>, progresif miyosit hücre ölümüne (apoptozis)<sup>89</sup>, kontraktıl defektlere ve fetal gen ekspresyonunda değişikliklere neden olmaktadır<sup>90</sup>. Ayrıca devam eden TNF- $\alpha$  ekspresyonuna bağlı olarak, SERCA2A (kalsiyum homeostazı için gerekli)'de azalma izlenmektedir, bu durum da bozulmuş kontraktılite ile ilişkilidir<sup>91</sup>. Bununla birlikte TNF- $\alpha$ 'nın hücre metabolizması üzerine de etkileri bulunmaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ 'nın kalpteki lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa ve insülin metabolizmasında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>92</sup>. Bunlara bağlı olarak, trigliseritlerden meydana gelen serbest yağ asitleri, yetmezlikteki kalpte oksijen ihtiyacını daha da artırarak, kötü sonuçlara neden olabilmektedir. Miyokard iskemisine maruz bırakılan köpeklere serbest yağ asidi infüzyonu, sol ventrikül dilatasyonu ile sonuçlanmıştır<sup>93</sup>.

Tümör nekrosis faktör ekstrasellüler matrikste neden olduğu değişikliklerle, sol ventrikül yeniden biçimlenmesine katkıda bulunmaktadır. Normal insanlara endoksin (TNF üretimi için güçlü bir uyarıcı) verilmesini takiben, 5 saat içinde sol ventrikül diyastol-sonu volümünde %20 artış izlenmiştir<sup>94</sup>. Transjenik farelerde yapılan çalışmalarda, kardiyomiyositlerdeki TNF ekspresyonu 24 haftalık izlem sonunda progresif sol ventrikül dilatasyonu ile sonuçlanmıştır<sup>95</sup>. TNF aktivitesinin nötralize edilmesi, matriks metalloproteinaz aktivitesinde ve kollajen denatürasyonunda azalmaya neden olmuştur<sup>96</sup>.

Sonuç olarak TNF- $\alpha$  stimülasyonu sol ventrikül kavite boyutlarında artışa ve sol ventrikül duvar kalınlığında azalmaya neden olmaktadır. Kardiyak yeniden biçimlenmede rol alan kompleks biyolojik mekanizmaların ortaya konması, hastalığın progresyonuna katkıda bulunan çeşitli sitokinler, nörohormonlar ve büyüme faktörlerinin belirlenmesi, özellikle akut miyokard infarktüsü ve sonrasında gelişebilen kalp yetmezliği tedavisine önemli katkılar sağlayacaktır.

### 2.5.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stresin arttığı, post miyokardiyal infarktüs yeniden biçimlenme hayvan modellerinde gösterilmiştir<sup>97</sup>. Miyosit hipertrofisine neden olan çoğu faktörün, anjiyotensin, TNF- $\alpha$ , ve  $\alpha$ -adrenerjik stimülasyon gibi, etkilerini ROS'lar üzerinden yaptığı gösterilmiştir<sup>98</sup>. Ek olarak, bazı yeniden biçimlenmeyi uyaran faktörler de örneğin, mekanik gerilme, sitokinler, ve adrenerjik stimülasyon, apoptozu ROS bağımlı mekanizmalarla uyarılmaktadır<sup>58</sup>. Bununla birlikte, oksidatif stres ventriküler yeniden biçimlenme ile ilişkili hücresel değişiklikleri uyarabilmektedir ve daha sonradan gelişebilecek kalp yetmezliği için önemli bir belirteç olabilir.

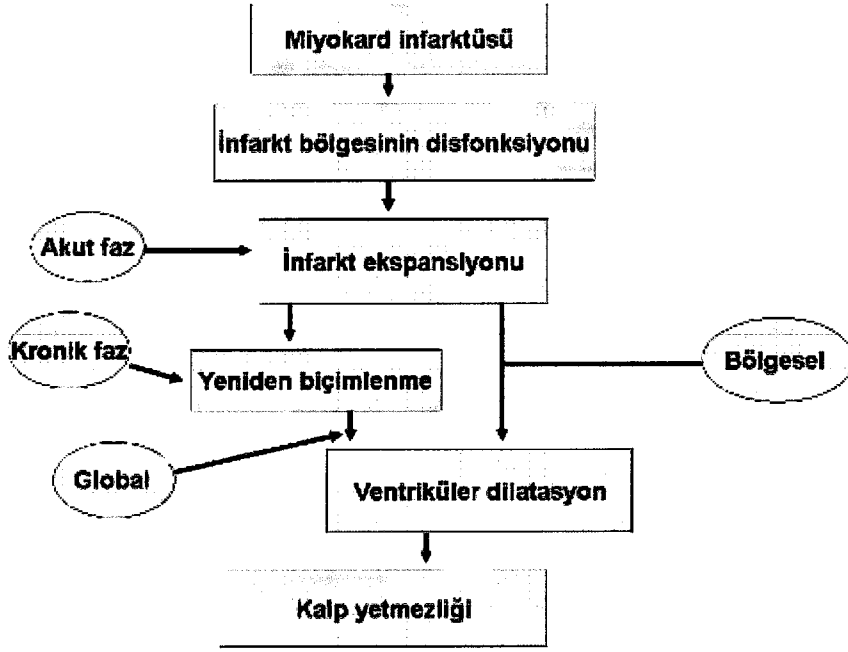
Sonuç olarak, ventriküler geometri ve fonksiyonlarında değişme ile karakterize olan ventriküler yeniden biçimlenme hücresel seviyede miyosit hipertrofisini, nörohümmoral aktivasyonu, matriks yeniden şekillenmesini, değişmiş gen ekspresyonunu, immün sistem aktivasyonunu, ve apoptozisi içermektedir. Çok çeşitli faktörler, örneğin,



nörohormonlar, sitokinler, oksidatif stres, büyüme faktörleri ve mekanik gerilme bu süreci başlatabilmektedir. Buna bağlı olarak, ventriküler yeniden biçimlenme olayında rol alan hücrel ve moleküler mekanizmaların ortaya konması, kalp yetmezliğinden korunmaya ve tedaviye yön verecek farmakolojik ve gen tedavilerine ışık tutacaktır

## 2.6. Ventriküler Yeniden Biçimlenmesinin Klinik Belirleyicileri

Duvar hareketlerindeki bozukluğun yaygınlığı ile tayin edilen infarkt büyüklüğü, sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin önemli bir tetikleyicisi olarak kabul edilmektedir<sup>9</sup>. İzole sol ön inen arter darlıklarında, kasılmayan segmentlerin çevresel uzunluğunun %30 oranında artışının, sol ventrikül volümünde önemli artışa neden olduğu gösterilmiştir<sup>99</sup>. Volüm artışının nedeni, sol ventrikülün dolum basıncı değişikliklerinden bağımsız olarak infarkt bölgesindeki yapısal değişikliklerdir. Ancak akılda tutulması gereken konu, AMI'nin ilk 24 saatinde değerlendirilen duvar hareketlerinin, infarkt büyüklüğü ve ventrikül volümü ile ilişkisinin olmadığıdır. Akut fazdaki bu değerlendirme sadece tehlike altındaki miyokardı göstermekte olup, özellikle reperfüze hastalarda *stunning* nedeni ile infarktli alan yanlış hesaplanabilmektedir. İnfarkt bölgesindeki yapısal değişiklikler sonucu infarkt ekspansiyonu, AMI'den sonra skar dokusu tamamlanmadan önceki günler ve haftalar içerisinde oluşmaktadır. İnfarktüs olmayan segmentlerdeki yapısal değişiklikler ise aylar ve yıllar sürececek bir zaman diliminde gelişmektedir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. AMI sonrası gelişen kalp yetmezliğinin gelişme ve sürecinin basamakları

Ön duvar miyokard infarktüsü sonrası (ilk AMİ) 3 hafta ile 6.ay arasında izlenen hastalarda, progresif sol ventrikül genişlemesi 6. ayda belirginleşmiştir<sup>100</sup>. Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi 45 ml/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan hastalarda 2 yıllık mortalite, 34 ml/m<sup>2</sup>'den az olanlarınkine göre beş kat daha yüksek bulunmuştur<sup>101</sup>. Çok değişkenli analizlerde ise sol ventrikül volümü koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ejeksiyon fraksiyonundan daha güçlü mortalite önbilirleyicisi olarak tespit edilmiştir<sup>102</sup>. Yapısal değişikliklerin daha erken başlamasına rağmen sol ventrikülün geç olarak genişlemesinin nedeni, kasılabilir segmentlerin uzunluğunun artması, kasılmayanların ise kısalmasındandır.

GUSTO çalışmasının anjiyografik alt grup analizlerinde, reperfüzyon tedavisinden 90-180 dakika sonra elde edilen sol ventrikül hacimlerinin prognoza etkisi araştırılmıştır<sup>103</sup> (Tablo 2.4). Trombolitik uygulanan 1300 hastada sistol sonu volüm indeksinin 40 ml/m<sup>2</sup> veya daha fazla olması, 30 gün ve 1 yıllık mortalitenin bağımsız bir önbilirleyicisi olarak saptanmıştır.

**Tablo 2.4.** GUSTO 1 anjiyografik alt grup analizinde, 90-180. dakikalarda anjiyografik olarak tespit edilen sol ventrikül sistol sonu volümünün 30 gün ve 1 yıllık mortalite ile ilişkisi

Sistol sonu volüm indeksi ml/m <sup>2</sup>	Hasta sayısı	Kalp (%)	30 günlük mortalite (%)	1 yıllık mortalite (%)
<10	44	2	0	0
10-<20	357	10	2,2	3,1
20-<30	410	12	3,9	5,4
30-<40	268	13	4,5	6,4
40-<50	110	16	10	15,7
50-<60	52	19	15,4	21,2
>60	59	31	20,3	32,5

Multifaktoriyel bir süreç olan yeniden biçimlenmenin diğer önemli önbelerleyici faktörleri ise infarkt genişliği, derinliği, lokalizasyonu ve bu bölgeye yönelen kollateral dolaşımın derecesidir<sup>104</sup>. (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5.** MI sonrası sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin klinik belirleyicileri

İnfarkt büyüklüğü	Geniş > küçük
İnfarktüs sonrası zaman	Geç > erken
İnfarkt lokalizasyonu	Ön duvar > İnférieur
İnfarktın derinliği	Transmural > subendokardiyal
İnfarkt bölgesi duvar hareketleri	Akinezi/diskinezi > hipokinezi > normal
İnfarktüstün sorumlu arterin durumu	Tıkalı > açık
İnfarktüs arteri	Ön inen arter > diğer

## 2.7. Ventriküler Yeniden Biçimlenme Tanısında Kullanılan Yöntemler

Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin yaygınlığının ortaya konması, infarktüs sonrası kalp yetmezliği olan hastaların prognozunu değerlendirmede oldukça faydalı bilgiler sağlayacaktır. Yeniden biçimlenme ne kadar yaygınlsa, prognoz da o derece kötüdür. Ventriküler volümde rölatif olarak az miktardaki bir artış, koroner arter hastalığı olan, yeni MI geçirmiş veya kalp yetmezliği olan hastalarda, önemli derecede artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir<sup>102</sup>. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesi, kalbin büyüklüğü, şekli, kütlesi, ejeksiyon fraksiyonu, diyastol-sonu ve sistol-sonu volümler gibi parametreler ölçülerek değerlendirilir<sup>105</sup>.

### 2.7.1. Sol Ventriküler Volümler

Çalışmaların çoğunda, yeniden biçimlenmeyi değerlendirmek amacıyla, sol ventrikül volümleri, ejeksiyon fraksiyonu, lineer boyutlar ve fraksiyonel kısalma ölçülmüştür<sup>106,107</sup>. Çalışmalarda, bu parametreler uzun dönem prognoz, mortalite ve yeniden biçimlenmenin yaygınlığı üzerine önemli bilgiler vermiştir<sup>108</sup>. Diyastol-sonu volüm hem yapısal yeniden biçimlenmenin, hem de diyastolik doluşun bir göstergesidir. Sistol-sonu volüm hem diyastol-sonu volümden, hem de kas fiberlerinin kılalmasından etkilenmektedir.

Azalmış ejeksiyon fraksiyonu kalp yetmezliği olan hastalarda, mortalitenin önemli belirleyicilerinden bir tanesidir<sup>108</sup>. Post-MI popülasyonunda, sol ventriküler volümler en önemli prognostik belirteçlerdir<sup>102</sup>. Gaudron ve ark<sup>109</sup>. miyokard infarktüsünü takiben 4. günde ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ve atım volümünün, progresif sol ventrikül genişlemesinin ve kronik disfonksiyonun en önemli belirleyicisi olduğunu göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda ventriküler yeniden biçimlenmeyi tanımlamak amacıyla, sol ventrikül volümleri çeşitli yöntemlerle ölçülmüştür. Bunlar radyolojik sol ventrikülografi, radyonüklid ventrikülografi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir. Yoshitomi ve ark<sup>110</sup>. AMI sonrası yeniden biçimlenmeyi tanımlarken sol ventrikülografik parametreleri kullanmıştır. Yazarlar

indeks olaydan 3 ay sonra yapılan kardiyak kateterizasyon sonucuna göre hesapladıkları diyastol-sonu volüm indeksinin (DSVİ) bazal değere göre  $\geq$  %8 artışını yeniden biçimlenme (YB) olarak tanımlamıştır. Yine sol ventrikülografinin kullanıldığı bir diğer çalışmada, sol ventrikül diyastol veya sistol-sonu volümünde bazale göre %20'den fazla artış olması, yeniden biçimlenme olarak isimlendirilmiştir<sup>111</sup>. Nagaya ve ark<sup>112</sup>. elektron-*beam* bilgisayarlı tomografi yöntemi ile 6. ayda ölçülen DSVİ'nin, 5. günde ölçülen DSVİ'den 5ml/m<sup>2</sup> daha fazla olmasını yeniden biçimlenme olarak adlandırmıştır. Manyetik rezonans görüntülemenin kullanıldığı bir çalışmada sol ventrikül diyastol-sonu volümün (DSV) bazal değerlere göre 11,8 ml'den fazla olması, YB olarak tanımlanmıştır<sup>113</sup>.

### 2.7.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, AMI sonrası sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirme amacıyla yapılan standart bir testtir. Ejeksiyon fraksiyonunun tedaviyi yönlendirme üzerine olan etkisi hakkındaki görüşler farklılık göstermektedir. Bazal ejeksiyon fraksiyon değeri tedavi başlangıcını yönlendirirken, günümüzde takipte ejeksiyon fraksiyonundaki değişmelerin, tedavi değişikliği üzerine olan etkisi hakkında destekleyici bilgi bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda değişik ekokardiyografik parametreler, akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen yeniden biçimlenmeyi değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Sakai ve ark<sup>114</sup>. AMI sonrası yeniden biçimlenmeyi değerlendirmek amacıyla, (1) infarkt duvar kalınlığı, (2) apikal uzun akstan diyastol sonunda endokardiyal ve epikardiyal sınırlarının uzunluğu, (3) duvar skor indeksi, (4) infarkt büyüklüğü (plazma CK seviyelerine göre) ve ventriküler dilatasyon ölçümlerinden faydalanmıştır. Bunun yanında Tagaki ve ark<sup>115</sup>. 1 yıl sonunda yapılan ekokardiyografide, sol ventrikül diyastol-sonu çapında bazale göre artış olmasını yeniden biçimlenme olarak adlandırmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada da duvar hareket skor indeksinin 1.2'nin üzerinde olması, yeniden biçimlendirme olarak değerlendirilmiştir<sup>116</sup>.

İki boyutlu ekokardiyografide modifiye Simpson metoduna göre hesaplanan sol ventriküler volümler, yeniden biçimlenmeyi değerlendirmede en sık kullanılan parametrelerdir. Kullanılan bu ölçümler çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Mannaerts ve ark<sup>117</sup>. 3 boyutlu ekokardiyografi kullanarak 6. ayda hesapladıkları DSV ölçümleri bazale göre %20'nin üzerinde olan hastaları yeniden biçimlenme grubunda değerlendirmiştir. Bunun yanında Giannuzzi ve ark<sup>118</sup>. 6 ay sonra yapılan ekokardiyografide DSVİ ölçümü bazale göre %5 ila %20 arasında ise hafif-orta derecede ventriküler dilatasyon, eğer  $\geq$  %20 ise ciddi dilatasyon olarak tanımlamıştır. Fakat yapılan çoğu yeniden biçimlenme çalışmasında, ekokardiyografik parametre olarak 6. ayda ölçülen sol ventrikül diyastol-sonu volüm indeksinin bazale göre %20'nin üzerinde olması kriter olarak alınmıştır<sup>119, 120, 121</sup>.

Ekokardiyografi sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan oldukça basit bir yöntem olmasına rağmen, tekrar ölçümlerde farklılıklar ortaya çıkabilmektedir ve merkezler arasında kullanılan metodlar arasında yeterli standardizasyon bulunmamaktadır. Ayrıca görüntü kalitesinin iyi olmadığı durumlarda değerlendirmede önemli sorunlara yol açabilir. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin değerlendirilmesinde yeni tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle miyokardiyal yapıların kantitatif olarak değerlendirildiği doku Doppler teknikleri (strain, strain hız) ve kalp yetmezliğinde arttığı düşünülen nörohormon ve değişik sitokinlerin plazma seviyelerinin belirlenmesi, yeniden biçimlenmenin yaygınlığını belirlemede önemli bilgiler verecektir.

### 2.7.3. Doku Doppler Ekokardiyografi, Strain ve Strain hızı

Doku Doppler görüntüleme (DDG) *pulsed* (PW) Doppler yönteminin modifiye edilmiş bir şeklidir. İlk kez Isıaz ve ark.<sup>122</sup> tarafından PW Doppler tekniği kullanılarak, miyokardiyal velositelerin değerlendirilmesi amacıyla ortaya çıkarılan doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme yöntemi, son yıllardaki teknolojiye paralel olarak aşamalar kaydetmiştir. Bu yöntemde, düşük hızlı ve yüksek amplitüdü

miyokardiyal hızlar görüntülenerek, yüksek hız ve düşük frekanslarda hareket eden kan akımı filtre edilmektedir<sup>123</sup>.

Doku Doppler inceleme, PW doku Doppler ve renkli doku Doppler görüntüleme olarak iki bölümde değerlendirilir. Renkli DDG'de, miyokard duvar hareketinin transdüserine göre yer değiştirmesi baz alınarak, renkle kodlanmaktadır. Transdüserden uzaklaşan hareket mavi (negatif velositeler), yaklaşan hareket ise kırmızı (pozitif velositeler) olarak kodlanmaktadır. Renkli görüntüler önce kaydedilir, sonra analiz edilirler. Spektral Doppler'den farklı olarak, endokardiyal ve epikardiyal tabakalar ayrı ayrı değerlendirilebilir. Pik ve ortalama velositeler, zaman-velosite integrali, bölgesel zaman intervalleri, her bir segment, her bir miyokardiyal tabaka ve kardiyak siklusun her fazı ayrı ayrı kaydedilebilir.

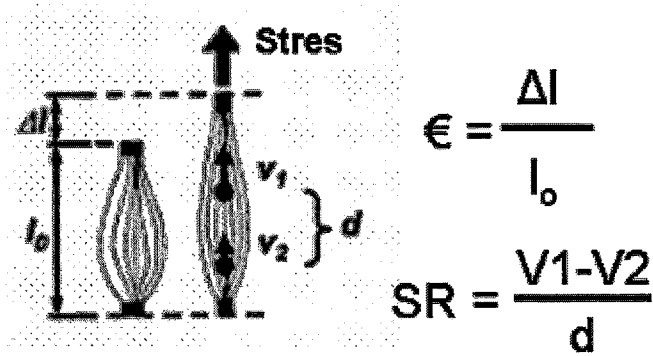
Spektral PW DDG ise, velositelerin ve intervallerin *real-time* olarak hesaplanmasına olanak sağlar ve temporal rezolüsyonu da oldukça iyidir. Fakat, örnek volümü sabit kalıp miyokard duvarı hareket ettiğinden, uzaysal rezolüsyonu zayıftır ve bu yöntemle miyokard tabakaları ayrı ayrı değerlendirilemez. PW DDG ile kardiyak siklus boyunca sistolik Sm, erken diyastolik Em ve geç diyastolik Am dalgaları görüntülenir. Bu dalgaların pik hızları ve oluşum zamanlamaları normal kalpte segmenter ve seviyeler arasında farklılık gösterir<sup>124</sup>. Bilindiği gibi kalp döngüsü boyunca apeks göreceli olarak sabit olup kalbin bazali (mitral anülüs) aksiyal planda uzun eksen boyunca hafif rotasyonla birlikte apikale doğru hareket eder. Bu nedenle sistolik ve diyastolik miyokard hızları bazal ve lateral segmentlerde en yüksektir. Doku Doppler yöntemi ile ölçülen mitral anüler hareket uzun aks boyunca miyokardiyal kısalmanın derecesini gösterir. Mitral anüler hareketin ölçümü eko kalitesinden bağımsızdır. Ayrıca bu yöntem bölgesel diyastolik fonksiyonlar hakkında da bilgiler sunmaktadır.

Apikal pencereden kalbin uzun aks fonksiyonları değerlendirilir. Feigenbaum<sup>125</sup> 1967 yılında, M mod ekokardiyografik yöntemi kullanarak, mitral anüler hareketin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bir göstergesi olabileceğini belirtmiştir. Mitral anülüs veya sol ventrikülün bazalinden ölçülen velositeler, kalbin uzun eksenindeki hareketini göstermektedir. Mitral anüler sistolik velosite global ventrikül fonksiyonlarının bir

göstergesi olarak kullanılabilir<sup>126,127</sup>. Yapılan çalışmalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile pik sistolik mitral anüler velosite arasında önemli pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir<sup>128</sup>. Hastalar ejeksiyon fraksiyon (EF) değerlerine göre iki gruba ayrıldığında ( $\geq 0.50$  ve  $< 0.50$ ), mitral anüler sistolik velosite kesim noktası  $\geq 7.5$  cm/s alındığında, korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonunu, %79 duyarlılıkla ve %88 seçicilikle göstermiştir<sup>129</sup>. Fakat mitral anüler sistolik velosite ölçümü ciddi mitral anüler kalsifikasyonu veya protez kapağı bulunanlarda kullanılamaz. Wang ve ark<sup>130</sup>. yaptığı bir çalışmada, mitral anüler velositenin kardiyak ölümleri predikte etmede önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Miyokardiyal strain, etkiyen kuvvete bağlı olarak miyokardiyal uzunlukta meydana gelen değişimin yüzdesidir. Strain  $\epsilon$  işareti ile gösterilir ve formülü aşağıda belirtilmiştir:

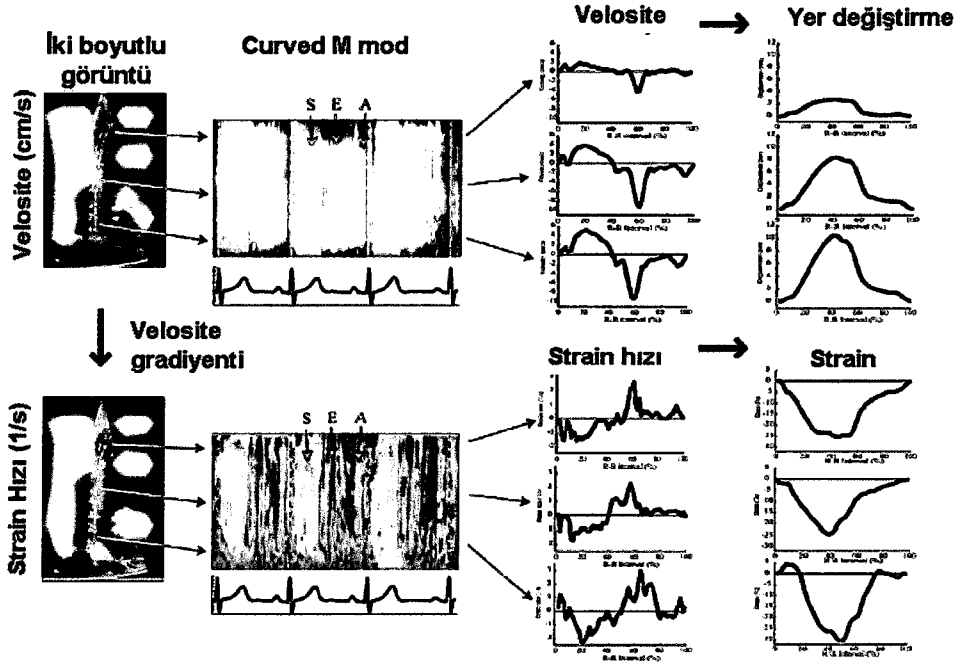
$\epsilon = L-L_0/L_0$ 'dır. L: şekil değişikliği olduktan sonraki uzunluk,  $L_0$ : deformasyon olmadan önceki orjinal uzunluk. Yüzde olarak hesaplanır. Strain hızı: miyokardiyal uzunlukta meydana gelen değişikliğin hızı olarak tanımlanır ve birimi de  $s^{-1}$ 'dir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Strain ve strain hızı hesaplaması,  $\epsilon$ : strain, SR: strain hızı.



Miyokardiyal strain ve strain hız analizleri, iki boyutlu renkli doku Doppler ekokardiyografi ile kaydedilen görüntülerden yapılmaktadır. Bilgisayar yazılımındaki algoritmalar, miyokard içerisinde 5-11 mm örnek volüm aralığındaki komşu dokuların hızlarının uzaysal düzlemdeki farklarını hesaplamaktadır<sup>131</sup>. Kısaca, strain hızı renkli doku Doppler ile iki nokta arasındaki hız gradiyentinin aradaki mesafeye bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Pik sistolik strain hızı, sistoldeki maksimal deformasyon hızını göstermektedir. Strain ise zaman içerisinde meydana gelen, dokudaki deformasyonu göstermektedir. Sistolik strain, diyastol-sonu (referans noktası) ile sistol-sonu arasındaki deformasyonu göstermektedir. Bölgesel ekspansiyon olduğunda (miyokardiyal gevşeme), sistolik strain pozitifdir ve mavi renkle kodlanır. Bu olay, parasternal aksta incelve, apikal görüntülerde ise uzama olarak isimlendirilir. Negatif sistolik strain sarı-kırmızı renkte kodlanır ve bölgesel kompresyonu (miyokardiyal kasılma) göstermektedir. Bu parasternal aksta kalınlaşma, apikal pencerede ise kısılma olarak adlandırılır (Şekil 2.10). İnfarkte miyokard dokusu kasılmadığı için minimal sistolik strain ve strain hızı gösterir veya hiç göstermez ve yeşil renkli olarak kodlanır.



Şekil 2.10. Sol ventrikül apikal 4 boşluktan elde edilmiş, miyokardiyal velosite, strain ve strain hızı görüntüleri.

Doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirilebilir. Kalp kontraksiyonu kompleks miyokardiyal fiber oryantasyonu nedeni ile 3 bölümde incelenebilir: longitudinal (apikal uzun aks), radyal (horizontal planda) ve rotasyonel. Bilindiği gibi kalp siklusu boyunca apeks göreceli olarak sabit olup, aksiyal planda uzun eksen boyunca hafif rotasyonla birlikte apikale doğru hareket eder.

Doku Doppler ekokardiyografi, strain ve strain hızı, yüksek *frame* hızı ve rezolüsyonu, ve dijital kayıtların sonradan analiz edilebilmeleri gibi avantajları ile, bölgesel ventrikül duvar hareketlerini objektif olarak kantifiye edebilir. Bölgesel miyokardiyal kasılmayı değerlendirirken, miyokardiyal velosite ölçümlerinin sınırlılıkları bulunmaktadır: (1) apeksin sınırlı hareketinden dolayı, apikal segmentler değerlendirilemez; (2) pik velosite ölçümü incelenen bölge ve transdüser arasındaki

açıya bağlıdır, apikal bölgede açı fazla olacağından yanıltıcı sonuçlar verebilir; (3) genel kalp hareketi, kardiyak rotasyon ve yan dokuların kontraksiyonu ölçülen velosite değerlerini etkilemektedir. Fakat strain ve strain hız ölçümlerinde bu problemlere minimal rastlanılmaktadır. Her ikisi de genel kalp hareketinden etkilenmezler<sup>132</sup>.

Kalbin uzun akstaki kasılması çoğunlukla subendokardiyal lifler aracılığıyla olmaktadır<sup>133</sup>. Bu subendokardiyal lifler iskemiye oldukça duyarlıdır<sup>134</sup>. Akut iskemi sırasında, miyokardiyal pik sistolik velosite ve strain hızı belirgin oranda düşmektedir ve ejeksiyon bittikten sonra da pasif hareket izlenmektedir (postsistolik kısalma)<sup>135</sup>. Postsistolik kısalma iskeminin duyarlı bir belirteçidir ve izovolemik relaksasyon devresinde yüksek hızı ile strainden kolayca ayrılır<sup>136</sup>.

Miyokardiyal strain ve strain hız ölçümü akut, kronik iskemi ve miyokard infarktüs ayırımı yapabilmektedir<sup>137</sup>. İnfarkte miyokard, belirgin olarak azalmış sistolik, diyastolik velositeler ve deformasyon oranları, sistolik strain ve strain hızında bazalden apikale doğru olan homojenitenin bozulması ile karakterizedir<sup>138</sup>. Görsel değerlendirmede normal duvar hareketi gibi izlense de, iskemik segmentlerde azalmış sistolik longitudinal velositeler kaydedilebilir<sup>139</sup>. Literatürde AMI sonrası yeniden biçimlenme ile ilgili strain ve strain hız parametrelerinin kullanıldığı çalışma bulunmamaktadır.

## 2.8. Sol Ventrikül Yeniden Biçimlenmesinin Önlenmesi

Yapılan klinik çalışmaların çoğu, ventrikül yeniden biçimlenmesinin önenebileceğini, geriletilebileceğini göstermiştir. İnfarktın erken dönemlerinde damar açıklığının sağlanması, infarkt alanını küçülterek, yeniden biçimlenmenin güçlü bir uyarıcısını ortadan kaldırmaktadır. Fibrinoliz infarkt boyutunu, transmuralitesini ve infarkt yayılımını sınırlamaktadır. Fakat önemli olan infarktüs tamamlandıktan sonra yeniden biçimlenme olana kadar uzanan sürecin önlenmesidir. Genel olarak farmakolojik ajanlarla yapılan çalışmalar bu hipotezi hedef almıştır. Başta ACE inhibitörleri olmak üzere bir çok ilaç bu amaçla kullanılmıştır (Tablo 2.6)<sup>4</sup>.

**Tablo 2.6.** Tedavinin sol ventrikül yeniden biçimlenmesi, morbidite ve mortalite üzerine etkisi

Sınıf/Tip	İlaç	Çalışma popülasyonu	Mortalite üzerine etkisi	Yeniden şekillenme üzerine etkisi
Kardiyak glikozitler	Digoksin	KY	=	Düzelmiş EF
Vazodilatörler	Hidralazin/nitrat	KY	+	Düzelmiş EF
	Prazosin	KY	=	=
Ca <sup>2+</sup> kanal blokerleri	Diltiazem	KY	-	?
	Felodipin	KY	=	Düzelmiş EF
İnotropik ajanlar	Milrinon	KY	-	?
ACE inhibitörleri	Kaptopril	Post MI	+	Düzelmiş EF
	Enapril	Post MI	-	?
		KY	+	Düzelmiş EF
	Ramipril	Post MI+KY	+	?
	Trandolapril	Post MI	+	=
	Lisinopril	Post MI	+	=
	Bisoprolol	KY	+	Düzelmiş EF
	Karvedilol	KY	+	Düzelmiş EF
		Post MI	+	Düzelmiş EF
Beta blokerler	Metoprolol	KY	+	Düzelmiş EF
	Propranolol	Post MI	+	Düzelmiş EF
	Timolol	Post MI	+	Düzelmiş EF

+, pozitif yarar; -, negatif sonuç; =, etki yok; ?, etki bilinmiyor; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; KY: Kalp yetmezliği; MI: Miyokard infarktüsü.

### 2.8.1. İnfarkttan Sorumlu Arter Açıklığı

Ventriküler yeniden biçimlenmenin en önemli belirleyicilerinden bir tanesi infarkt boyutu olsa da, infarkttan sorumlu arter açıklığının geç dönemde bile sağlanması, yaşam süresi üzerine olumlu etkilere sahiptir<sup>14</sup>. Bununla birlikte, Trombolitik uygulanmayan hasta grubunda yapılan bir çalışmada, infarkt ilişkili arter perfüzyon derecesinin, 1. aydaki sol ventrikül volüm değişikliğini öngörmede, infarkt boyutundan daha önemli bir prediktör olduğu belirtilmiştir<sup>140</sup>. Reperfüzyon, tehlike altındaki endokardı ve infarkt olan ve olmayan bölgeler arasındaki sersemleşmiş (*stunning*) miyokard fonksiyonlarını korumaktadır. Bununla birlikte, infarktın boyutu, lokalizasyonu, ve kollateral akımın varlığı da geç dönemde meydana gelen ventriküler yeniden biçimlemeyi etkilemektedir<sup>141</sup>. İnfarkt yayılımı daha çok sol ön inen arter tıkanıklıklarında izlenmektedir.

Miyokardiyal reperfüzyonun çoğu çalışmada, infarkt alanını sınırladığı ve geç dönemde bölgesel ve global ventriküler fonksiyonlarda iyileşmeye sebep olduğu gösterilmiştir<sup>142,143</sup>. White ve ark<sup>144</sup>. primer stent uygulamasının anjiyoplastiye oranla, akut olmayan koroner oklüzyonlarda restenozu ve tekrar revaskülarizasyon ihtiyacını azalttığını ortaya koymuşlardır. Primer anjiyoplastinin sol ventriküler yeniden biçimlenmesinin üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışmada, başarılı anjiyoplasti uygulanan hastalarda, infarkttan sorumlu arter açıklığının sağlanmasına rağmen, ventriküler yeniden biçimlenmenin gelişebildiği gösterilmiştir<sup>145</sup>. Buna karşın Zellweger ve ark<sup>146</sup>. başarılı perkütan koroner girişim uygulanan grupta, 6 ay sonunda, diyastol ve sistol sonu volümlerde belirgin azalma kaydetmişlerdir.

### 2.8.2. Nitrogliserin

İntravenöz nitrogliserin infarkt alanını, yayılımını ve infarkt ilişkili komplikasyonları sınırlamaktadır<sup>147</sup>. Transdermal nitrogliserinin AMI sonrası sol ventrikül yeniden biçimlenmesi üzerine olumlu etkilerini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır<sup>148</sup>. Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyon tedavisinin, kalp

yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir ve bu etki nitratların yeniden biçimlenme üzerine olan olumlu etkilerine bağlanmıştır<sup>149</sup>. Bu pozitif sonuçlara rağmen, GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico*)<sup>150</sup> ve ISIS 4 (*Fourth International Study of Infarct Survival*)<sup>151</sup> alışmalarında nitrat tedavisinin, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda mortalite üzerine belirgin faydası saptanamamıştır.

### 2.8.3. ACE İnhibisyonu

Koroner arterleri bağlanmış hayvan modellerinde ACE inhibitörü verildiğinde, ventrikülün daha az genişlediği görülmüştür<sup>152</sup>. İlaç uygulanan grupta kardiyak debi korunurken, ventrikül nispeten daha küçük kalmıştır. Dolum basıncı değişikliklerine rağmen sol ventrikül volümünün küçük kalması gerçek anlamda yapısal değişikliklerin (ventriküler yeniden biçimlenme) önlendiğini göstermektedir. Sonuç olarak, ventriküler yapısal değişikliklerin ve duvar gerilmesinin az olması, volümün küçük kalmasına ve sol ventrikül dolum basıncının düşmesine (atım hacmi değişmediğinden) neden olmaktadır<sup>153</sup>. Önemli olarak ACE inhibitörleri miyokard dokusu üzerine direkt etki gösterebilirler, örneğin anjiyotensin II ve diğer büyüme faktörleri ile uyarılmış uygunsuz büyüme ve hipertrofiyi de engelledikleri gösterilmiştir<sup>72</sup>.

Anjiyotensin II tip-1 reseptör blokleri olan losartanın da hayvan deneylerinde infarkt olmayan bölgelerde hipertrofiyi ve interstisyel fibröz gelişimini önlediği gösterilmiştir<sup>154</sup>.

#### 2.8.3.1. ACE İnhibitörleri ile Diğer Vazodilatörler İlaçların Karşılaştırılması

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile kronik tedavi sonucu ön yük (*preload*) ve ardyük (*afterload*), yani ortalama dolaşım dolum basıncı düşmektedir. ACE inhibitörleri ile hidralazinin karşılaştırıldığı hayvan çalışmasında, ACE inhibitörü verilenlerde venöz kompliyansın artması sonucu, kan volümü azalmıştır<sup>155</sup>.

Bu etki kan basıncını düşürecek dozda vazodilatör alanlarda saptanamamıştır. Bu çalışmada ACE inhibitörleri, ventriküler genişlemeyi hidralazinden daha fazla azaltmıştır. Hidralazin sadece arteriyal dilatör olup, ACE inhibitörleri ise venöz kapasiteyi de artırırken, bunun yanında nörohümorale cevabın ventrikül disfonksiyonu üzerine olan olumsuz etkilerini de önlemektedir. Ayrıca ACE inhibitörlerinin böbrekler üzerindeki etkileri ile, sodyum atılımı artmakta, buna bağlı olarak öndüyük ve duvar gerilimi azalmaktadır.

Ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada, sol ventrikül disfonksiyonu saptanan Q dalgalı miyokard infarktüsünden sonra ilk haftada ACE inhibitörü kullanılanlarda, 1 yıl sonunda ejeksiyon fraksiyonunun arttığı saptanmıştır<sup>156</sup>. Furosemid ve plasebo kullanan hastalarda ise ventrikülün genişlemesi progressif olarak devam etmiştir.

### 2.8.3.2. Çok Merkezli Çalışmalarda ACE İnhibitörleri

AMI sonrası çeşitli protokollerle yapılan çok merkezli çalışmaların sonuçları oldukça çarpıcıdır. Bugün infarktüsün her evresinde tedavi ve korunmada ACE inhibitörlerinin tartışmasız katkısı çeşitli ulusal kılavuzlarda da bu sayede yerini almıştır.

"ACE Collaborative Group", AMI tedavisinde ACE inhibitörleri için ortak bir görüş oluşturmak amacı ile, birlikte yoğun antitrombotik ve trombolitik ajan kullanılmış olan 4 büyük çalışmanın verilerini incelemiştir<sup>157</sup>. Bu çalışmada CONSENSUS-II, GISSI-3, ISIS-4 ve CCS-1 çalışmalarına katılan ve AMI'nin ilk 0-36 saatinde ACE inhibitörü başlanan toplam 98 496 hastanın bulguları analiz edilmiştir. Otuz günlük mortalite ACE inhibitörü alan grupta %7.1 iken kontrol grubunda %7.6 bulunmuştur ( $p<0.004$ ). Bu sonucun anlamı tedavi verilen her 1000'dan 5'inde ölümün önlenmesi demektir. Yararın büyük bir bölümü ilk haftada olmuş, 30 günde %40 olan yararın (ölüm riskinde % rölaf azalma) %45'i 0-1 günde, %15'i ise 2-7 günde görülmüştür. Yüksek ölüm riski olan hastalarda (anterior infarktüs, Killip

sınıf > 1, gelişte kalp hızı > 100/dk) mutlak yarar daha fazla saptanmıştır. Ön duvar infarktlı 1000 hastada 11 yaşam kurtarılmıştır, bu toplam kurtarılan hastaların %85'ini oluşturmaktadır. ACE inhibitörleri ayrıca ölümcül olmayan kalp yetmezliği riskini de azaltmıştır (%14.6'ya %15.2, p=0.01, 1000 hastada 6 hastanın kalp yetmezliğine girmesi önlenmiştir). Bu metaanalizde hastaların %62'sine trombolitik, %88'ine ise antitrombotik ajan (çoğunlukla aspirin) kullanılmış olup ACE ile sağlanan yarar bu tedavi stratejilerinden bağımsız olarak bulunmuştur. Yazarlar yukarıdaki klinik sonuçların ışığında aşağıdaki görüşleri ileri sürmüşlerdir:

1- ACE inhibitörleri AMI'nin akut dönemimde diğer rutin tedaviye ilave olarak (aspirin, trombolitikler ve beta blokerler) hemen başlanmalıdır. Kardiyojenik şok ve sistolik kan basıncının 100 mmHg'nin altında olması erken tedavi için önemli iki kontraendikasyondur.

2- Fayda ilk günlerde en fazladır. İnfarkt ekspansiyonunu önlemek, nörohümorale aktivasyonu azaltmak ve kollateral dolaşımı uyarmak olası nedenler olabilir<sup>158</sup>. ISIS-4 ve GISSI-3'te ilk gündeki mortalite anlamlı olarak ACE inhibitörü kullanılanlarda daha düşük çıkmıştır<sup>159</sup>. GISSI-3'te kurtarılan 76 hastanın 64'ü, ISIS-4'te ise kurtarılan 143 hastanın %31'i ilk günde, %58'i ilk haftada olmuştur. Bu iki çalışmada ilk günlerdeki mortalitenin anlamlı olarak azalmasının nedeni olarak infarkt ekspansiyonunun ve bunun sonucunda ventriküler rüptürün önlenmesi gösterilmiştir.

3- Yüksek riskli hastalarda yarar maksimum olup, 75 yaşın üzerinde sürviye katkısı yoktur.

4- AMI'nin erken dönemlerinde başlanan ACE inhibitörleri ile çoğu ilk haftada sağlanan fayda, infarktan günler-haftalar sonra tedaviye alınan kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda sağlanan yararlarla tamamlayıcı bir eğilim göstermektedir. Bunun anlamı, AMI'de ACE inhibitörlerinin başlanması için kesin bir zaman aralığının olmadığıdır. Zamana bağımlı etkisi olan aspirin, beta bloker ve trombolitik ilaçlar öncelikle verilmeli ve sonraki saat-günlerde ACE inhibitörleri tedaviye eklenebilir.



İnfarktüsün ilk iki haftasında başlanan ACE inhibitörlerinin, hastane sonrası dönemdeki etkilerini araştıran bir başka metaanaliz ise 15 104 postinfarktüs hastasında yapılmıştır<sup>160</sup>. Metaanalize randomize, plasebo kontrollü, 6 haftadan daha fazla takibin yapıldığı ve ölüm nedeni saptanabilen, 15 çalışma dahil edilmiştir. Altı hafta ile 42 ay arasındaki zaman diliminde takip edilen hastalarda ACE inhibitörü verilenlerde mortalite %14.4, plasebo grubunda ise %16.8 (OR=0.83), kardiyovasküler ölüm sırası ile %12.5 ve %14.7 (OR=0.82), ani kardiyak ölüm ise %5.3 ve %6.6 (OR=0.80) bulunmuştur. Kardiyovasküler nedenler dışındaki ölüm oranları ise sırası ile %1.9 ve %2.1 (OR=0.87) olarak saptanmıştır. Sonuçta total mortalitedeki azalma, ACE inhibitörleri ile kardiyovasküler nedenli ve özellikle ani kardiyak ölümler önlenerek olmaktadır. Bu ilaçlar ani kardiyak ölüm riskini %20 azaltmıştır. Yazarlara göre bunun olası mekanizmaları şunlardır:

1- ACE inhibitörlerinin anlamlı sempatotolitik etkileri vardır<sup>161</sup>. Bilindiği üzere sempatik aktivite ventriküler taşiaritmi riskini artırmaktadır. ACE inhibitörü tedavisi dolaşımdaki norepinefrin, anjiyotensin II ve lokal norepinefrin (prostasiklin sentezini artırarak) düzeyini düşürmektedir<sup>162</sup>. ACE inhibitörlerinin hemodinamik durumu düzeltilmesi de (ön-ardükte düşme) sempatik aktiviteyi azaltmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar, baroreseptör duyarlılığını artırarak vagal tonüsü yükseltirken sempatik aktiviteyi baskılamaktadırlar<sup>163</sup>.

2- ACE inhibitörleri, diüretiklerin istenmeyen yan etkilerinden dolayı oluşan potasyum kaybını önlerler. Birçok hastada diüretiklerle birlikte ACE inhibitörlerinin kullanımının öldürücü aritmi riskini azalttığı gösterilmiştir<sup>164</sup>.

3- Yeniden biçimlenmenin sürecini önleyerek, ani kardiyak ölüm riski azaltılabilir. Yeniden biçimlenme kalbin miyositlerinin fonksiyon ve yapısının bozulması ile karakterize interstisyumda olan değişikliklerin tamamıdır. Bunların sonucu olarak ventrikülde dilatasyon, hipertrofi ve kontraktilitede azalma izlenir. Miyokardın fonksiyonlarının ve yapısının bozulması ise ventriküler aritmi oluşumunu kolaylaştırmaktadır. ACE inhibitörleri yeniden biçimlenmeyi ve dolayısı ile ventrikül dilatasyonunu azaltarak ventriküler aritmilerin oluşmasını önlemektedir. ACE

inhibitörlerinin elektrofizyoloji ile uyarılan ventriküler aritmi sıklığını azalttığı gösterilmiştir<sup>165</sup>.

4- ACE inhibitörleri ventriküler rüptürü önleyerek de ani kardiyak ölümün oluşmasını azaltmaktadır<sup>166</sup>.

İnfarktüstten sonra geç dönemde mortalitedeki azalma tüm ACE inhibitörü kullanılan çalışmalarda gösterilmiştir. SAVE (*The Survival and Ventricular Enlargement*) çalışması yararın mekanizmasını göstermesi açısından en önemli olanıdır<sup>108</sup>. AMI'den ortalama 11 gün sonra EF'si %45'in altında olan asemptomatik hastalara kaptopril verilmiştir. Kırk iki ay takip edilen hastalarda mortalite %20, ölümcül olmayan kardiyak olaylar %19, tekrarlayan infarktüs %25 daha az izlenmiştir. Kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılma (%22 daha az) ve holter monitörizasyonda ventriküler aritmi, kaptopril grubunda daha az saptanmıştır. Ayrıca kaptopril reinfarktüstten ölüm riskini de %32 azaltmıştır. Yine aynı şekilde AIRE<sup>167</sup> (*Acute Infarction Ramipril Evaluation*) ve TRACE<sup>168</sup> (*Trandolapril Cardiac Evaluation*) çalışmalarında da, infarktüsü takiben erken dönemde başlanan ACE inhibitör tedavisi ile mortalitede azalma tespit edilmiştir.

#### 2.8.4. Aldosteron İnhibisyonu

Aldosteron miyokardiyal fibrozis gelişmesine neden olmaktadır<sup>169</sup>. Aldosteronun oluşumunun engellenmesi veya etkilerinin reseptör düzeyinde bloke edilmesi, miyokardiyal fibrozisi geriletmektedir. ACE inhibitörlerinin bazı faydalarının sebebi aldosteron oluşumunun azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hedef dozlarda ACE inhibitörü kullanımına rağmen aldosteron oluştuğu bilinmektedir. Bu yüzden aldosteron reseptör blokerinin tedaviye eklenmesi, özellikle semptomatik, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük, post-miyokard infarktüslü hastalarda mortaliteyi azaltabilir<sup>170</sup>.

### 2.8.5. Beta Blokerler

Beta blokerlerle ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Beta blokerler nörepinefrinin kalp üzerine olan olumsuz etkilerini (kardiyomiyosit hipertrofisi, fetal gen ekspresyonu, tümör büyüme faktörlerinin ekspresyonu, fibrozis ve apoptozis) bloke ederek yeniden biçimlenmeyi inhibe etmektedirler<sup>171</sup>. Busindolol ile iskemik ve noniskemik kardiyomiyopatide sol ventrikül diyastol sonu volümünün belirgin miktarda azaldığı izlenmiştir<sup>172</sup>. Buna karşılık ejeksiyon fraksiyonu sadece noniskemik grupta artmıştır. Karvedilol, infarktüsün erken dönemlerinde başlandığında özellikle ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan hastalarda 3 aylık takiplerde sol ventrikül diyastolik ve sistolik hacimlerini azaltmıştır<sup>173</sup>. Diğer bir karvedilol çalışmasında da iskemik kardiyomiyopatili hastalarda 6 ve 12 aylık takiplerde sol ventrikül hacimleri anlamlı olarak azalırken, plasebo grubunda artmıştır<sup>174</sup>. Kronik kalp yetmezliğinde kullanılan beta blokerlerin mortalitedeki faydaları çoğunlukla, progresif kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölümlerdeki azalma ile sağlanmaktadır. Beta blokerler ACE inhibitörleri ile beraber kullanıldığında ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirmektedir.

### 2.8.6. Endotelin 1 Blokerleri

Endotelin miyokarda çeşitli hücreler tarafından üretilen potent bir vazokonstriktör maddedir. Farelerle yapılan bir çalışmada, endotelin A reseptör blokerlerinin, akut miyokard infarktüsü sonrası yeniden biçimlenmeyi önlediği ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir<sup>175</sup>.

Kalsiyum kanal blokörleri ve digoksin ile yapılan çalışmalarda ise infarktüs sonrası ventriküler yeniden biçimlenmenin önlenemediği görülmüştür.

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsünün erken evrelerinde, infarkt bölgesinin sistolik fonksiyonlarının bozulması (yapısal olarak incilmesi ve uzaması) ile başlayan süreç;

başlangıçta fizyolojik mekanizmaların devreye girmesi ile infarktüs dışındaki segmentlerin hiperfonksiyonu (hipertrofisi) ile kompanse edilmeye çalışılır. Ancak aylar ve yıllar sonra ventrikülün global olarak sistolik fonksiyonlarını kaybetmesi (global ventrikül dilatasyonu) ile süreç tamamlanır. Bu olaylar zinciri içerisinde sol ventrikülün yapısı, şekli ve fonksiyonları bozulmuştur. Ventriküler yeniden biçimlenme olarak isimlendirilen bu patoloji, özellikle AMI'nin orta ve geç dönem prognozunun en önemli ön belirleyicisidir. İnfarktüsün akut fazında uygulanacak reperfüzyon tedavileri ile infarkt arterinin açılması, bu süreci daha başından önlemiş olacaktır. ACE inhibitörleri ise sol ventrikül ekspansiyonundan dilatasyonuna kadar uzanan sürecin her evresinde (ilk 24 saatte, hastane döneminde, hastaneden taburcu olduktan sonraki aylar ve yıllarda) etkili ajandır.

Ventriküler yeniden biçimlenme tedavi için primer hedefdir. Girişimsel olmayan tanı yöntemleri, ventriküler yapı ve fonksiyonlarda değişikliklerle karakterize olan biyokimyasal ve hücrel mekanizmaları anlama açısından farklı perspektifler sunmaktadır. Ventriküler yapı ve fonksiyonları hakkında bilgi veren invaziv olmayan tanı metodları, yeni tedavi yöntemlerine de yön vermektedir. Özellikle akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, daha sonradan ventriküler yeniden biçimlenmenin gelişebileceği yüksek riskli hastaların ortaya konması, son derece önemlidir. Bununla birlikte doku tamiri, hipertrofi, fibrozis ve kapiller mikrodolaşım gibi hücrel ve moleküler faktörlerin kontrolü ile yeniden biçimlenmenin sınırlanmasını hedefleyen yeni tedavi yöntemleri, gelecekte geliştirilebilecektir.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Temmuz 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, ilk kez ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü tanısı alan, 38-87 yaşları arasında (ortalama  $59 \pm 12$ ), 55'i erkek toplam 71 hasta dahil edildi. Koroner anjiyografide koronerleri normal olarak değerlendiren, sistemik hastalığı bulunmayan 30 hasta da kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastaların anamnezi alındı, detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Koroner yoğun bakımda izlenen bütün hastaların boy, kilo ölçümleri alınıp kaydedildi. Bütün hastalar, yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, KAH aile öyküsü, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, alkol, serebrovasküler-periferel vasküler hastalıklar, diğer eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulandı ve kaydedildi.

##### 3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri:

İlk kez ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı alan ve ciddi hemodinamik bozukluğu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Miyokard infarktüsü tanısı için, göğüs ağrısı ile birlikte elektrokardiyografik değişiklikler ve pozitif kardiyak belirteçler kullanıldı. Elektrokardiyografik tanı için, en az ardışık iki prekordiyal derivasyonda 2 mm'nin üzerinde, veya ekstremitte derivasyonlarında 1 mm'nin üzerindeki ST segment yüksekliği baz alındı. Kan testlerinde ise kardiyak troponin t > 0,1 ng/ml, CK-MB > 5 ng/ml ise kardiyak belirteçler pozitif olarak kabul edildi.

##### 3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

Akut miyokard infarktüsü sonrası mekanik komplikasyon gelişen ve kardiyojenik şokta olan hastalar

Ciddi kapak hastalığı olanlar

Atriyal fibrilasyonu olanlar

Kalıcı kalp pili olan hastalar

Ekokardiyografik görüntü kalitesi kötü olan hastalar

ST elevasyonu dışında kalan akut koroner sendromlu hastalar

Primer perkütan koroner girişim yapılan hastalar

Fibrinolitik tedaviye yanıt vermeyen, *rescue* perkütan girişim uygulanan hastalar

Daha önceden koroner arter hastalığı öyküsü olanlar

Daha önceden kalp yetmezliği tanısı almış olan hastalar

Kronik akciğer hastalığı, hipertiroidisi, hipotiroidisi, akut enfeksiyonu, kronik karaciğer ve kollajen doku hastalığı olanlar

Hayatı tehdit eden kalp dışı hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaneye kabul sırasında tüm hastalardan alınan rutin kan tetkiki (tam kan sayımı, biyokimya, total lipid profili) ve plazma homosistein, CRP, lipoprotein (a), apolipoprotein A1, apolipoprotein B ölçümleri kaydedildi. Kardiyak enzimler (CK-MB ve troponin t) hastaneye kabulde, 4, 8, 12, 24, 48. saatlerde ve normale gelene kadar günlük ölçüldü ve kaydedildi. Hastaların başvuru esnasındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri de not alındı. Elektrokardiyografik değerlendirmeye göre hastalar, ön duvar miyokard infarktüsü ve inferior duvar miyokard infarktüsü geçiren hastalar şeklinde iki grupta kaydedildi.

Bütün hastalar semptom başlangıcından itibaren 12 saat içinde trombolitik ilaç (streptokinaz) aldılar. Koroner anjiyografi sonucuna göre revaskülarizasyon (PTCA veya CABG) uygulanan veya planlanan hastalar, 6 ay sonra yeniden biçimlenme açısından tekrar değerlendirildi. Anjiyografi sonucu tıbbi izlem olan 8 hasta değerlendirmeye alınmadı. Onbeş hasta ise başka nedenlerden dolayı kontrole gelemediler, fakat telefonla ulaşılan bu hastaların, AMI sonrası 6. aydaki klinik bilgileri kaydedildi. Kontrole gelmeyi kabul eden 48 hastadan detaylı hikaye alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Hastalara ekokardiyografi yapıldı ve TNF- $\alpha$  düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Modifiye Simpson metodu ile ölçülen sol ventriküler volümler ve vücut alanına göre

hesaplanan volüm indeksleri, yeniden biçimlenmenin tanımı için kullanıldı. Altıncı ayda yapılan ekokardiyografide, diyastol-sonu volüm indeksinde bazal ekokardiyografisine göre %20'den fazla artış olan hastalar yeniden biçimlenme grubuna dahil edildi<sup>176</sup>.

### 3.2. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi ve TNF- $\alpha$ Ölçümü

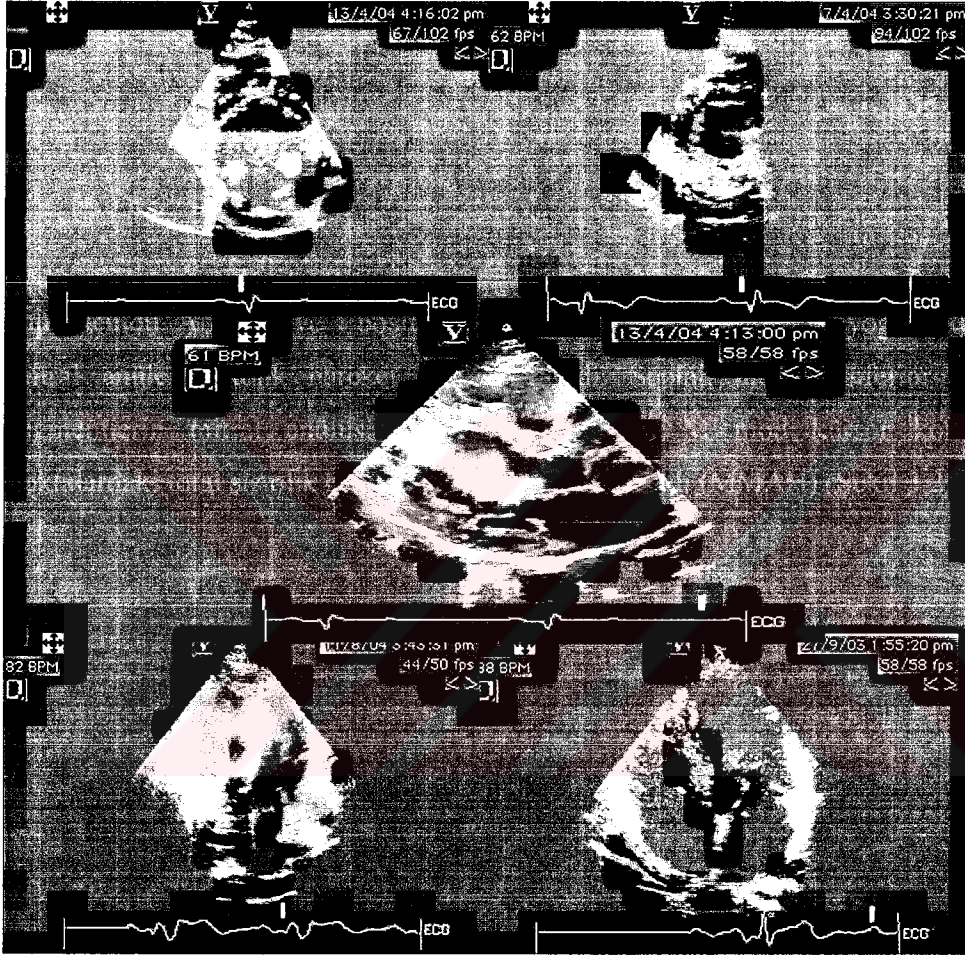
Hastalardan venostaz oluşturulmadan, turnikesiz yöntemle sıtrahlı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri en geç 30 dakika içinde, 1000 devir/dk'da en az 10 dk santrifüj edildi. Uygun şekilde ependorf tüplerine ayrıştırılan plazma örnekleri tetkik edilinceye kadar derin dondurucuda  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemiyle ticari olarak elde edilebilir bir kit ( *Quantikine Human TNF- $\alpha$  Immunoassay* kit, R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) kullanılarak ölçülmüştür<sup>177</sup>. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Ünitesi laboratuvarınca gerçekleştirilmiştir.

### 3.3. Ekokardiyografi

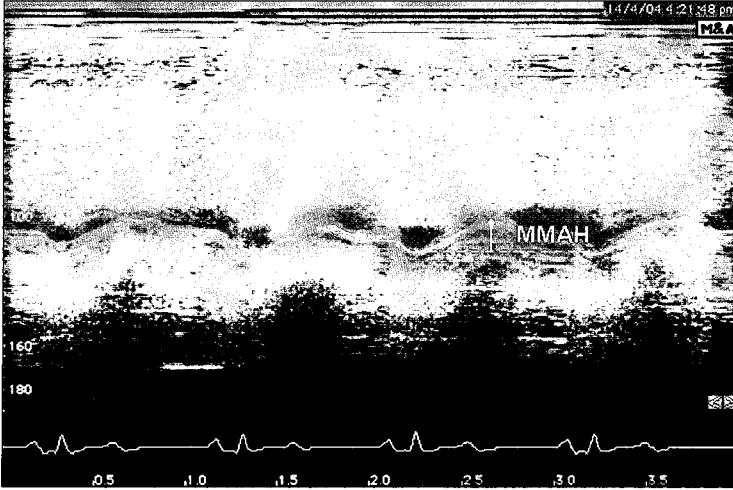
Hastalardan infarktüs sonrası 3. gün ve 6. ayda transtorasik ekokardiyografik kayıtlar alındı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda "*Vingmed System Five GE ultrasound, Horten, Norway*" ekokardiyografi cihazı 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks ve apikal 2, 4, boşluk görüntülerden yapıldı (Şekil 3.1). Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği kriterler baz alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW, CW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Parasternal uzun akstan, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı kaydedildi ve bu ölçümlerden yararlanılarak ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısılma hesaplandı. Yine parasternal uzun aksta aort kapak ve sol atriyum üzerinden geçen kesitten alınan M-mod kayıtlarından aort kapak ve kökünün boyutu, sol atriyum ön-arka

çapı ölçüldü. Apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerden, M-mod ekokardiyografi kullanılarak, mitral anüler sistolik hareket değerlendirildi. Septal, lateral, inferior ve anterior segmentlerin mitral anülüle birleştiği noktalara M mod kursor konularak, bu noktalardaki total sistolik hareket cm olarak kayıt edildi (MMAH) (Şekil 3.2).



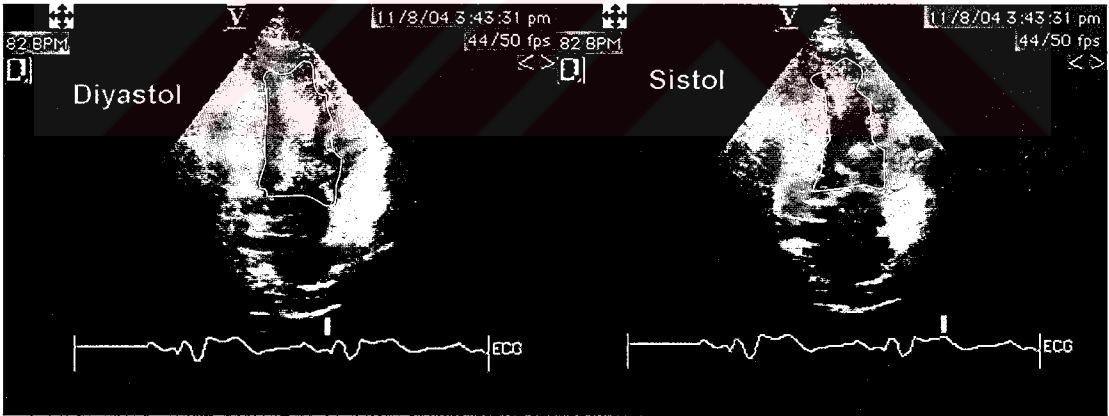
Şekil 3.1 İncelenen ekokardiyografik görüntüler





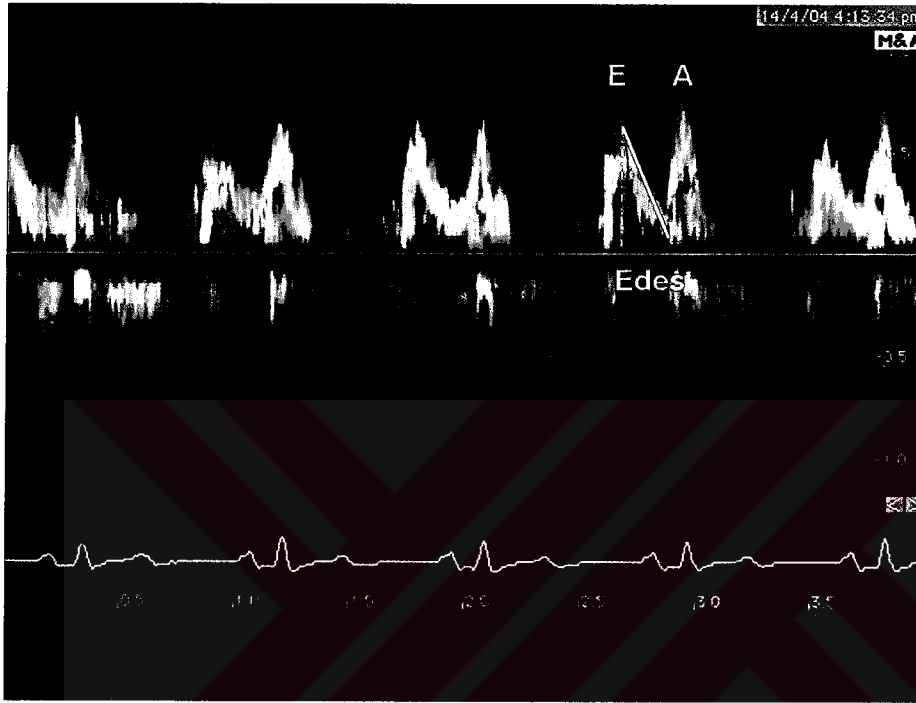
Şekil 3.2. M mod mitral anüler hareketin (MMAH) ölçümü (lateral duvar)

Apikal iki boşluk görüntülerden, diyastol-sonu ve sistol-sonu görüntülerde endokardiyal sınırlar çizilerek, modifiye Simpson metoduna göre, diyastol ve sistol sonu volümler ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı (Şekil 3.3)<sup>178</sup>.



Şekil 3.3 Modifiye Simpson metodu

"*Pulsed wave Doppler*" (PW) kullanılarak örnek volüm apikal 4 boşluk görüntüsünde mitral kapak uçlarına yerleştirilerek sol ventrikül giriş akım örneği kaydedildi. Buradan mitral erken (E) ve geç (A) diyastolik velositeleri ile bunların oranı (E/A) oranı ve E dalgasının deselerasyon zamanı (Edes) ölçüldü (Şekil 3.4)



**Şekil 3.4** Diyastolik mitral velositeler; E: erken diyastolik velosite;  
A: geç diyastolik velosite; Edes: E deselerasyon

. *Continuous wave Doppler* kullanılarak örnek volüm sol ventrikül giriş akımı ile aortik akımın aynı anda elde edilebileceği şekilde sol ventrikül çıkış yolu ile mitral kapağın arasına yerleştirilerek alınan görüntülerde, sistol-sonu sol ventrikül çıkış akımı sonundan (aort ejeksiyon kliği) ile mitral E dalgasının başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRT) olarak kaydedildi. PW Doppler ekokardiyografi örnek volümü, apikal 5 boşlukta aort kapağının sol ventriküle bakan bölümüne konarak,

aort ejeksiyon velositesi kaydedildi ve bu ölümden aort ejeksiyon zamanı hesaplandı. Miyokardiyal performans indeksinin (*Tei* indeksi) hesaplanması, izovolümik gevşeme ve kontraksiyon (ICT) zamanlarının toplamının, aort ejeksiyon zamanına bölünmesi ile yapıldı. ( *Tei* indeksi =  $IVRT + ICT / \text{aort ejeksiyon zamanı}$ ). Mitral giriş akımının sonundan başlangıcına kadar geçen süre “a” olarak kaydedildi. Bu zaman IVRT, ICT ve sol ventrikül (SV) ejeksiyon zamanını (b) kapsamaktadır. Bu nedenle a-b değeri IVRT + ICT olarak değerlendirildi. Sonuçta  $MPi = a/b$  formülünden hesaplandı.

Mitral renkli M mod akım yayılımı (mCP) ölçümü ise sol ventrikül apeksi ile mitral kapakların anülüsü arasından geçen hat boyunca örneklem alınarak ilk diyastolik elayzing hızının eğimi ölçülerek hesaplanmıştır<sup>179</sup> (Şekil 3.5).



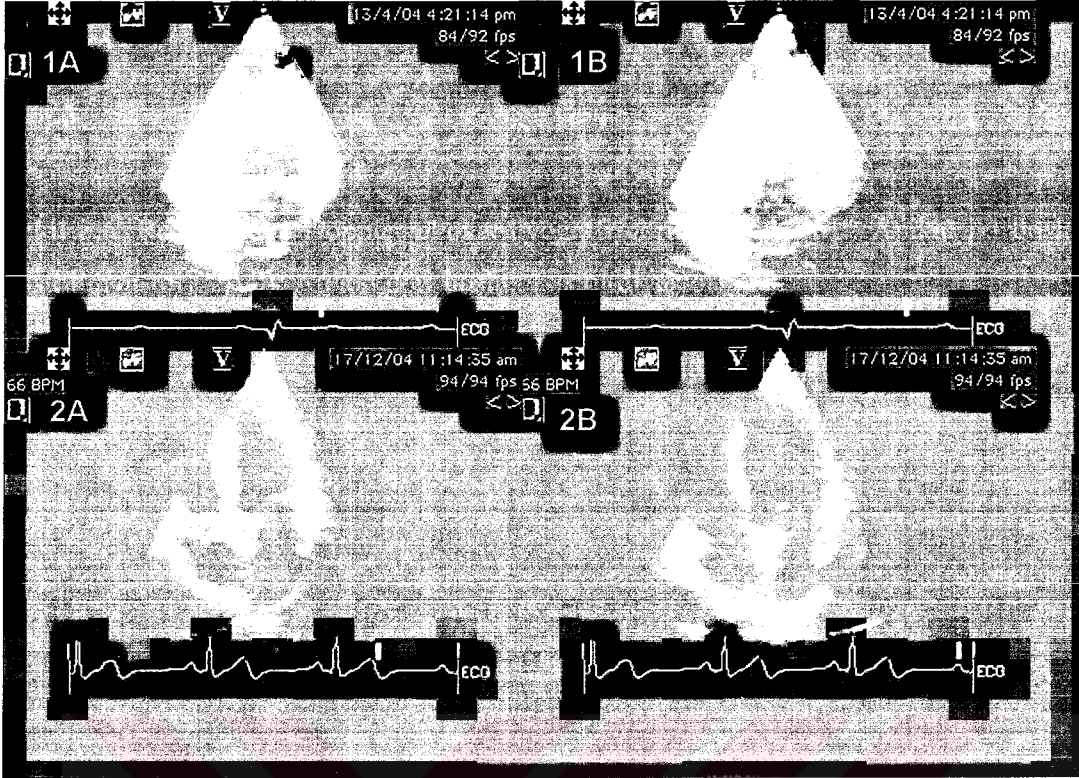
Şekil 3.5. Mitral renk yayılımının (mitral CP) ölçülmesi

Renkli Doppler ekokardiyografik yöntemle kapaklardaki yetmezlikler ve derecelendirilmesi yapıldı. Aort, mitral ve triküspit kaçak (hafiften şiddetliye) 1’den 4’ e kadar derecelendirildi<sup>180</sup>. Triküspit yetmezliği tespit edilen hastalarda, CW Doppler

akım kayıtlarından triküspid kaçak akım paterninin zirve noktası işaretlenerek kaçak akım sistolik pik basıncı elde edildi. Tespit edilen değere, inferiyor vena kavanın durumu ve hepatic venlerin kollabe olup olmamasına göre 5-15 mmHg eklenerek pulmoner arter sistolik basıncı elde edildi.

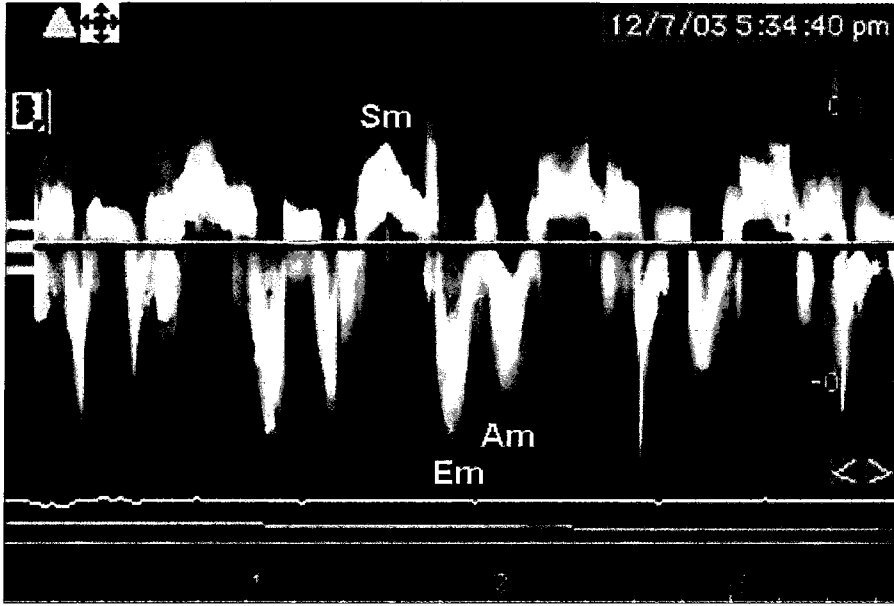
Parasternal uzun ve kısa, apikal 2 ve 4 boşluktan kaydedilen eko görüntüleri (en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde) kasılma bozukluğu açısından on altı segment modeline göre değerlendirildi<sup>178</sup>. İncelenen segmentler bazal, mid ve apikal olarak 3 gruba ayrıldı (bazal anterior, bazal anterior septum, bazal septum, bazal lateral, bazal posterior, bazal inferior, midanterior, midanteroseptum, midseptum, midlateral, midposterior, midinferior, apikal septum, apikal anterior, apikal lateral ve apikal inferior). Segmentler kasılmalarına göre skorlandırıldı; 1: normokinezi, 2: hipokinezi, 3: akinezi, 4: diskinezi, 5: anevrizma. Elde edilen verilerden miyokardiyal duvar hareket skor indeksi (DHSİ) hesaplandı (bütün segmentlerin skorları toplamı 16'ya bölündü).

PW ve renkli doku Doppler örnekleri, ekokardiyografi doku Doppler görüntüleme modunda iken, parasternal uzun-kısa ve apikal iki-dört boşluk görüntülerden, en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde kaydedildi (Şekil 3.6). PW doku Doppler ölçümleri [ekokardiyografi yapılırken (*real-time*) ], mitral kapağın septal yaprakçığının anülüse yapıştığı yerin hemen distalindeki septumdan (bazal septum), bazal lateral, bazal anterior ve bazal inferior segmentlerden yapıldı. Bu örneklerden pik sistolik (Sm), erken (Em) ve geç (Am) diyastolik velositeler ölçüldü. Ölçümler ardışık iki atımın ortalaması olarak alındı. Bazal segmentlerden alınan bu ölçümlerin pik sistolik miyokardiyal velositeleri (PSMV) analiz edildi. Bakılan 4 segmentin ortalama değeri de (PSMV ortalama) hesaplandı. Yine PW doku Doppler kullanarak, apikal 4 ve 2 boşluktan boşluktan, 10-mm genişlikte örnek volüm septal, lateral, inferior, anterior mitral anülüs konularak, pik sistolik (Sm), pik erken diyastolik (Em) ve pik geç diyastolik (Am) velositeler kaydedildi (Şekil 3.7)<sup>181</sup>. Bu şekilde yapılan ölçümlerle her segment ten elde edilen değerlerin ortalaması alınarak, ortalama mitral anüler sistolik velosite (MASV ortalama) kaydedildi.



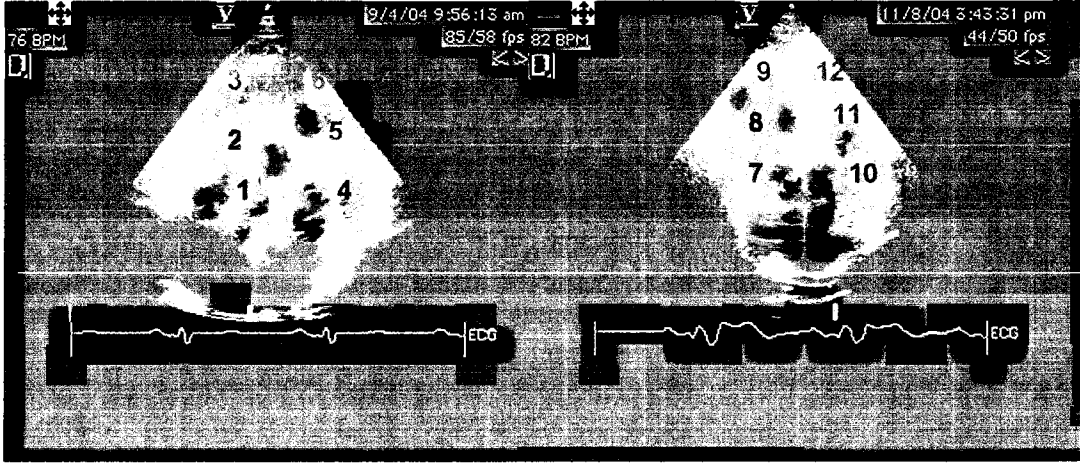
**Şekil 3.6.** Renkli doku Doppler ekokardiyografi görüntüleri; 1A-B: Apikal iki boşluk (sistol-diyastol); 2A-B: Apikal dört boşluk (sistol-diyastol)

Mitral Doppler akım ölçümlerinden elde edilen pik E değeri sırasıyla doku Doppler ekokardiyografiden elde edilen mitral anüler erken diyastolik velositeye ( $E_m$  veya  $E'$ ) bölünerek,  $E/E'$  oranı ve mitral PC'ye bölünecekte  $E/mCP$  oranları elde edildi.

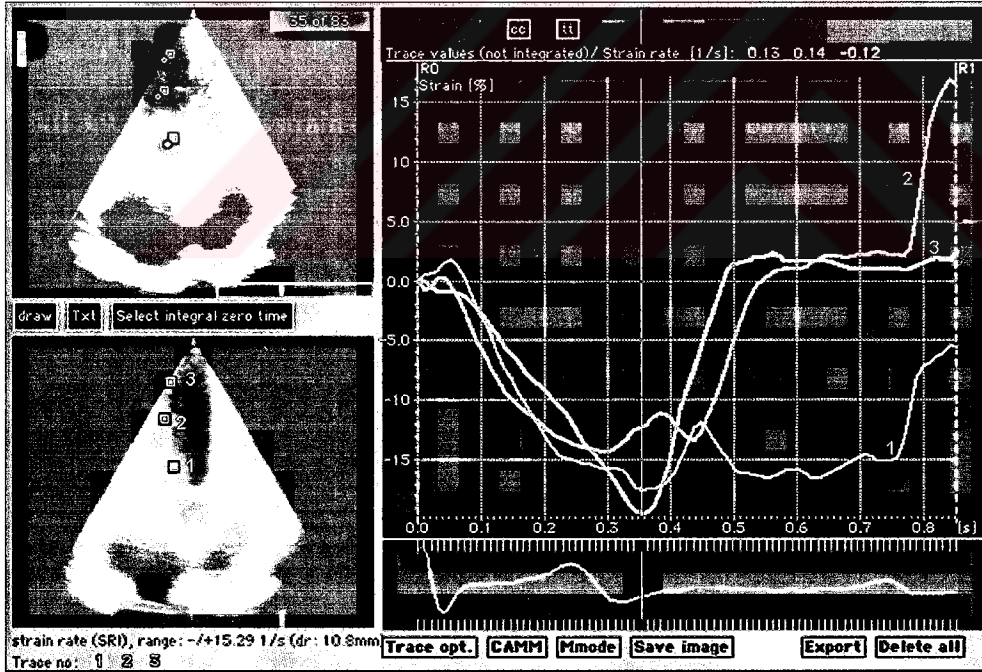


**Şekil 3.7.** Pik sistolik mitral anüler velosite ölçümü (lateral duvar)

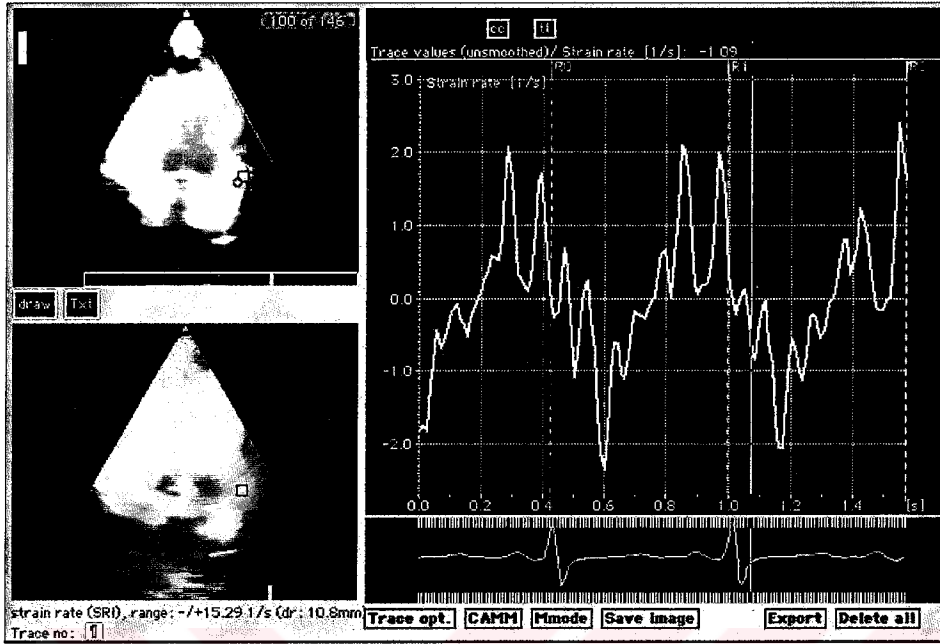
Apikal 2 ve 4 boşluktan, iki boyutlu renkli doku Doppler örnekleri, strain ve strain hızı ölçümleri için en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde kaydedildi. Kayıtlar, iki boyutlu *Grek-suale* görüntü 150/s *frame* hızında, 10,8 mm derinlikte iken yapıldı. Mümkün olduğunca kayıtların global kardiyak harekettten engellenmesi için, ekspriyumun sonunda alınmasına özen gösterildi. Ekokardiyografik ölçümler miyokardiyal uzun aksta yapıldı (apikal 2 ve 4 boşluktan). Örnek volümleri, septal, lateral, inferior ve anterior duvarlarda bazal, mid ve apikal segmentlere yerleştirdi (Şekil 3.8). Her segmentten longitudinal pik sistolik strain ve strain hız ölçümü yapıldı (Şekil 3.9 ve Şekil 3.10). Örnek volümleri, Doppler akımı ve longitudinal kısalma yönü arasındaki açıyı minimize etmek için miyokardın iç taraflarına yerleştirildi. Hesaplamalar bilgisayar yazılım programı *Echopac 6.3.6. GE* yardımıyla yapıldı. Her hasta için toplam 12 strain ve strain hızı hesaplandı. Ölçülen bu 12 segmentin hem strain (MPSSO) hem de strain hızı (MPSSHO) ortalamaları hesaplandı. Ayrıca strain incelemesinde, QRS başlangıcından pik sistolik straine kadar geçen süre de kaydedildi.



**Şekil 3.8.** Miyokardiyal pik sistolik strain ve strain hız ölçümlerinin yapıldığı segmentler (apikal 4-2 boşluk). 1: bazal septum; 2: midseptum; 3: apikal septum; 4: bazal lateral; 5: midlateral; 6: apikal lateral; 7: bazal inferior; 8: midinferior; 9: apikal inferior; 10: anterobazal; 11: midanterior; 12: apikal anterior



**Şekil 3.9.** Pik sistolik strain ölçümü (apikal 4 boşluk, septal-bazal(1)-mid(2)-apikal(3))



**Şekil 3.10.** Pik sistolik strain hız ölçümü (anterobazal)

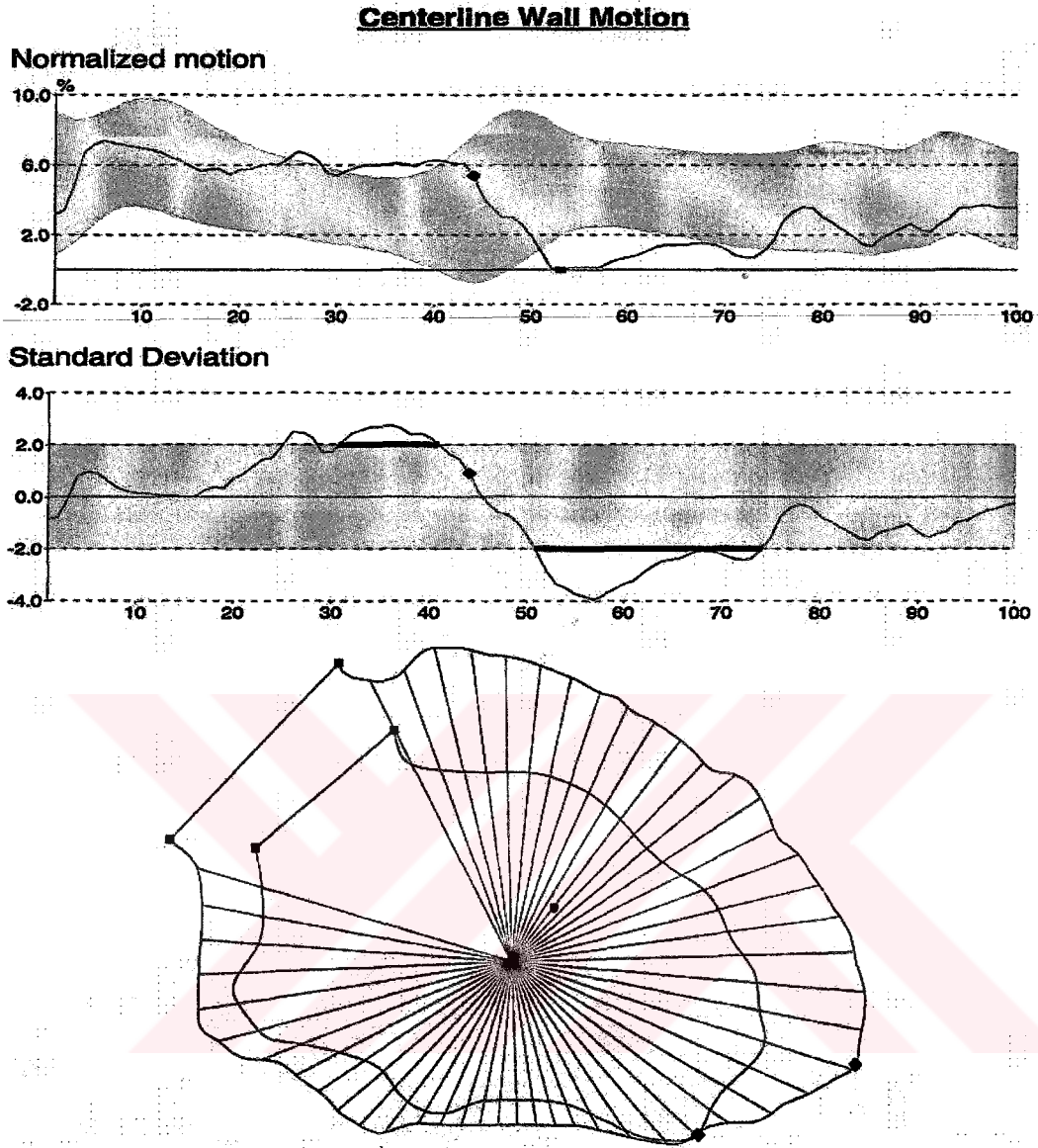
Bütün bu ekokardiyografik hesaplamalar, hem hasta kabulü sırasında, hem de 6 ay sonraki kontrol ekokardiyografilerinde yapılmıştır.

### 3.4. Koroner Anjiyografi ve Sol Ventrikülografi

Koroner anjiyografi ve çoğu hastada RAO (sağ anterior oblik) sol ventrikülografi ve nadir olarak biplan (LAO-sol anterior oblik-60° ve RAO 30°) sol ventrikülografi, ortalama  $3,7 \pm 0,72$  gün içerisinde yapıldı (Siemens, Coroscop, Germany). İnfarkt ilişkili koroner arter, elektrokardiyogramdaki lokalizasyon da göz önüne alınarak, > %50'nin üzerinde darlık, ve/veya trombüs saptanan damar olarak değerlendirildi. Sonuçlar, sol ön inen arter (LAD) ilişkili ve diğer damarlar (sirkumfleks, sağ koroner arter) şeklinde iki grupta olacak biçimde kaydedildi. Anjiyografi sonucuna göre, koroner anatomisi uygun olan hastalara aynı seansta perkütan koroner girişim yapılırken uygun olmayanlar ise cerrahi bypass operasyonu için sevk edildi.



Sol ventrikül anjiyolarının analizleri sonradan yapıldı. Ektopik atımlar ve ektopik atımları takip eden 2 atım analizden çıkarıldı. Sol ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu, alan-uzunluk metoduna göre hesaplandı<sup>182</sup>. Bölgesel fonksiyon *center-line* metodu ile ACOM PC Quantcor LVA ölçüm sistemi kullanılarak değerlendirildi<sup>183</sup>. Diyastol ve sistol-sonu endokardiyal sınırlar manuel olarak çizildi ve her iki endokardiyal sınırın orta noktasını birleştiren orta-çizgi hesaplandı (Şekil 3.11). Duvar hareketi, orta-çizgiye dik olarak konstrükte edilen 100 kord vasıtasıyla hesaplandı. Segmental kordal kısalma (%) daha önceden belirlenen 5 segmentte hesaplandı. RAO projeksiyonunda, anterobazal, anterolateral, apikal, posterobazal ve inferior segmentler analiz edildi. Her segmentte bölgesel miyokardiyal fonksiyon, normokinezi veya hipokinezi (segmental kordal kısalma  $\geq$  %20), ciddi hipokinezi ( $\geq 10 < 20\%$ ), akinezi ( $\geq 0 < 10\%$ ) ve diskinezi ( $< 0\%$ ) olarak değerlendirildi<sup>184</sup>. Bütün segmentlerdeki bulunan % değerleri toplanıp 5'e bölündüğünde bulunan ortalama değer kaydedildi.



**Şekil 3.11.** Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi, *centerline* metodu

Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (karar no: HEK 03/12-5, tarih: 13/03/2003).

### 3.5. İstatiksel Yöntem

Değişkenlerin dağılımlarının değerlendirilmesi *Shapiro-Wilk* testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük değer ve en büyük değer), nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. Kıyaslamalarda kullanılacak en uygun yöntem İstatistik Bölümünce belirlendi. İki ya da daha fazla grupta oranların karşılaştırılması ki kare testi ile yapıldı. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (*Independent-samples-t*-testi), sağlanmadığında ise *Mann-Whitney U* testi kullanılarak yapıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler parametrik test koşullarını (normal dağılım ve varyansların homojenliği varsayımını sağlayan veriler) sağlıyor ise *tek yönlü varyans analizi (One-Way Analysis of Variance (One Way ANOVA))* kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklı çıkan değerler çoklu karşılaştırma yöntemlerinden (*Multiple Comparison Procedures*) “*Tukey HSD*” (*Tukey’s Honestly Significant Difference*) testi ile yapıldı. Normal dağılmayan ya da varyansların homojen olmadığı veriler için *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı. Alt grupların ikişerli karşılaştırılması için *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalarda *Mann-Whitney U* testi sonuçları için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık 0.05’in altında olan p değerleri olarak kabul edildi. Çalışmada iki değişken arasında doğrusal ilişki, Pearson (veriler normal dağılım gösteriyor ise) ve Spearman (normal dağılmayan veriler için) korelasyon katsayısı ile incelendi. Yeniden biçimlenme kestirimi için logistik regresyon analizi yapıldı. Hasta olan (akut miyokard infarktüsü)/olmayan (kontrol) ve yeniden biçimlenmenin olduğu/olmadığı grupları en iyi ayırt edebilecek değişkenlerin ve bu değişkenlerin en iyi kesim noktalarının bulunmasında *ROC (Receiver Operating Characteristic)* eğrisi analizi kullanıldı. Veri analizi için *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 for Windows* kullanıldı.

## 4- BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazal Klinik, Demografik Özellikleri ve Biyokimyasal Parametreleri

Çalışmaya 38-87 yaşları arasında (ort.  $59 \pm 12$ ), ilk kez AMI tanısı alan, komplike olmamış, 55'i erkek (%77,5) toplam 71 hasta alındı. Yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 30 kişiden oluşan kontrol grubu (koroner arter hastalığı olmayan) oluşturuldu.

Akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü ile başvuran ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalara streptokinaz (1,5 milyon ünite-90 dakika) semptom başlangıcından itibaren ortalama  $4,5 \pm 1,3$  saat içerisinde uygulandı. Hastalar taburcu olduklarında (uzun dönem tedavi amacıyla), 71'i (%100) aspirin, 66'sı (%93) ACE inhibitörü, 61'i (%85,9) beta bloker ve 61'i de (%85,9) statin tedavisi almaktaydı.

Demografik özellikler ve koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından (sigara dışında), hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan belirgin farklılık saptanmadı. (tablo 4.1). Koroner arter hastalığı risk faktörü olarak, hastaların 28'inde (%39,4) hipertansiyon, 7'sinde (%9,9) diyabet, 31'inde (%43,7) hiperlipidemi bulunmaktaydı. Aile öyküsü 14 (%19,7) hastada pozitif iken, 18 hastanın vücut kitle indeksi  $> 27 \text{ kg/m}^2$  olarak izlendi.

**Tablo 4.1.** Bazal demografik ve klinik özellikler açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	AMI (n = 71)	Kontrol (n = 30)	P değeri
Yaş (yıl) (ort)	59 ± 12	56 ± 10	AD
Cins (erkek -%)	55 (%77,5)	23 (%76,7)	AD
Sigara (%)	41 (%57,7)	5 (%16,7)	P = 0,0001
Alkol (%)	5 (%7)	1 (%3,3)	AD
Diyabet (%)	7 (%9,9)	1 (%3,3)	AD
Hipertansiyon (%)	28 (%39,4)	7 (%23,3)	AD
Hiperlipidemi (%)	31 (%43,7)	13 (%43,3)	AD
Aile hikayesi (%)	14 (%19,7)	5 (%16,7)	AD
Obezite	18 (%25,4)	5 (%16,7)	AD

AD: Anlamlı değil; \*: ortalama ± standart sapma

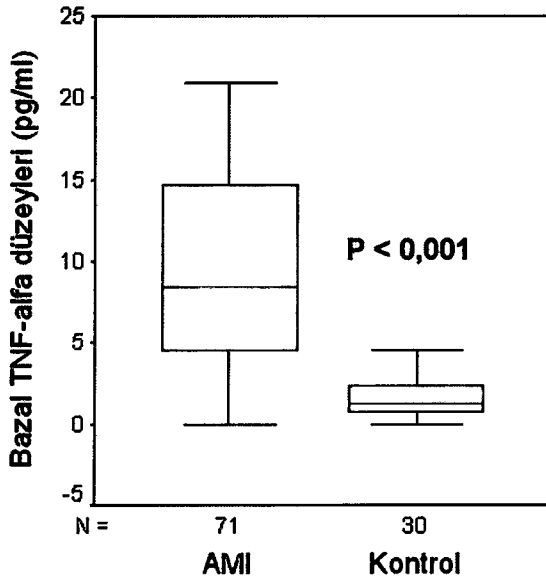
Lipid profili karşılaştırıldığında, plazma total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında iki grup arasında fark saptanamazken, HDL-kolesterol seviyesi AMI grubunda daha düşük saptandı (p = 0,019) (Tablo 4.2). Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda kontrol grubuna kıyasla, plazma apolipoprotein A1 düzeyleri daha düşük (102,48 ± 16,62 mg/dl vs 129,41 ± 18,72 mg/dl, P < 0,001), CRP değerleri daha yüksek [1,55 (0,15-14,40) mg/dl vs 0,45 (0,11-2,56) mg/dl, P < 0,001] izlenirken, serum apolipoprotein B ve homosistein düzeyleri açısından fark saptanmadı. Bazal plazma TNF-α düzeyleri hasta grubunda 9,58 (0-20,9) pg/ml iken kontrol grubunda 1,21 (0-5,8) pg/ml olarak izlendi (p < 0,001) (Şekil 4.1). Altıncı ayda bakılan

TNF- $\alpha$  seviyeleri de kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulundu [2,76 (0-10) vs 1,21 (0-5,8),  $p = 0,005$ ]. Yapılan ROC (*Receiver Operating Characteristic*) eğrisi analizinde, hasta olan ve olmayan grubu ayırt etmede bazal TNF- $\alpha$  kesim noktası 4,125 pg/ml alındığında sensitivite %77,5 ve spesifisite ise %93,3, pozitif prediktif değer PPD %96,5 ve negatif prediktif değer NPD ise %63,6 olarak bulundu (Şekil 4.2).

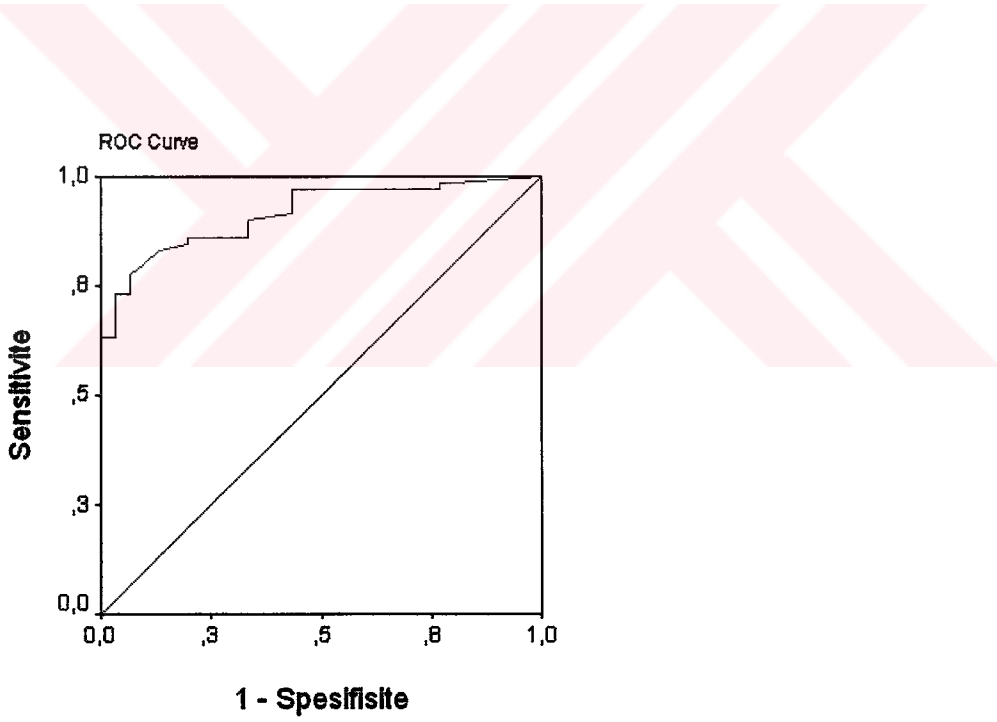
**Tablo 4.2.** Bazal biyokimyasal parametreler ve plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	AMI (n = 71)	Kontrol (n = 30)	P değeri
Total kolesterol (mg/dl) †	197,5 (107-347)	206,5 (121-278)	AD
LDL-K (mg/dl) †	130,0 (37-260)	131,0 (70-176)	AD
HDL-K (mg/dl) *	43,7 $\pm$ 11,02	49,4 $\pm$ 10,41	P = 0,019
Trigliserid (mg/dl) †	113,5 (21-312)	139 (40-370)	AD
Lipoprotein (a) (mg/dl) †	21,70 (1-133)	18,25(0,38-35,60)	AD
Apolipoprotein A1 (mg/dl) *	102,48 $\pm$ 16,62	129,41 $\pm$ 18,72	P < 0,001
Apolipoprotein B (mg/dl) †	110,50(59,2- 185,0)	112,25(79,8-143,2)	AD
CRP (mg/dl) †	1,55 (0,15-14,40)	0,45 (0,11-2,56)	P < 0,001
Homosistein (umol/ L) †	15,50 (7,35- 47,57)	14,65 (5,8- 21,3)	AD
Bazal Plazma TNF- $\alpha$ düzeyi (pg/ml) †	9,58 (0-20,9)	1,21 (0-5,8)	P < 0,001
6. ay plazma TNF- $\alpha$ düzeyi (pg/ml) †	2,76 (0-10)	1,21 (0-5,8)	P = 0,005

\*: ortalama  $\pm$  standart sapma ; † : ortanca (minimum- maksimum değerler)



Şekil 4.1. AMI ve hasta gruplarında bazal TNF- $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.2. Bazal TNF- $\alpha$  düzeyleri için ROC analizi (AMI ve kontrol grubunu ayırt etmek için yapılan analiz)

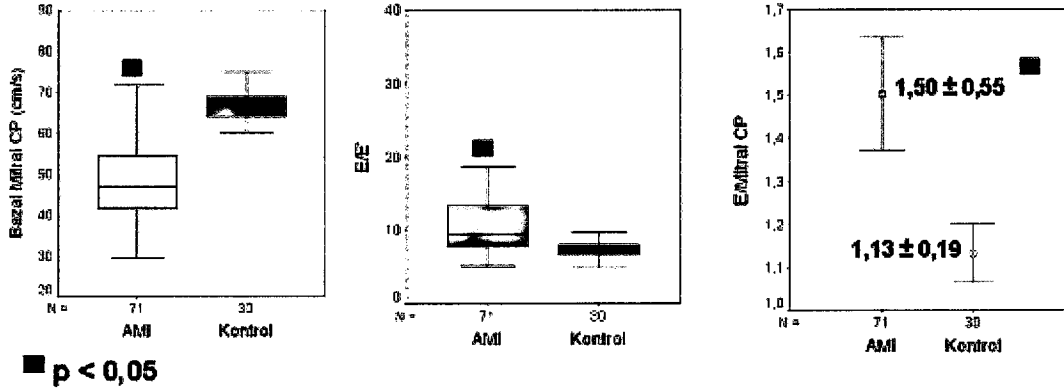
#### 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının İki Boyutlu ve Doku Doppler Ekokardiyografik Bulguları

İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi analiz sonuçları Tablo 4.3 ve 4.4'de verilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) beklenildiği gibi hasta grupta düşük olarak saptandı (%55 vs %70,50,  $p < 0,001$ ). Modifiye Simpson yöntemiyle alınan ölçümlerde, diyastol-sonu volüm ve diyastol-sonu volüm indeksi dışındaki parametrelerde iki grup arasında belirgin olarak fark izlendi (Tablo 4.3). Bu yöntemle bakılan EF'nu hasta grubunda ortalama %54,60 iken kontrol grubunda %69,80 olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ).

M mod ekokardiyografi yöntemi ile apikal 4 ve 2 boşluktan bakılan septal, lateral, inferior ve anterior duvarlardaki mitral anüler sistolik hareket, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda belirgin olarak daha düşük saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.3). Duvar hareket skor indeksi AMI geçiren hastalarda 1,56 (1,06-2,69) olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Ortalama M mod hareket ile duvar hareket skor indeksi arasında negatif güçlü bir korelasyon mevcuttu ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,001$ ). Ayrıca global kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla kullanılan miyokardiyal performans indeksi, diğer bir adıyla *Tei* indeksi hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek tespit edildi ( $0,705 \pm 0,224$  vs  $0,468 \pm 0,220$ ).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında erken diyastolik mitral akım hızı (E pik) dışında diğer mitral akım Doppler parametreleri (A pik, E/A, Edes) açısından fark izlenmezken, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda mitral CP (mitral renkli akım yayılım hızı) daha az ( $p < 0,001$ ), E/E' ve E/mitral CP oranları da daha yüksek olarak tespit edildi ( $p < 0,001$  ve  $p = 0,001$ ) (Şekil 4.3).





Şekil 4.3. Bazal mitral CP, E/E' ve E/mitral CP değerlerinin AMI ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile ölçülen ortalama sistolik mitral anüler velosite AMI grubunda daha düşük tespit edildi ( $5,52 \pm 1,78$  cm/s vs  $9,80 \pm 1,13$  cm/s,  $P < 0,001$ ) (Şekil 4.4). Yapılan ROC eğrisi analizinde, mitral anüler sistolik velositenin kesim noktası 8,41 cm/s alındığında, AMI grubu hastaları normalden ayırmada, sensitivite %97,2, spesifisite %93,3, PPD %97,2, NPD %93,3 olarak bulundu (Şekil 4.4). Ayrıca AMI grubunda, bakılan bütün bazal segmentlerde (septal, lateral, inferior ve anterior) ve bu segmentlerin ortalamasında, pik sistolik miyokardiyal velosite hızları azalmış olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu ve ortalama pik sistolik mitral anüler velosite arasında güçlü pozitif bir ilişki ortaya çıkarıldı ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ) (Şekil 4.5).

**Tablo 4.3.** Bazal iki boyutlu (2D) ekokardiyografik parametrelerinin, AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	AMI (n = 71)	Kontrol (n = 30)	P değeri
EF (%) <sup>†</sup>	55,0 (33-71)	70,50 (62-76)	P < 0,001
EF (Simpson-%)*	54,60 ± 9,31	69,80 ± 3,75	P < 0,001
DSV (ml) <sup>†</sup>	108,6 (51,87-198,80)	103,8 (86,69-165,21)	AD
DSVİ (ml/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	58,70 (35,05-122,80)	58,44 (47,49-94,55)	AD
SSV (ml) <sup>†</sup>	46,57 (18,96-122,40)	34,84 (24,34-56,67)	P = 0,001
SSVİ (ml/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	25,34 (10,05-74,78)	18,67 (13,37-33,53)	P = 0,001
E pik (m/s) <sup>†</sup>	0,67 (0,37-1,46)	0,73 (0,53-0,97)	P = 0,042
A pik (m/s)*	0,69 ± 0,19	0,63 ± 0,08	AD
E/A*	1,09 ± 0,50	1,21 ± 0,29	AD
Edes (msn)*	213,71 ± 64,93	207,80 ± 29,61	AD
Mitral CP (cm/s) <sup>†</sup>	46,97 (29,54-80,31)	67 (56-75)	P < 0,001
E/E' <sup>†</sup>	9,59 (5-31)	7,15 (5-10)	P < 0,001
E/mitral CP*	1,50 ± 0,55	1,13 ± 0,19	P = 0,001
MMAH septal (cm) <sup>†</sup>	1,22 (0,58-2,08)	1,99 (1,78-2,65)	P < 0,001
MMAH lateral (cm) <sup>†</sup>	1,39 (0,58-2,26)	2,00 (1,88-2,45)	P < 0,001
MMAH inferior (cm) *	1,26 ± 0,26	2,45 ± 0,32	P < 0,001
MMAH anterior (cm) *	1,35 ± 0,34	2,21 ± 0,19	P < 0,001
MMAH total (cm) *	1,31 ± ,22	2,20 ± 0,09	P < 0,001
DHSİ <sup>†</sup>	1,56 (1,06-2,69)	1 (1-1)	P < 0,001
MPİ (Tei indeksi) *	0,705 ± 0,224	0,468 ± 0,220	P < 0,001

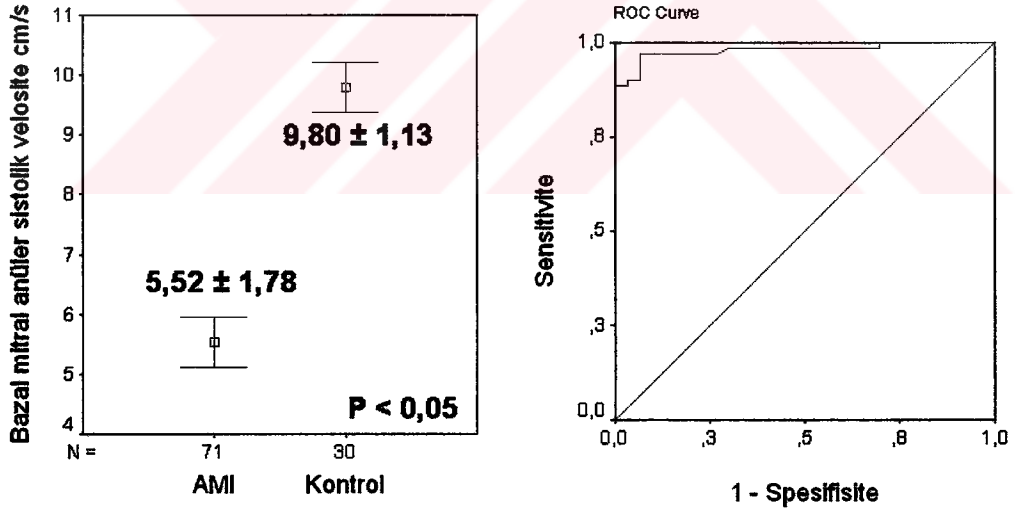
\*: ortalama ± standart sapma; <sup>†</sup> : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

Apik: Mitral diyastolik geç doluş velositesi; DHSİ: Duvar hareket skor indeksi; DSV: Diyastol-sonu volüm; DSVİ: DSV indeksi; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; E pik: Mitral diyastolik erken doluş velositesi; Edes: E deselerasyonu; E': Em, Doku Doppler mitral antüler erken diyastolik velosite; mCP: Mitral akım renk yayılım hızı; MMAH: M mod mitral antüler hareket; MPİ: Miyokardiyal performans indeksi

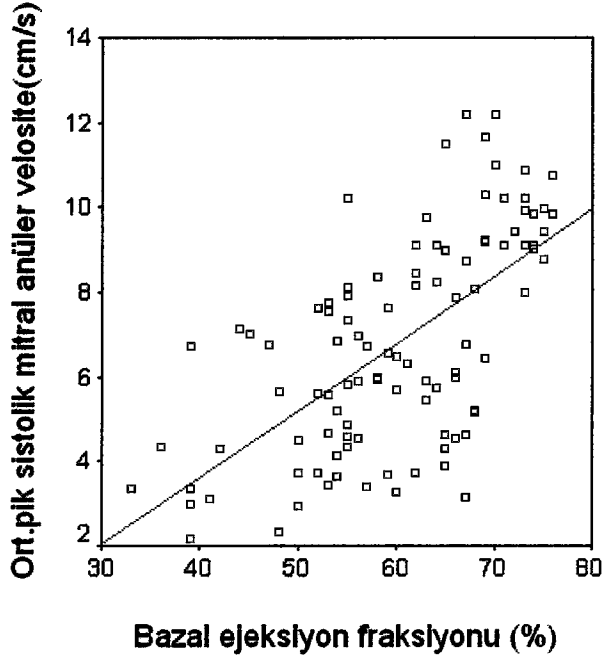
**Tablo 4.4.** Bazal doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin, AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	AMI (n = 71)	Kontrol (n = 30)	P değeri
PSMV septal (cm/s) *	6,13 ± 1,54	9,56 ± 2,02	P < 0,001
PSMV lateral (cm/s) †	6,07 (1,95-12,24)	9,22 (7,13-15,30)	P < 0,001
PSMV inferior (cm/s) *	7,06 ± 1,94	9,58 ± 1,59	P < 0,001
PSMV anterior (cm/s) †	5,99 (1,11-17,60)	9,07 (7,20-11,23)	P < 0,001
PSMV ortalama (cm/s) *	6,58 ± 1,57	9,48 ± 1,13	P < 0,001
MASV ortalama (cm/s) *	5,52 ± 1,78	9,80 ± 1,13	P < 0,001

\*: ortalama ± standart sapma; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)



**Şekil 4.4.** Mitral anüler sistolik velosite



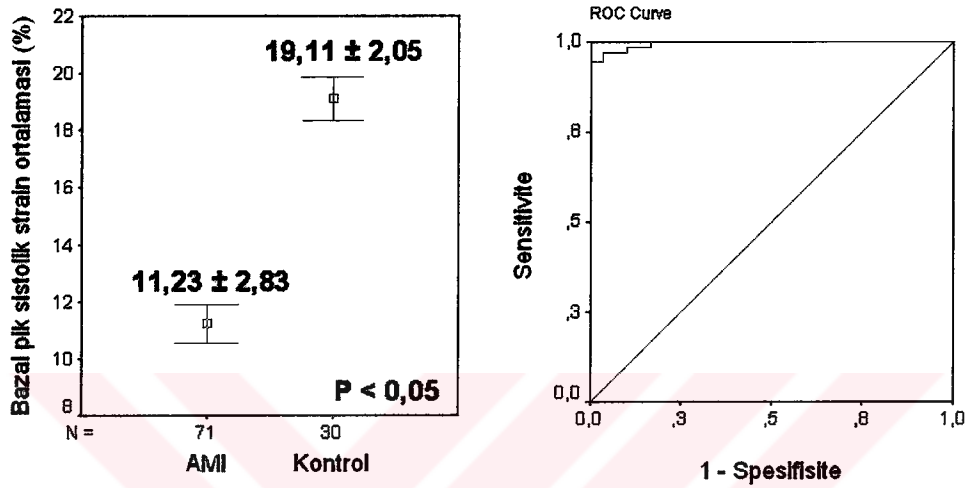
Şekil 4.5. Bazal EF ile ortalama pik sistolik mitral anüler velosite arasındaki ilişki

#### 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunda Strain ve Strain Hız İncelemesi Sonuçları

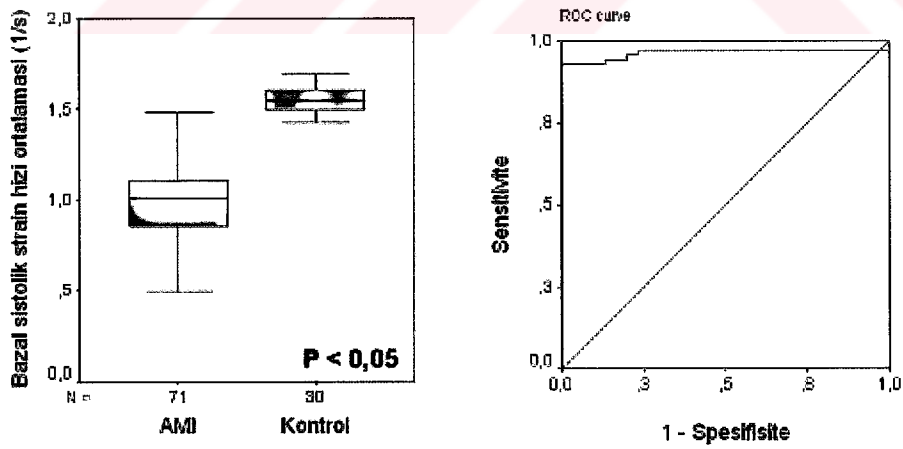
Strain ve strain hız analiz sonuçlarından elde edilen veriler Tablo 4.5 ve 4.6’te özetlenmiştir. Bakılan bütün segmentlerdeki (toplam 12 segment), longitudinal pik sistolik strain ve strain hızları AMI geçiren hastalarda kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşük izlendi. Bütün segmentlerdeki sistolik strain ve strain hızlarının değerleri ayrı ayrı toplandı ve bu sayılar total segment sayısına bölündü. Böylelikle her hasta için hem strain hem de strain hız ortalama değerleri hesaplandı. Bu ortalama değerler hasta grubunda belirgin olarak daha düşük saptandı ( $p < 0,001$ ). Yapılan ROC eğrisi analizinde sistolik strain ortalama değeri kesim noktası % 15,35 olarak alındığında, AMI hastalarını ayırt etmede, duyarlılık %94,4, seçicilik ise %100, PPD %100, NPD %88,2 (Şekil 4.6); sistolik strain hızı ortalaması kesim noktası 1,4/s olarak alındığında duyarlılık %93, seçicilik %100, PPD %100, NPD %85,7 olarak bulundu (Şekil 4.7).

Ayrıca hem ortalama strain hem de ortalama strain hızı ile ejeksiyon fraksiyonu arasında korelasyon olduğu saptandı ( $r = 0,66, 0,63, p < 0,001$ ) (Şekil 4.8).

İnfarkt segmentlerinde, sistol sırasında segmental kısalma başlangıcının geciktiği ve amplitüdünün azaldığı tespit edildi.



Şekil 4.6. Bazal pik sistolik strain ortalaması ve ROC analizi



Şekil 4.7. Bazal pik sistolik strain hızı ortalaması ve ROC analizi

**Tablo 4.5.** Bazal doku Doppler görüntüleme (DDG) strain parametrelerinin AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	AMI (n = 71)	Kontrol (n = 30)	P değeri
Strain septalbazal (%)*	13,07 ± 5,93	27,85 ± 4,05	P < 0,001
Strain septalmid (%)*	12,99 ± 6,54	23,26 ± 3,19	P < 0,001
Strain septalapikal (%)†	8,87 ± (-6,29-34,87)	19,16 (10,15-24,56)	P < 0,001
Strain lateralbazal (%)*	16,41 ± 7,88	20,48 ± 3,97	P = 0,009
Strain lateralmid (%)†	11,36 (1,40-31,74)	16,48 (12,56-24,34)	P < 0,001
Strain lateralapikal (%)†	6,58 (-2,30-25,35)	13,84 (9,16-21,54)	P < 0,001
Strain inferiorbazal (%)†	11,72 (-6,62-32,94)	19,37 (11,37-28,13)	P < 0,001
Strain inferiormid (%)†	11,66 (2,75-31,67)	16,38 (12,28-27,23)	P < 0,001
Strain inferiorapikal (%)†	9,09 (0,52-35,70)	13,92 (10,73-30,85)	P < 0,001
Strain anteriorbazal (%)†	11,01 (1,04-31,99)	19,11 (14,37-29,44)	P < 0,001
Strain anteriormid (%)†	7,21 (0,80-40,01)	16,16 ( 12,54-23,61)	P < 0,001
Strain anteriorapikal (%)†	4,41 (0,01-16,94)	13,39 (10,02-25,17)	P < 0,001
MPSSO (%)*	11,23 ± 2,83	19,11 ± 2,05	P < 0,001

MPSSO: Miyokardiyal pik sistolik strain ortalaması

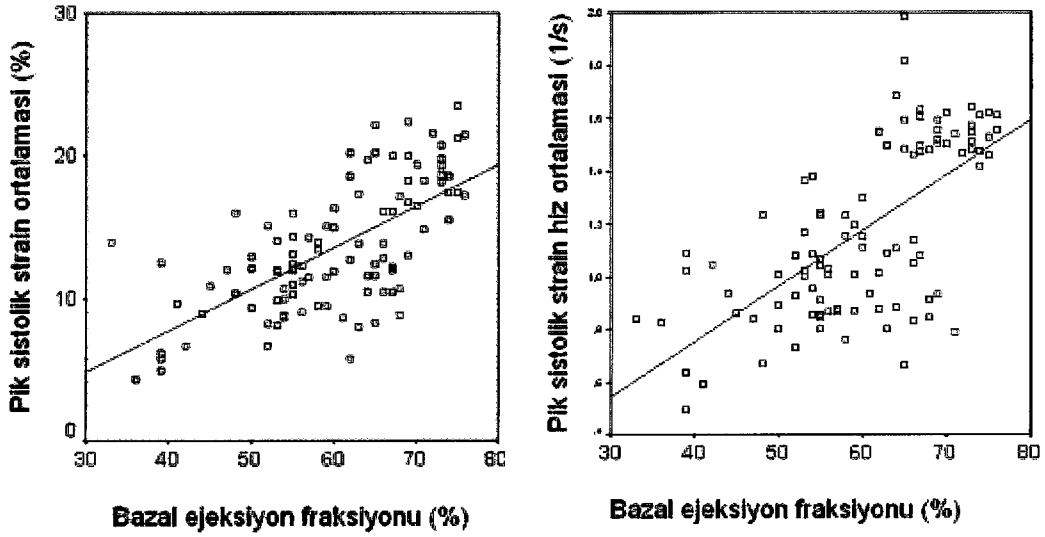
\*: ortalama ± standart sapma; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

**Tablo 4.6.** Bazal doku Doppler görüntüleme (DDG) strain hızı parametrelerinin AMI ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	AMI (n = 71)	Kontrol (n = 30)	P değeri
Strain hızı septalbazal (1/s) †	0,98 (0,22-2,84)	1,42 (1,00-1,72)	P < 0,001
Strain hızı septalmid (1/s) *	1,06 ± 0,40	1,60 ± 0,14	P < 0,001
Strain hızı septalapikal (1/s) †	0,78 (0,11-4,19)	1,65 (1,44-2,10)	P < 0,001
Strain hızı lateralbazal (1/s) †	1,34 (0,34-3,39)	1,67 (1,24-1,88)	P = 0,007
Strain hızı lateralmid (%) (1/s) *	1,05 ± 0,53	1,59 ± 0,21	P < 0,001
Strain hızı lateralapikal (1/s) †	0,80 (0,03-4,29)	1,78 (1,44-2,98)	P < 0,001
Strain hızı inferiorbazal (1/s) *	1,02 ± 0,40	1,19 ± 0,14	P = 0,027
Strain hızı inferiormid (1/s) †	0,89 (0,16-4,04)	1,54 (1,10-1,99)	P < 0,001
Strain hızı inferiorapikal (1/s) †	0,92 (0,10-3,67)	1,67 (1,23-1,89)	P < 0,001
Strain hızı anteriorbazal (1/s) †*	1,10 (0,13-3,76)	1,38 (1,21-1,65)	P = 0,005
Strain hızı anteriormid (1/s) †	0,68 (0,06-4,87)	1,44 (1,14-1,87)	P < 0,001
Strain hızı anteriorapikal (1/s) †	0,52 (0,02-2,2)	1,47 (1,23-2,54)	P < 0,001
MPSSHO (1/s) †	1,00 (0,50-1,98)	1,54 (1,42-1,69)	P < 0,001

MPSSHO: Miyokardiyal pik sistolik strain hız ortalaması

\*: ortalama ± standart sapma ; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

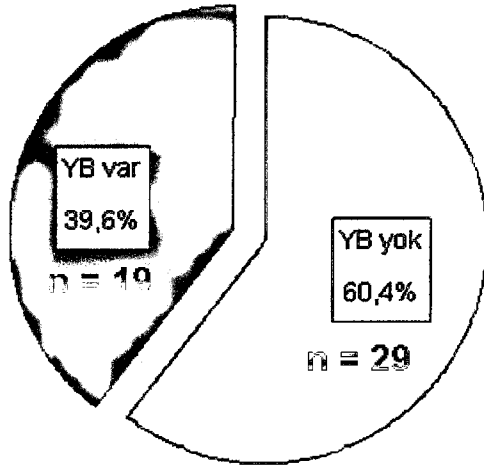


Şekil 4.8. Bazal ejeksiyon fraksiyonu ile strain ve strain hız ortalamaları arasındaki ilişki

#### 4.4. Yeniden Biçimlenmenin İzlendiği ve İzlenmediği Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 71 hastadan, kontrole gelmeyi kabul eden ve revaskülarizasyon (PTCA veya CABG) uygulanmış 48 hasta (%67) 6. ayda tekrar değerlendirildi. Diyastol-sonu volüm indeksinde bazale göre %20'den fazla artış olan hastalar yeniden biçimlenme (YB) grubuna alındı. Yeniden biçimlenmenin görüldüğü grupta toplam 19 hasta ve diğer grupta 28 hasta bulunmaktaydı. (Şekil 4.9).





**Şekil 4.9.** Hasta gruplar arasındaki dağılım. YB: Yeniden biçimlenme

Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.7’de özetlenmiştir. Hasta grupları arasında, demografik özellikler ve koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından fark yoktu. YB grubunda yaş ortalaması  $60 \pm 12$  idi ve %83’i erkek hastalardan oluşmaktaydı. İki grup arasında hastaneye başvuru sırasında kaydedilen kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları benzer olarak bulundu. YB grubunda kan basıncı ortalama  $117,53 \pm 14,24/ 73,16 \pm 8,53$  mmHg iken YB olmayan grupta  $117,52 \pm 15,59/73 \pm 10,80$  mmHg olarak kaydedildi. YB grubunda hastaların tamamı aspirin, ACE inhibitörü, statin, %94,7’si beta bloker kullanırken, diğer grupta aspirin %100, ACE inhibitörü %93,1, beta bloker %82,8 ve statin kullanımını %82,8 oranında tespit edildi. Gruplar arasındaki fark ilaç kullanımını açısından belirgin değildi. Anterior lokasyonlu MI, YB grubunda %57,9 hastada (11 hasta) izlenirken, diğer grupta bu oran %37,9 (11 hasta) olarak kaydedildi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel öneme ulaşmadı (Şekil 4.10). Koroner anjiyografi sonucuna göre tek damar hastalığı YB

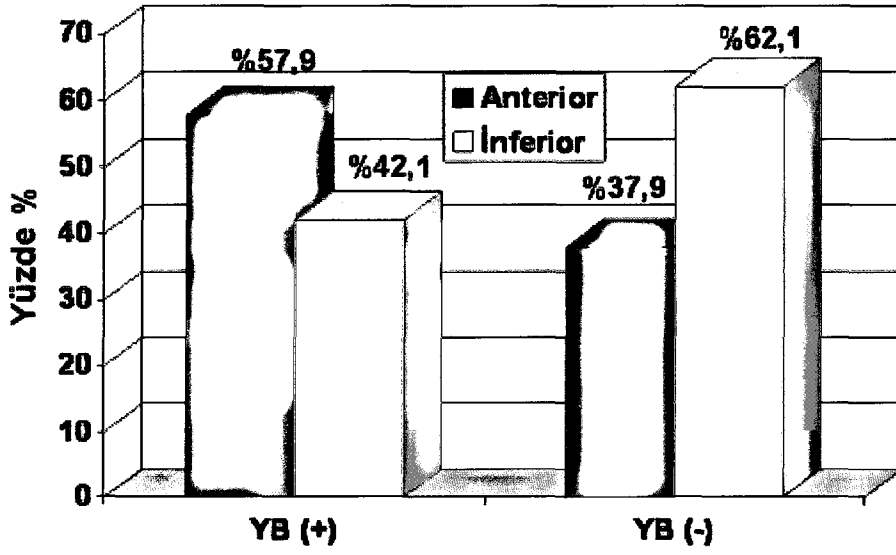
grubunda 2 hastada (%11,1), iki damar hastalığı 8 hastada (%44,4), multidamar hastalığı 8 hastada (%37,9) tespit edildi. Gruplar arasında damar lezyon sayıları açısından istatistiksel bakımdan anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte, revaskülarizasyon yöntemi olarak PTCA, YB grubunda 9 hastaya (%47,4), diğer grupta 14 hastaya (%48,3) ve CABG, YB grubunda 10 hastaya (%52,6), diğer grupta 15 hastaya (%51,7) uygulandı (Şekil 4.11). Yine gruplar arasında revaskülarizasyon yöntemi açısından fark yoktu



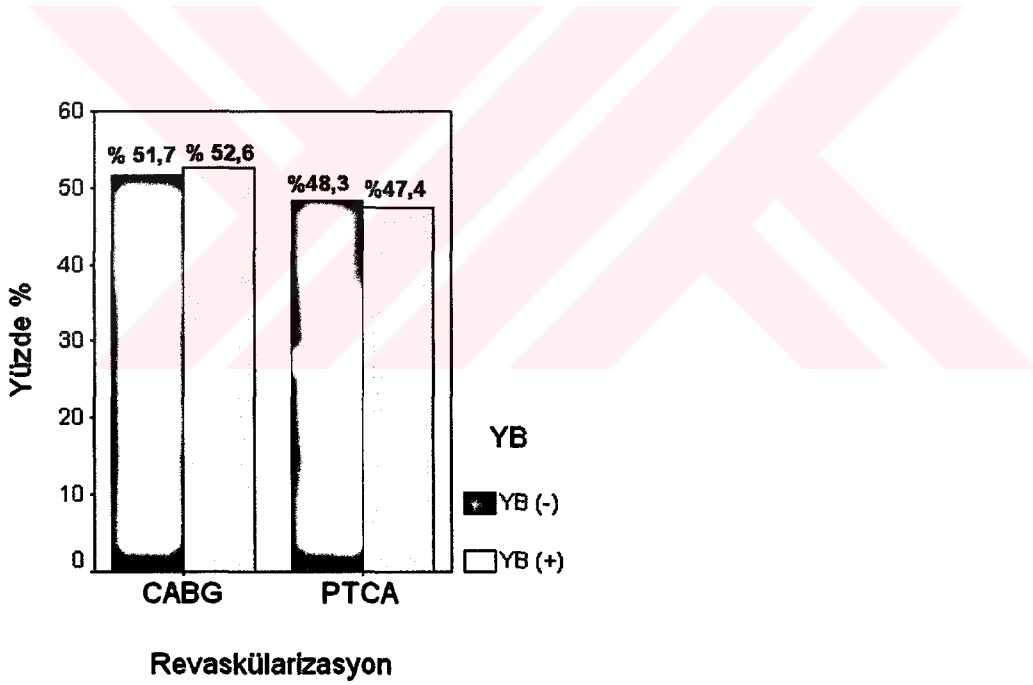
**Tablo 4.7.** Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin olduğu ve olmadığı hasta gruplarının bazal demografik, risk faktörleri ve klinik özellikler bakımından karşılaştırılması

	YB (+) (n=19)	YB (-) (n = 29)	P değeri
Yaş (yıl) (ort)	60 ± 12	56 ± 11	AD
Cins (erkek - %)	24 (%83)	15 (%79)	AD
<b>Risk faktörleri</b>			
Sigara (%)	19 (%65,5)	8 (%42,1)	AD
Diyabet (%)	2 (%6,9)	4 (%21,1)	AD
Hipertansiyon (%)	13 (%44,8)	6 (%31,6)	AD
Hiperlipidemi (%)	12 (%41,4)	9 (%47,4)	AD
Aile hikayesi (%)	6 (%20,7)	4 (%21,1)	AD
Obezite (%)	7 (%24,1)	4 (%21,1)	AD
Alkol (%)	3 (%10,3)	1 (%5,3)	AD
Kalp hızı (atım/dk)	76,58 ± 14,44	71,34 ± 11,78	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117,53 ± 14,24	117,52 ± 15,59	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73,16 ± 8,53	73 ± 10,80	AD
<b>İlaçlar</b>			
Aspirin (%)	19 (%100)	29 (%100)	AD
ACE inhibitörü (%)	19 (%100)	27 (%93,1)	AD
Beta bloker (%)	18 (%94,7)	24 (%82,8)	AD
Statin (%)	19 (%100)	24 (%82,8)	AD
Trombolitik tedavi uygulaması (streptokinaz) (saat)	4,6 ± 1,2	4,4 ± 0,9	AD
<b>AMI lokalizasyonu</b>			
Anterior (%)	11 (%57,9)	11 (%37,9)	AD
İnferior (%)	8 (%42,1)	18 (%62,1)	
<b>İnfaraktan sorumlu arter</b>			
LAD (%)	11 (%57,9)	11 (%37,9)	AD
Diğer (%)	8 (%42,1)	18 (%62,1)	AD
<b>KAG</b>			
Tek damar hastalığı (%)	2 (%11,1)	6 (%20,7)	AD
İki damar hastalığı (%)	8 (%44,4)	12 (%41,4)	AD
Multidamar hastalığı (%)	8 (%37,9)	11 (%37,9)	AD
<b>Revaskülarizasyon</b>			
PTCA	9 (%47,4)	14 (%48,3)	AD
CABG	10 (%52,6)	15 (%51,7)	AD

\*: ortalama ± standart sapma



Şekil 4.10. MI lokalizasyonuna göre yeniden biçimlenme



Şekil 4.11. Yeniden biçimlenme ve revaskülarizasyon oranları

#### 4.5. Hasta Gruplarının (Yeniden Biçimlenme Olan Olmayan) ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı, Kan Biyokimyası Tetkikleri ve Plazma TNF- $\alpha$ Düzeyleri

Tam kan sayımı parametreleri ve lipid profili, yeniden biçimlenmenin izlendiği, izlenmediği hastalarda ve kontrol grubunda HDL-kolesterol düzeyi hariç benzer olarak bulundu (Tablo 4.8). HDL-kolesterol seviyesi YB (+) olan hastalarda ortalama  $41,9 \pm 11,51$  mg/dl iken, kontrol grubunda  $49,4 \pm 10,41$  mg/dl olarak tespit edildi ( $p < 0,05$ ). HDL-kolesterol metabolizması ile ilişkili apolipoprotein A1 ve plazma CRP seviyeleri YB (+) ve YB (-) gruplarında farklılık göstermezken, kontrol grubunda apolipoprotein A1 seviyeleri daha yüksek ve CRP düzeyleri daha düşük saptandı ( $p < 0,05$ ). Diğer yandan, LDL-kolesterol metabolizması ile ilişkili apolipoprotein B100, plazma lipoprotein (a) ve homosistein düzeyleri bakımından üç grup arasında belirgin farklılık saptanmadı. Ayrıca YB (+) ve (-) gruplarında maksimal CK-MB ve troponin t değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Yeniden biçimlenme grubunda bazal TNF- $\alpha$  ve 6. ayda bakılan TNF- $\alpha$  değerleri YB olmayan gruba göre belirgin derecede yüksek olarak bulundu [bazal TNF- $\alpha$ :  $15,24$  (2,2-20,9) pg/ml vs  $5,98$  (0-15,9) pg/ml,  $p < 0,001$ ; 6. ay TNF- $\alpha$ :  $4,43 \pm 1,8$  pg/ml vs  $1,90 \pm 1,6$  pg/dl,  $p < 0,001$ ]. Kontrollerle kıyaslandığında bazal TNF- $\alpha$  değerleri her iki hasta grubunda daha yüksek iken (Şekil 4.12), 6. ayda YB (-) grubundaki fark istatistiksel öneme ulaşmadı (Tablo 4.8). Yeniden biçimlenmenin olduğu ve olmadığı gruplar arasında ayırım yapabilmek için bazal TNF- $\alpha$  kesim noktası  $10,33$  pg/dl alındığında, duyarlılık %89,5, seçicilik %79,3 ve PPD % 73,9, NPD %92 olarak saptandı.

**Tablo 4.8.** Tam kan sayımı, biyokimyasal parametrelerinin ve plazma TNF- $\alpha$  düzeylerinin gruplar arasında dağılımı

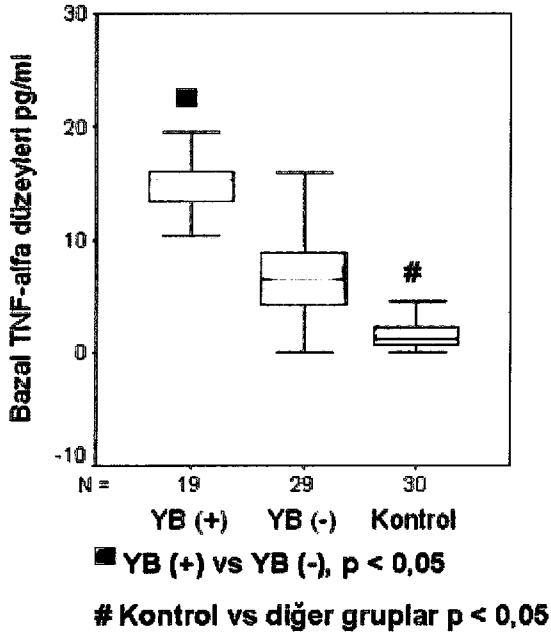
	Kontrol (n = 30)	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)
Hemoglobin(gr/dl)*	14,56 $\pm$ 1,88	13,83 $\pm$ 1,73	14,35 $\pm$ 1,89
Lökosit (/ $\mu$ L)*	9678,6 $\pm$ 3123,2	9542,1 $\pm$ 3031,00	11265,5 $\pm$ 3352,96
Trombosit (X1000/ $\mu$ L) <sup>†</sup>	247,9 (145-376)	229,0 (138-365)	246,0 (159-789)
Total kolesterol (mg/dl)*	207,0 $\pm$ 31,44	195,5 $\pm$ 43,80	205,0 $\pm$ 50,30
LDL-K (mg/dl)*	125,6 $\pm$ 26,27	120,8 $\pm$ 43,50	131,0 $\pm$ 44,56
HDL-K (mg/dl)*	49,4 $\pm$ 10,41 <sup>■</sup>	41,9 $\pm$ 11,51	43,1 $\pm$ 9,06
Trigliserid (mg/dl) <sup>†</sup>	139 (40-370)	115,0 (46-259)	119,0 (21-312)
Lipoprotein (a) (mg/dl) <sup>†</sup>	18,25(0,38-35,60)	26,60 (1,9-133,0)	20,90 (1,0-72,8)
Apolipoprotein A1 (mg/dl)*	129,41 $\pm$ 18,72 <sup>**</sup>	104,36 $\pm$ 14,27	101,62 $\pm$ 15,76
Apolipoprotein B (mg/dl) <sup>†</sup>	112,25(79,8-143,2)	112,0(80,1-180,0)	112,5(59,2-185,0)
CRP (mg/dl) <sup>†</sup>	0,45 (0,11-2,56) <sup>**</sup>	1,700 (0,5-14,4)	2,140 (0,3-13,4)
Homosistein (umol/ L)*	14,13 $\pm$ 3,11	16,49 $\pm$ 4,73	15,67 $\pm$ 3,71
Maksimal CK/MB (ng/ml) <sup>†</sup>	-	98,470 (6,4-500,0)	145,75 (8,4-500,0)
Maksimal Troponin t (ng/ml) <sup>†</sup>	-	2,85 (0,25-21,57)	4,07 (0,31-22,40)
Bazal Plazma TNF- $\alpha$ düzeyi (pg/ml) <sup>†</sup>	1,21 (0-5,8) <sup>**</sup>	15,24 (2,2-20,9) <sup>φ</sup>	5,98 (0-15,9)
6. ay plazma TNF- $\alpha$ düzeyi (pg/ml)*	1,64 $\pm$ 1,5 <sup>■</sup>	4,43 $\pm$ 1,8 <sup>φ</sup>	1,90 $\pm$ 1,6

\*: ortalama  $\pm$  standart sapma; <sup>†</sup> : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

<sup>\*\*</sup> : Kontrol vs diğer gruplar p < 0,05

<sup>φ</sup> : YB (+) vs YB (-) p < 0,05

<sup>■</sup> : Kontrol vs YB (+) p < 0,05



Şekil 4.12. Bazal TNF- $\alpha$  değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.

#### 4.6. Hasta Gruplarının Ekokardiyografik Sonuçları

Yeniden biçimlenme olan ve olmayan gruplar arasında hem M mod ekokardiyografi hem de modifiye Simpson metodu ile ölçülen EF değerleri benzer bulunurken ( $56,7 \pm 7,93$  vs  $56,5 \pm 8,51$ ), bu ölçümler kontrol grubundan belirgin olarak daha düşüktü ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.8). Her iki hasta grubu arasında diyastol-sonu volüm (DSV), sistol sonu volüm (SSV), diyastol sonu volüm indeksi (DSVİ) ve sistol sonu volüm indeksi (SSVİ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Şekil 4.13).

Doppler ekokardiyografi parametreleri yönünden değerlendirildiğinde, kontrol grubu da dahil bütün gruplar arasında, E pik, A pik, E/A oranı, E deselerasyon açısından farklılık saptanmadı. Fakat mitral akım yayılım hızı (mitral CP) kontrol grubunda daha yüksek, E/E' ve E/mitral CP oranları ise daha düşük olarak tespit edilirken, yeniden

biçimlenme olan veya olmayan gruplarda bu parametreler açısından farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.9.** Bazal iki boyutlu (2D) ekokardiyografik parametrelerin gruplar arasındaki dağılımı

	Kontrol (n = 30)	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)
EF (%)*	70,13 ± 4,33 <sup>*</sup>	56,7 ± 7,93	56,5 ± 8,51
EF (Simpson-%)*	69,80 ± 3,75 <sup>*</sup>	55,05 ± 6,47	54,37 ± 9,20
DSV (ml)*	115,50 ± 22,85	125,6 ± 27,00) <sup>φ</sup>	99,64 ± 23,95
SSV (ml) <sup>†</sup>	34,84 (24,34-56,67) <sup>■</sup>	54,94 (30-122,4) <sup>φ</sup>	42 (19,9-98,9)
DSVİ (ml/m <sup>2</sup> )*	63,51 ± 13,22	68,22 ± 14,47) <sup>φ</sup>	53,79 ± 10,97
SSVİ (ml/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	18,67 (13,37-33,53) <sup>■</sup>	29,38 (16,04-66,16) <sup>φ</sup>	22,36 (10,05-57,5)
E pik (m/s)*	0,75 ± 0,13	0,71 ± 0,25	0,70 ± 0,18
A pik (m/s)*	0,63 ± 0,08	0,72 ± 0,24	0,66 ± 0,15
E/A*	1,21 ± 0,29	1,07 ± 0,45	1,14 ± 0,43
Edes (msn)*	207,80 ± 29,61	210,22 ± 65,94	212,27 ± 71,84
Mitral CP (cm/s) <sup>†</sup>	67 (56,00-75,00) <sup>*</sup>	47,18 (34,40-77,60)	48,63 (31,2-80,31)
E/E <sup>†</sup>	7,15 (5-10) <sup>*</sup>	10,6 (5-25)	9,59 (6-31)
E/mitral CP*	1,13 ± 0,19 <sup>*</sup>	1,48 ± 0,49	1,44 ± 0,53
MMAH septal (cm)*	1,99 (1,78-2,65) <sup>*</sup>	1,12 ± 0,34	1,21 ± 0,32
MMAH lateral (cm)*	2,00 (1,88-2,45) <sup>*</sup>	1,46 ± 0,31	1,35 ± 0,27
MMAH inferior (cm)*	2,45 ± 0,32 <sup>*</sup>	1,27 ± 0,28	1,27 ± 0,29
MMAH anterior (cm)*	2,21 ± 0,19 <sup>*</sup>	1,37 ± 0,44	1,30 ± 0,28
MMAH total (cm) *	2,20 ± 0,09 <sup>*</sup>	1,30 ± 0,26	1,28 ± 0,21
DHSI <sup>†</sup>	1 (1-1) <sup>*</sup>	1,75 (1,06-2,69)	1,50(1,19-2,56)
MPİ (Tei indeksi) *	0,468 ± 0,220 <sup>*</sup>	0,725 ± 0,234	0,698 ± 0,245

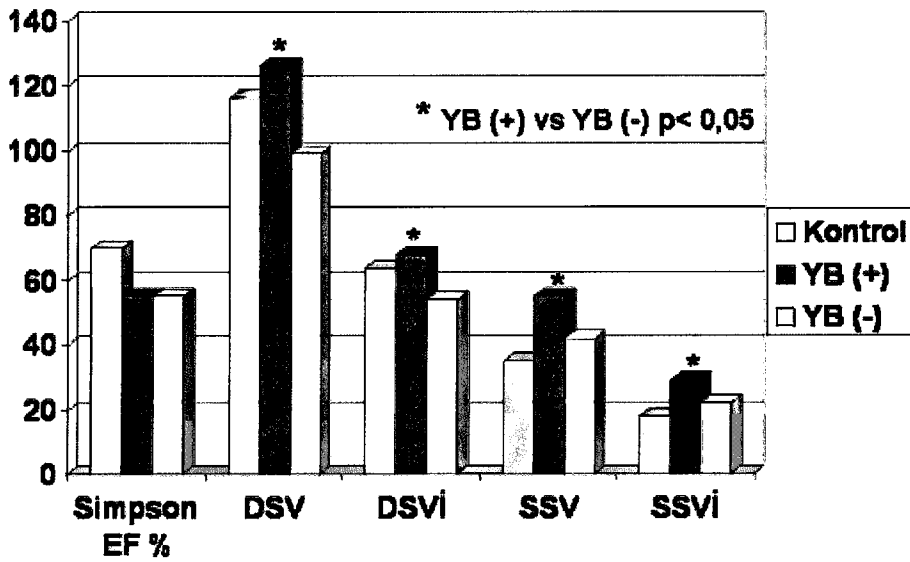
\*: ortalama ± standart sapma; <sup>†</sup> : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

<sup>\*</sup> : Kontrol vs diğer gruplar p < 0,05

<sup>φ</sup> : YB (+) vs YB (-), p < 0,05

<sup>■</sup> : Kontrol vs YB (+) p < 0,05





Şekil 4.13. Modifiye Simpson ölçümlerinin grafiksel olarak gösterimi

M mod ekokardiyografi ile apikal 2 ve 4 boşluktan mitral anüler sistolik hareketin değerlendirilmesinde, bakılan bütün segmentlerde (septal, lateral, inferior ve anterior) ve bu segmentlerin ortalamasında YB olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık saptanmazken, bu değerler kontrol grubunda belirgin olarak daha yüksekti (Tablo 4.9). Yine benzer şekilde miyokardiyal duvar hareket skor indeksinde ve miyokardiyal performans indeksinde hasta gruplar arasında belirgin farklılık ortaya çıkmadı.

Doku Doppler ekokardiyografi incelemesinde, yeniden biçimlenme izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında, bakılan bütün segmentlerde (septal, lateral, inferior ve anterior) ve bu segmentlerin ortalamasında, pik sistolik miyokardiyal hızlarda farklılık saptanmadı. Yine iki grup arasındaki ortalama mitral anüler sistolik velositeler de benzer olarak bulundu ( $5,50 \pm 1,63$  cm/s vs  $5,39 \pm 1,95$  cm/s) (Tablo 4.10). Doku Doppler'le bakılan bu parametreler kontrol grubunda belirgin olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.10.** Bazal doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımı

	Kontrol (n = 30)	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)
PSMV septal (cm/s) *	9,56 ± 2,02*	6,04 ± 1,20	5,85 ± 1,74
PSMV lateral (cm/s) *	9,67 ± 1,79*	6,17 ± 2,21	6,14 ± 2,21
PSMV inferior (cm/s) *	9,58 ± 1,59*	6,98 ± 1,72	7,25 ± 2,33
PSMV anterior (cm/s) *	9,16 ± 0,98*	6,28 ± 2,12	6,86 ± 3,92
PSMV total (cm/s) *	9,48 ± 1,13*	6,37 ± 1,31	6,53 ± 1,93
MASV ortalama (cm/s) *	9,80 ± 1,13*	5,50 ± 1,63	5,39 ± 1,95

\*: ortalama ± standart sapma

\* : Kontrol vs diğer gruplar p < 0,05

φ : YB (+) vs YB (-), p < 0,05

<sup>u</sup> : Kontrol vs YB (+) p < 0,05

#### 4.7. Hasta Gruplarının Strain ve Strain Hız İncelemelerinin Sonuçları

Renkli doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile apikal 2 ve 4 boşluktan alınan görüntülerle değerlendirilen (toplam 12 segment ve bu segmentlerin ortalaması) longitudinal pik sistolik strain ve strain hızları Tablo 4.11 ve 4.12’de verilmiştir. On iki segmentten alınan pik sistolik strain ve strain hızları değerleri toplanıp toplam segment sayısına bölünerek, hem strain hem de strain hız için ortalama bir değer elde edilmiştir. Bu iki ortalama değer yeniden biçimlenme olan, olmayan ve kontrol gruplarında karşılaştırılmıştır. Hem sistolik strain hem de strain hızı ortalamaları kontrol grubuna kıyasla hasta grupta daha düşük olarak bulunurken, sadece sistolik strain ortalaması

yeniden biçimlenme olan grupta, olmayan gruba oranla farklı olarak saptandı ( $-\%9,51 \pm 2,08$  vs  $-\%12,01 \pm 2,61$ , kontrol  $-\%15,04 \pm 3,48$ ,  $p < 0,05$ ) (Şekil 4.14). Yeniden biçimlenmeyi ön görmede strain ortalama değeri kesim noktası  $-\%12,12$  olarak alındığında, duyarlılık  $\%100$ , seçicilik  $\%51,7$ , PPD  $\%57,6$  NPD  $\%100$  olarak tespit edildi.

Strain ortalama değerleri ile plazma TNF- $\alpha$  düzeyleriyle olan ilişkiye yönelik yapılan korelasyon analizinde (Spearman), plazma TNF- $\alpha$  düzeyleriyle ortalama strain ölçümleri arasında (negatif) korelasyon bulundu (Şekil 4.15).

Yapılan lojistik regresyon analizinde, yeniden biçimlenmeyi predikte etmede en iyi prediktörlerin bazal TNF- $\alpha$  düzeyleri ile pik sistolik strain ortalama değerleri olduğu ortaya çıktı (TNF- $\alpha$  için  $p = 0,001$ ; strain ortalaması için  $p = 0,026$ ).



**Tablo 4.11.** Bazal doku Doppler görüntüleme strain parametrelerinin analizi

	Kontrol (n = 30)	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)
Strain septalbazal (%) <sup>†</sup>	27,85 ± 4,05 <sup>*</sup>	8,15 (1,4-19,26) <sup>Φ</sup>	15,29 (7,35-25,44)
Strain septalmid (%) <sup>*</sup>	23,26 ± 3,19 <sup>*</sup>	10,18 ± 5,51 <sup>Φ</sup>	15,36 ± 6,42
Strain septalapikal (%) <sup>*</sup>	18,72 ± 3,95 <sup>*</sup>	7,36 ± 5,59 <sup>Φ</sup>	12,58 ± 7,73
Strain lateralbazal (%) <sup>*</sup>	20,48 ± 3,97 <sup>■</sup>	13,75 ± 6,88 <sup>Φ</sup>	19,12 ± 8,54
Strain lateralmid (%) <sup>*</sup>	17,79 ± 3,59	13,99 ± 8,93	10,93 ± 6,48
Strain lateralapikal (%) <sup>*</sup>	15,07 ± 5,91 <sup>■</sup>	5,56 ± 3,69	7,73 ± 6,96
Strain inferiorbazal (%) <sup>†</sup>	19,37 (11,37-28,13) <sup>*</sup>	13,06 (-6,6-19,56)	10,63 (0,83-32,33)
Strain inferiormid (%) <sup>†</sup>	16,38 (12,28-27,23) <sup>*</sup>	8,98 (4,60-23,23)	9,87 (2,75-31,67)
Strain inferiorapikal (%) <sup>*</sup>	15,74 ± 4,24 <sup>■</sup>	7,41 ± 4,60 <sup>Φ</sup>	12,16 ± 8,82
Strain anteriorbazal (%) <sup>*</sup>	15,74 ± 6,59 <sup>*</sup>	11,26 ± 7,28	11,94 ± 5,43
Strain anteriormid (%) <sup>†</sup>	16,16 ( 12,54-23,61) <sup>*</sup>	5,4 (2,54-40,01)	7,6 (0,80-27,54)
Strain anteriorapikal (%) <sup>*</sup>	15,04 ± 3,48 <sup>*</sup>	4,37 ± 3,80	6,10 ± 4,78
MPSSO (%) <sup>*</sup>	19,11 ± 2,05 <sup>*</sup>	9,51 ± 2,08 <sup>Φ</sup>	12,01 ± 2,61

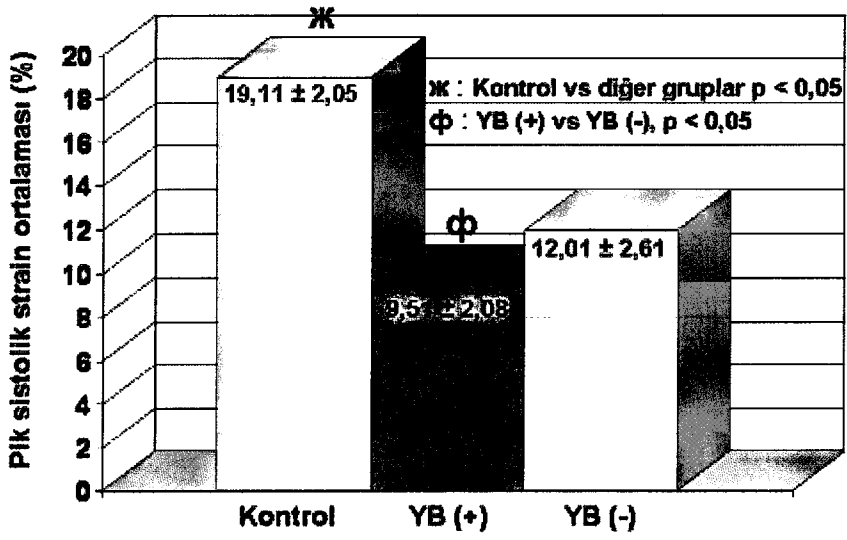
MPSSO: miyokardiyal pik sistolik strain ortalaması;

\*: ortalama ± standart sapma; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

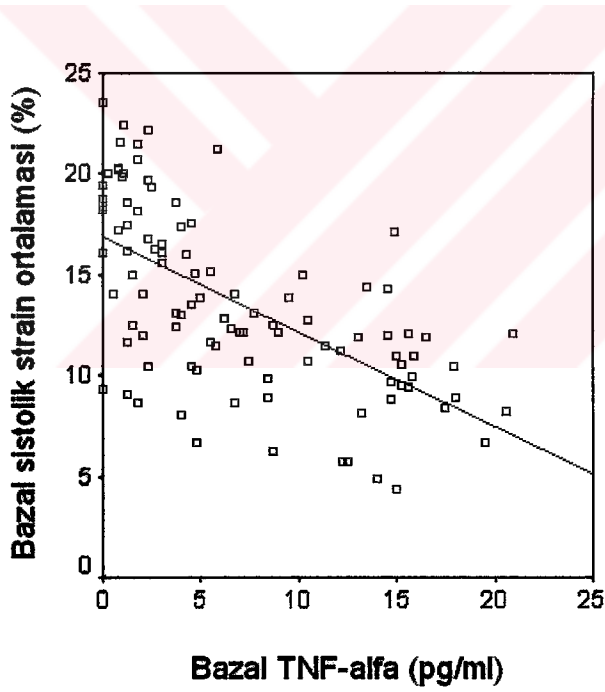
■ : Kontrol vs diğer gruplar p < 0,05

Φ : YB (+) vs YB (-), p < 0,05

■ : Kontrol vs YB (+) p < 0,05



Şekil 4.14. Grupların pik sistolik strain ortalamaları



Şekil 4.15. Plazma TNF- $\alpha$  değerleri ile doku Doppler ile hesaplanmış pik sistolik strain ortalaması arasındaki ilişki

**Tablo 4.12.** Bazal doku Doppler görüntüleme strain hızı parametrelerinin analizi

	Kontrol (n = 30)	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)
Strain hızı septalbazal (1/s) *	1,38 ± 0,19 <sup>■</sup>	0,96 ± 0,45	1,20 ± 0,59
Strain hızı septalmid (1/s) *	1,60 ± 0,14 <sup>*</sup>	1,04 ± ,38	1,07 ± ,43
Strain hızı septalapikal (1/s) †	1,65 (1,44-2,10) <sup>*</sup>	0,78 (0,11-2,19)	0,83 (0,34-4,19)
Strain hızı lateralbazal (1/s) *	1,62 ± 0,17 <sup>■</sup>	1,33 ± 0,71	1,47 ± 0,77
Strain hızı lateralmid (%) (1/s) *	1,59 ± 0,21 <sup>*</sup>	1,28 ± 0,74	0,97 ± 0,42
Strain hızı lateralapikal (1/s) †	1,78 (1,44-2,98) <sup>*</sup>	0,55 (0,03-2,40)	0,84 (0,12-2,99)
Strain hızı inferiorbazal (1/s) *	1,19 ± 0,14	1,15 ± 0,44	0,89 ± 0,34
Strain hızı inferiormid (1/s) †	1,54 (1,10-1,99) <sup>*</sup>	0,89 (0,56-2,42)	0,80 (0,33-1,88)
Strain hızı inferiorapikal (1/s) †	1,67 (1,23-1,89) <sup>*</sup>	0,78 (0,10-2,10)	0,98 (0,16-3,67)
Strain hızı anteriorbazal (1/s) *	1,38 ± 0,10	1,18 ± 0,63	1,14 ± 0,72
Strain hızı anteriormid (1/s) †	1,44 (1,14-1,87) <sup>*</sup>	0,60 (0,18-4,87)	0,77 (0,06-1,25)
Strain hızı anteriorapikal (1/s) †	1,47 (1,23-2,54) <sup>*</sup>	0,43 (0,10-1,77)	0,47 (0,02-3,20)
MPSSHO (1/s) *	1,55 ± 0,07 <sup>*</sup>	0,98 ± 0,24	1,04 ± 0,32

MPSSHO: Miyokardiyal pik sistolik strain hız ortalaması;

\*: ortalama ± standart sapma; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

<sup>\*</sup> : Kontrol vs diğer gruplar p < 0,05

<sup>†</sup> : YB (+) vs YB (-), p < 0,05

<sup>■</sup> : Kontrol vs YB (+) p < 0,0

#### 4.8. Bazal Sol Ventrikülografi Sonuçları

Radyolojik sol ventrikülografik değerlerin gruplar arasındaki dağılımları Tablo 4.13'de verilmiştir. Alan-uzunluk metoduna göre ölçülen ejeksiyon fraksiyonu hasta gruplar arasında farklılık göstermezken kontrol grubunda belirgin olarak daha yüksek saptandı. Diyastol-sonu volüm ve indeksi, sistol-sonu volüm ve indeksi YB olan grupta olmayan gruba oranla daha yüksek olarak bulundu ( $p < 0,05$ ). Atım volümü ve indeksi bakımından hasta gruplar arasında önemli fark izlenmezken, kontrol grubunda atım volümü ve indeksi daha yüksek saptandı. *Centerline* metoduna göre bölgesel fonksiyonlar değerlendirildiğinde (sağ ön oblik projeksiyondaki görüntüye dayanılarak), anterobazal ve apikal segmentlerdeki radyal kısalma oranları, YB olan grupta daha düşük olarak izlendi ( $p < 0,05$ ). Bununla birlikte, bütün segmentlerdeki radyal kısalma oranları kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla daha yüksek olarak bulundu. Global kasılmayı değerlendirmek amacıyla, bütün segmentlerdeki oranlar toplanıp segment sayısına bölüldüğünde elde edilen ortalama değer hesaplandığında, bu değer açısından gruplar arasında belirgin farklılık ortaya çıktı (Şekil 4.16).

**Tablo 4.13.** Radyolojik sol ventrikülografideki parametrelerin gruplar arasındaki dağılımı

	Kontrol (n = 30)	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)
EF (%) <sup>†</sup>	68,50 (61-77) <sup>*</sup>	54,50 (25,8-61,4)	56,50 (27,20-77,20)
Diyastol-sonu volüm*	114,08 ± 12,43 <sup>*</sup>	141,15 ± 40,55 <sup>φ</sup>	129,21 ± 61,44
Diyastol-sonu volüm indeksi <sup>†</sup>	68,05 (55,4-78,9) <sup>■</sup>	76,8 (44,1-131,9) <sup>φ</sup>	69,1,1 (33,2-184,8)
Sistol-sonu volüm*	44,18 ± 4,80 <sup>*</sup>	72,72 ± 35,23 <sup>φ</sup>	58,28 ± 36,16
Sistol-sonu volüm indeksi <sup>†</sup>	23,10 (11,3-32,3) <sup>■</sup>	34,2 (20-88,2) <sup>φ</sup>	24,8 (8,9-106,4)
Atım volümü <sup>†</sup>	88,70 (67-99,7) <sup>*</sup>	73,60 (36,1-91,0)	73,70 (34,90-155,10)
Atım volüm indeksi <sup>†</sup>	44,75 (40-54,3) <sup>■</sup>	37,70 (20,3-52,3)	39,80 (17,7-110,5)
<b>Radyal kılalma (%)</b>			
Anterobazal <sup>†</sup>	31,50 (26-35) <sup>■</sup>	25 (6-37) <sup>φ</sup>	35 (12-53)
Anterolateral*	30,17 ± 3,17 <sup>*</sup>	17,71 ± 7,88	23,39 ± 10,10
Apikal*	30,77 ± 3,84 <sup>*</sup>	13,65 ± 6,11 <sup>φ</sup>	20,36 ± 7,31
Posterobazal*	32,10 ± 2,95 <sup>■</sup>	26,65 ± 7,07	31,21 ± 11,16
İnferior*	31,83 ± 3,77 <sup>*</sup>	20,24 ± 10,90	23,57 ± 14,00
<b>Radyal kasılma ortalama (%)*</b>	31,15 ± 1,93 <sup>*</sup>	20,19 ± 4,95 <sup>φ</sup>	26,45 ± 7,53

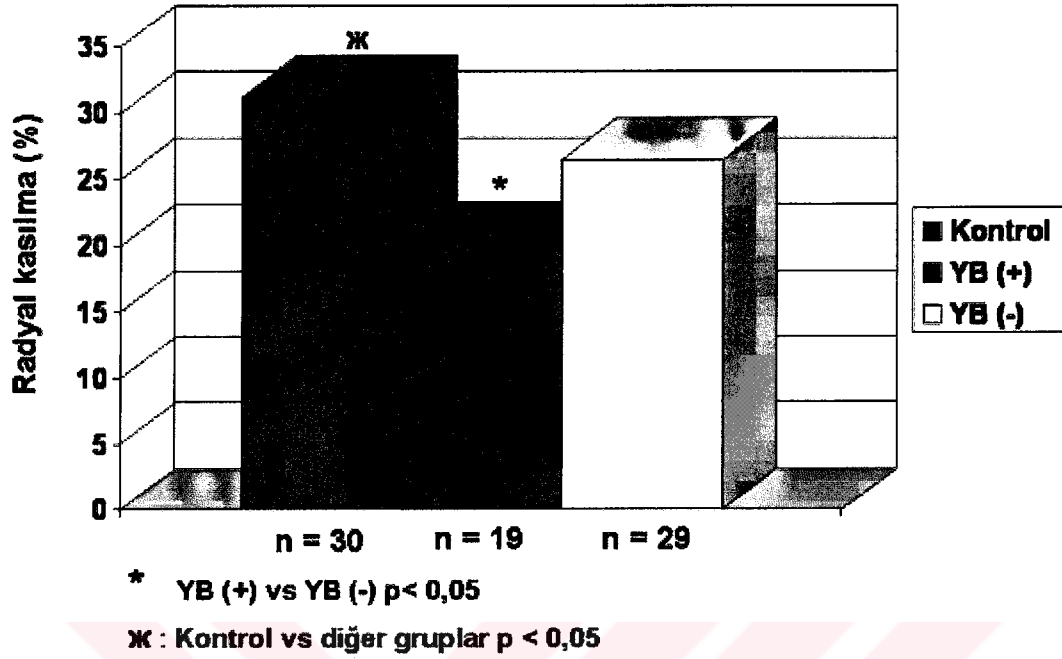
\*: ortalama ± standart sapma ; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)

\* : Kontrol vs diğer gruplar p < 0,05

φ : YB (+) vs YB (-), p < 0,05

■ : Kontrol vs YB (+) p < 0,05





Şekil 4.16. Gruplar arasındaki radyal kasılma ortalaması dağılımı

#### 4.9. Yeniden Biçimlenmenin İzlendiği ve İzlenmediği Hasta Gruplarında 6. Aydaki Ekokardiyografik İnceleme Sonuçları

Hastaların 6. ayda yapılan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik sonuçları Tablo 4.14 ve 4.15'te verilmiştir. Yeniden biçimlenmenin izlendiği grupta ejeksiyon fraksiyonu ve modifiye Simpson metodu ile bakılan EF belirgin olarak daha düşük (Şekil 4.17), DSV, DSVİ, SSV ve SSVİ değerleri (Şekil 4.18) daha yüksek olarak bulundu.

Doppler parametreleri açısından incelendiğinde, iki grup arasında E pik, A pik, E/A oranı, E deselerasyon ve mitral yayılım hızı değerleri bakımından farklılık saptanmadı. Fakat E/E', E/mitral CP oranları yeniden biçimlenme olan grupta daha yüksek olarak kaydedildi (p < 0,05).

M mod ekokardiyografi ile mitral anüler sistolik hareket ölçüm sonuçlarında, septal ve inferior segmentlerde iki grup arasında farklılık saptanırken, lateral ve anterior segmentlerde farklılık izlenmedi (Tablo 4.14). M mod total hareket ortalaması YB olan grupta daha düşük saptandı ( $1,22 \pm 0,24$  cm vs  $1,40 \pm 0,19$  cm,  $P = 0,008$ )

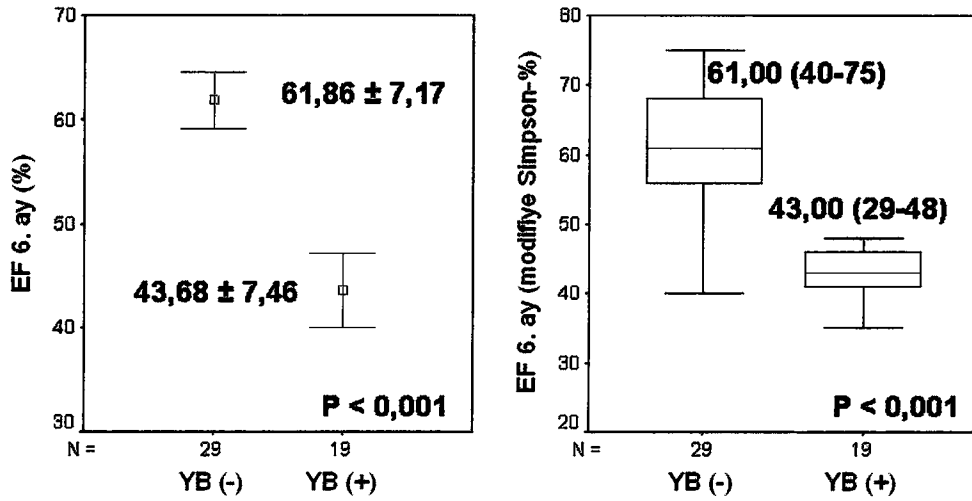
Global sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi için ölçülen miyokardiyal duvar skor indeksi YB olan grupta belirgin olarak yüksek bulundu [ $2,33$  (167-3,92) vs  $1,83$  (1,42-3,25),  $P = 0,011$ ). Miyokardiyal performans indeksi açısından iki grup arasında önemli farklılık saptanmadı.



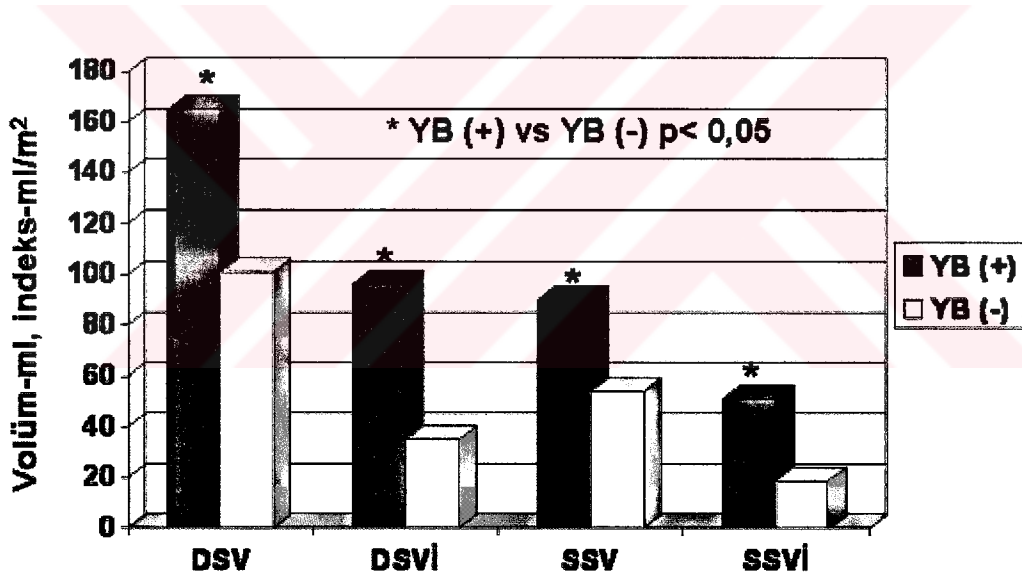
**Tablo 4.14.** Altıncı ay iki boyutlu (2D) ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımı

	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)	P değeri
EF (%)*	43,68 ± 7,46	61,86 ± 7,17	P < 0,001
EF (Simpson-%)†	43,00 (29-48)	61,00 (40-75)	P < 0,001
DSV (ml) †	165,45 (123,30-243,50)	101,00 (66,16-176,60)	P < 0,001
SSV (ml) †	96,78 (72,20-161,20)	34,56 (15,70-98,70)	P < 0,001
DSVİ (ml/m <sup>2</sup> ) †	90,63 (60,80-131-62)	54,60 (39,38-88,55)	P < 0,001
SSVİ (ml/m <sup>2</sup> ) †	51,89 (35,57-87,14)	18,83 (8,97-57,38)	P < 0,001
E pik (m/s)*	0,76 ± 0,31	0,68 ± 0,15	AD
A pik (m/s)*	0,74 ± 0,38	0,67 ± 0,17	AD
E/A †	0,79 (0,42-3,74)	0,90 (0,54-1,96)	AD
Edes (msn)*	211,25 ± 78,96	241,21 ± 64,05	AD
Mitral CP (cm/s) †	45,20 (38,19-76,62)	49,90 (28,43-63,05)	AD
E/E'*	13,09 ± 6,84	8,95 ± 2,83	P = 0,005
E/mitral CP	1,70 ± 0,75	1,46 ± 0,45	P = 0,002
MMAH septal (cm) *	1,03 ± 0,27	1,21 ± 0,27	P = 0,027
MMAH lateral (cm) *	1,38 ± 0,32	1,50 ± 0,274	AD
MMAH inferior (cm) *	1,16 ± 0,25	1,39 ± 0,33	P = 0,014
MMAH anterior (cm) *	1,33 ± 0,46	1,49 ± 0,23	AD
MMAH total (cm) *	1,22 ± 0,24	1,40 ± 0,19	P = 0,008
DHSİ†	2,33 (167-3,92)	1,83 (1,42-3,25)	P = 0,011
MPİ (Tei indeksi) *	0,727 ± 0,270	0,701 ± 0,200	AD

\*: ortalama ± standart sapma; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)



Şekil 4.17. Altıncı aydaki ejeksiyon fraksiyon değerleri



Şekil 4.18. Gruplar arasında 6. aydaki volümler açısından karşılaştırma

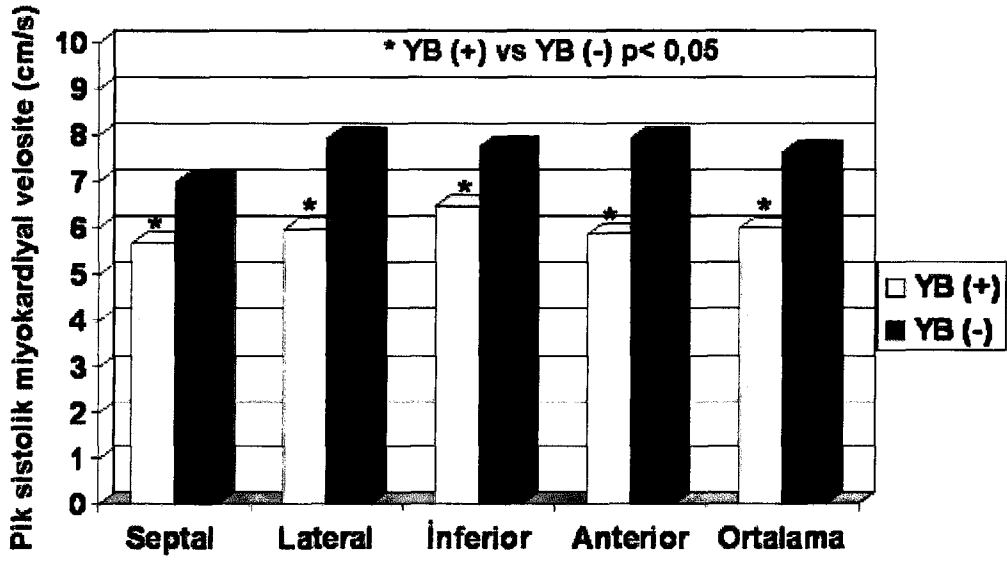
Doku Doppler sonuçları ele alındığında, bakılan tüm segmentlerdeki (septal, lateral, inferior ve anterior) miyokardiyal pik sistolik velosite değerleri, YB grubunda

daha düşük olarak izlendi (Tablo 4.15). Ayrıca bu segmentlerden elde edilen ortalama velosite açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık saptandı ( $5,98 \pm 1,48\text{cm/s}$  vs  $7,63 \pm 1,56\text{cm/s}$ ,  $P = 0,001$ ) (Şekil 4.19). Ayrıca ortalama mitral anüler sistolik velosite de YB grubunda belirgin şekilde daha düşük olarak saptandı (Şekil 4.20).

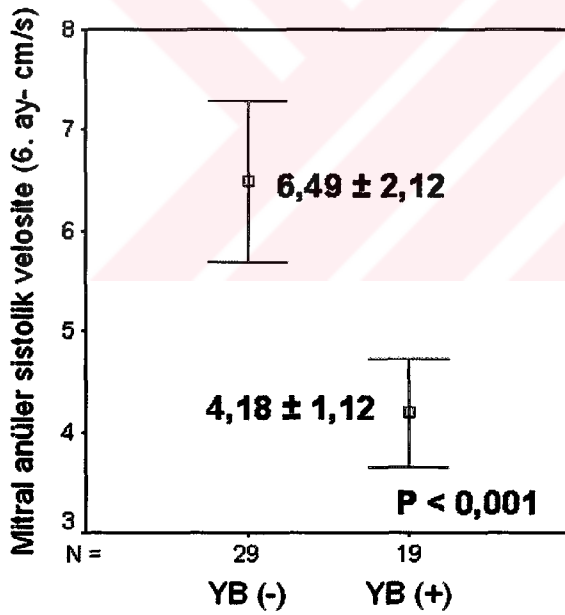
**Tablo 4.15.** Altıncı ay doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arasındaki dağılımı

	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)	P değeri
PSMV septal (cm/s) *	$5,67 \pm 1,63$	$6,97 \pm 1,43$	$P = 0,005$
PSMV lateral (cm/s) *	$5,96 \pm 1,70$	$7,91 \pm 2,36$	$P = 0,003$
PSMV inferior (cm/s) *	$6,47 \pm 1,70$	$7,72 \pm 1,46$	$P = 0,009$
PSMV anterior (cm/s) *	$5,84 \pm 2,11$	$7,93 \pm 2,52$	$P = 0,004$
PSMV total (cm/s) *	$5,98 \pm 1,48$	$7,63 \pm 1,56$	$P = 0,001$
MASV ortalama (cm/s) *	$4,18 \pm 1,12$	$6,49 \pm 2,12$	$P < 0,001$

\*: ortalama  $\pm$  standart sapma; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)



Şekil 4.19. Altıncı ayda bakılan pik sistolik miyokardiyal hızları



Şekil 4.20. Mitral anüler sistolik velosite ölçümü

#### **4.10. Hasta Gruplarında 6. Aydaki Strain ve Strain Hız Ölçümlerinin Sonuçları**

Altıncı ayda ölçülen pik sistolik longitudinal miyokardiyal strain ve strain hız ölçümleri Tablo 4.16 ve tablo 4.17'de gösterilmiştir. Strain ölçümlerinde, midlateral hariç bakılan tüm segmentlerde YB olan ve olmayan gruplar arasında farklılık saptandı. Değerlendirilen 12 segmentin ortalaması da iki grup arasında farklı olarak tespit edildi ( $-7,47 \pm 1,78$  vs  $-14,12 \pm 3,39$ ,  $P < 0,001$ ) (Şekil 4.21). Strain hızlarına bakıldığında, midseptal, midlateral, inferobazal, midinferior ve midanterior segmentler dışında, iki grup arasında önemli farklılık saptandı (Tablo 4.17). Bununla birlikte, strain hız ortalama değeri yeniden biçimlenme grubunda daha düşük bulundu ( $P = 0,001$ ) (Şekil 4.20).



**Tablo 4.16.** Altıncı ay doku Doppler görüntüleme strain parametrelerinin analizi

	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)	P değeri
<b>Strain septalbazal (%)*</b>	6,78 ± 4,25	15,64 ± 5,91	P < 0,001
<b>Strain septalmid (%)*</b>	6,42 ± 4,10	15,26 ± 7,83	P < 0,001
<b>Strain septalapikal (%)*</b>	3,62 ± 3,01	13,25 ± 8,60	P < 0,001
<b>Strain lateralbazal (%)*</b>	12,64 ± 6,20	18,12 ± 7,51	P = 0,011
<b>Strain lateralmid (%)*</b>	12,23 ± 7,51	13,89 ± 5,97	AD
<b>Strain lateralapikal (%)†</b>	3,01 (0,14-13,45)	10,19 (0,2-27,26)	P = 0,001
<b>Strain inferiorbazal (%)*</b>	10,31 ± 6,05	17,58 ± 7,05	P = 0,001
<b>Strain inferiormid (%)*</b>	8,19 ± 5,20	14,41 ± 7,42	P = 0,003
<b>Strain inferiorapikal (%)*</b>	6,77 ± 4,82	13,10 ± 8,32	P = 0,004
<b>Strain anteriorbazal (%)*</b>	8,91 ± 6,61	19,44 ± 10,06	P < 0,001
<b>Strain anteriormid (%)†</b>	3,87 (1,43-26,50)	9,82 (0,12-28,51)	P = 0,021
<b>Strain anteriorapikal (%)†</b>	2,10 (0,10-14,90)	6,54 (-6,24-32,09)	P = 0,033
<b>MPSSO (%)*</b>	7,47 ± 1,78	14,12 ± 3,39	P < 0,001

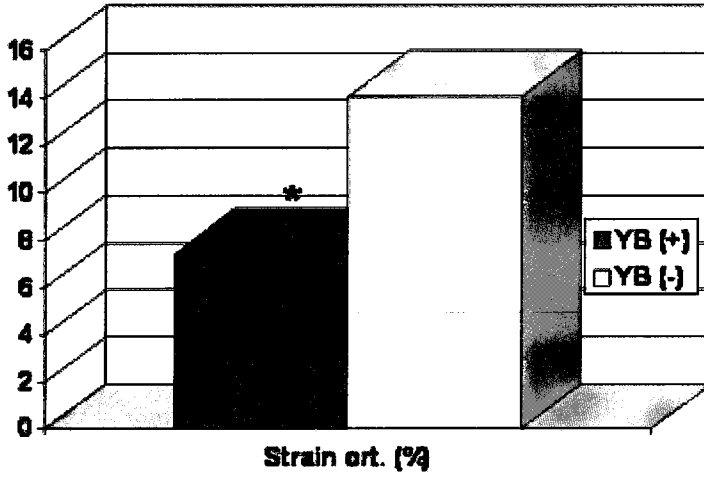
\*: ortalama ± standart sapma; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)



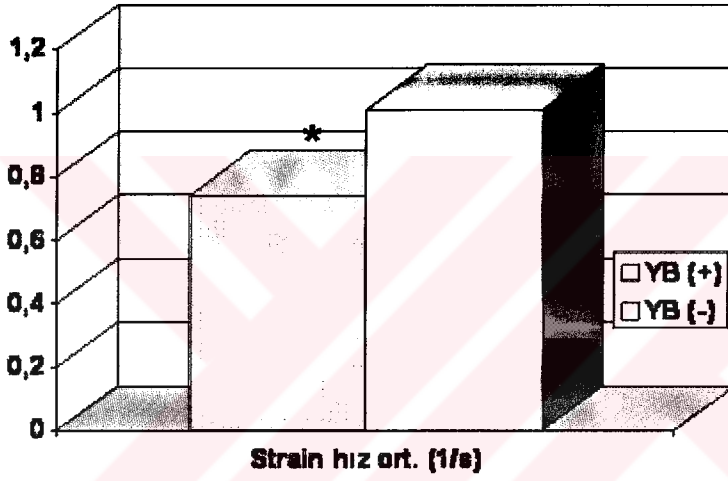
**Tablo 4.17.** Altıncı ay doku Doppler görüntüleme strain hızı parametrelerinin analizi

	YB (+) (n =19)	YB (-) (n = 29)	P değeri
Strain hızı septalbazal (1/s) †	0,89 (0,23-1,60)	1,04 (0,56-2,50)	P = 0,088
Strain hızı septalmid (1/s) †	0,84 (0,10-3,22)	0,99 (0,20-2,10)	AD
Strain hızı septalapikal (1/s) †	0,39 (0,10-1,24)	0,90 (0,03-4,20)	P = 0,031
Strain hızı lateralbazal (1/s) †	1,10 (0,44-3,17)	1,42 (0,27-3,75)	P = 0,033
Strain hızı lateralmid (%) (1/s) †	1,02 (0,12-2,67)	0,94 (0,50-3,12)	AD
Strain hızı lateralapikal (1/s) †	0,54 (0,10-1,98)	1,10 (0,08-5,18)	P = 0,011
Strain hızı inferiorbazal (1/s) *	1,04 ± 0 ,46	1,12 ± 0 ,56	AD
Strain hızı inferiormid (1/s)*	0,95 ± 0,38	0,98 ± 0,38	AD
Strain hızı inferiorapikal (1/s)*	0,67 ± 0,44	1,07 ± 0,71	P = 0,034
Strain hızı anteriorbazal (1/s) †	0,78 (0,23-2,41)	1,48 (0,43-4,59)	P < 0,001
Strain hızı anteriormid (1/s) †	0,37 (0,10-2,70)	0,59 (0,09-2,97)	AD
Strain hızı anteriorapikal (1/s) †	0,23 (0,01-1,70)	0,72 (0,01-2,23)	P = 0,005
MPSSHO (1/s) †	0,74 (0,52-1,59)	1,01 (0,52-2,25)	P = 0,001

\*: ortalama ± standart sapma ; † : medyan değerler (minimum- maksimum değerler)



\* YB (+) vs YB (-)  $p < 0,05$



Şekil 4.21. Altıncı ay strain ve strain hız ortalama değerleri

## 5- TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmada yüksek plazma TNF- $\alpha$  düzeylerinin ve oldukça yeni bir yöntem olan strain analizlerinden elde edilen ortalama strain değerlerinin, akut miyokard infarktüsü sonrası gelişebilen, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili sol ventrikül yeniden biçimlenmesini predikte etmede kullanılabilecek parametreler olduğu gösterilmiştir. Bu iki yöntem daha önceki çalışmalarda yeniden biçimlenmeyi öngördüğü belirtilen bazı klasik ekokardiyografi bulgularına göre daha üstün olarak bulunmuştur.

### 5.1. Akut Miyokard İnfarktüsü Geçiren Hastalarla Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Sol ventrikül volümlerin ve ejeksiyon fraksiyonun iki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenmesi, özellikle akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, sonradan ortaya çıkabilecek klinik olayların ve yeniden biçimlenmenin değerlendirilmesi amacıyla son derece önemlidir. Biplan modifiye Simpson metodu volüm hesabı için önerilen yöntemdir<sup>185</sup>. AMI sonrası izlenen sol ventrikül disfonksiyonu artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve mortalite arasında güçlü negatif bir ilişki mevcuttur. Sol ventrikül EF < %40 olan hastalar daha yüksek EF'ye sahip hastalara göre daha fazla ölüm riski taşımaktadırlar. Bu nedenle AMI sonrası risk stratifikasyonu yaparken EF mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle EF ani kardiyak ölüm için en önemli güçlü prediktördür<sup>186</sup>. Ani kardiyak ölümden primer korunma çalışması olan MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*), EF < %30 olan hastalarda ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*) tedavisinin, 1. yılın sonunda %21, 2 ve 3. yılların sonunda %28 oranında mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte böyle maliyeti oldukça yüksek tedavi seçeneklerini uygularken optimal hasta seçimi oldukça önemlidir. Diğer yandan Hole ve ark<sup>187</sup> kişiler arasında ekokardiyografik ölçümler açısından farklılıklar olduğu ve bu farkların klinik

sonlanımların prognostik değerini etkilediğini ortaya çıkarmışlardır. Kardiyak fonksiyonları değerlendiren konvansiyonel ekokardiyografik metodlar, endokardiyal harekete ve duvar kalınlaşmasına dayanmaktadır. Özellikle eko kalitesinin düşmesi yanıltıcı bilgiler verebilir. Ayrıca Simpson metodunda da endokardiyum bütünüyle değerlendirilemeyebilir ve yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle AMI sonrası sol ventrikül fonksiyonlarını (hem sistolik hem de diyastolik) değerlendirirken daha kantitatif sonuç veren ekokardiyografik parametrelere, özellikle yüksek maliyetli tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, ihtiyaç duyulmaktadır.

Sol ventrikül bazalinin sistol sırasında apekse doğru hareketinin (mitral anüler hareket) M mod ekokardiyografi yöntemi ile belirlenmesi, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır<sup>188</sup>. Bizim çalışmamızda, mitral anüler sistolik hareket bütün segmentlerde, AMI hastalarında belirgin derecede azalmış olarak saptandı. Bizim hasta popülasyonumuz hem anterior hem de inferior miyokard infarktüsü hastalarını içerdiği için bütün segmentlerde izlenen azalma anlamlıdır. Ortalama mitral anüler sistolik hareket değerini biçim çalışmamızda hasta grubunda daha düşük olarak tespit ettik. Bu değer duvar hareket skor indeksi ile güçlü negatif bir korelasyon gösteriyordu. Bu nedenle mitral anüler hareket, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, görüntü kalitesi kötü olan veya ventrikül geometrisi bozuk olan hastalarda kullanılacak invaziv olmayan, kolay uygulanabilen bir yöntemdir.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, çok değişik kardiyovasküler hastalıklarda görülebileceği gibi kardiyak hastalıkların ilk, bazen de tek bulgusu olabilmektedir. Sol ventrikül senkroni ve geometrisinin bütünlüğü, erken diyastolik ventriküler doluş üzerine olan olumlu etkileri açısından son derece önemlidir. İnvaziv olmayan yöntemlerle diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi de önemli prognostik bilgiler vermektedir. Konvansiyonel parametreler (isovolumetrik relaksasyon zamanı ve transmitral Doppler akımları) önyük, ard yük, kalp hızı, sol atriyal ve sol ventriküler komplians gibi faktörlerden etkilenmektedir<sup>189</sup>. Erken diyastolik mitral akımın renkli M mod yayılım hızının (mitral CP) hesaplanması kantitatif ve kantitatif bilgiler vermektedir

ve ön yükten ve diğer faktörlerden, başka Doppler parametreleri gibi etkilenmemektedir. Steine ve ark<sup>190</sup>. akut miyokard infarktüsünü takiben, bozulmuş relaksasyon ve iskemiye bağlı *recoil* nedeniyle, mitral CP'nin belirgin olarak azaldığını ortaya koydular. Garcia<sup>191</sup> mitral CP kesim noktalarını gençlerde 55 cm/s ve orta-yaşlılarda ise 45 cm/s olarak tanımlamıştır. Ventriküler doluş basınçlarını değerlendirmek amacıyla erken diyastolik mitral akım hızı (E)/mitral CP oranı kullanılmaktadır. Moller ve ark<sup>192</sup>. AMI sonrası E/mCP indeksinin  $\geq 1,5$  olmasının hastane içi kalp yetmezliği gelişimini ve mortaliteyi arttırmada güçlü bir prediktör olduğunu rapor etmişlerdir. E/mCP  $> 1,5$  değerinin pulmoner kapiller kama basıncı  $> 12$  mmHg olduğunu göstermede pozitif prediktif değeri %93 ve negatif prediktif değeri %70 olarak rapor edilmiştir<sup>193</sup>. Sol ventrikül doluş basıncının değerlendirilmesinde, transmitral erken akım hızının doku Doppler'le ölçülen mitral anüler erken diyastolik velositeye oranı ile elde edilen E/E' parametresinin de önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir<sup>194</sup>. Ommen ve ark<sup>195</sup>. yaptığı bir çalışmada E/E'  $> 15$  olan hastaların sol ventrikül doluş basınçlarının yüksek olduğunu, E/E'  $< 8$  olan hastaların ise doluş basınçlarının normal olduğunu belirtirlerken, E/E' 8-15 arasında olan grubun değişik sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir ve bu hastalarda doluş basıncını değerlendirmek için ek bilgilere ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada mitral CP değeri AMI grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak bulundu. Bu sonuçlar iskemi nedeniyle bozulan diyastolik fonksiyonların kantitatif olarak gösterilmesi açısından oldukça önemlidir. Yine bizim sonuçlarımıza göre AMI grubunda E/mCP oranı kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak kaydedildi. E/E' oranlarını gruplar arasında karşılaştırdığımızda, AMI geçiren hastalarda E/E' oranı daha yüksek olarak saptandı. AMI hastalarında bu sonuçlarla sol ventrikül doluş basınçlarının arttığını söyleyebiliriz. Özellikle E/mCP ve E/E' oranları beraber değerlendirildiğinde, Ommen ve arkadaşlarının da belirttiği gibi daha değerli bilgiler sunabilir. Ayrıca çalışmamızda, diğer klasik Doppler parametreleri olan transmitral akım hızları, E/A oranı ve E deselerasyon bakımından gruplar arasında farklılık izlenmedi. Bu yüzden diyastolik fonksiyonları değerlendirirken, başka faktörlerden daha az etkilenen parametrelerin kullanılması uygun olabilir.

Doppler ekokardiyografik verilerle elde edilen miyokardiyal performans indeksi ( MPI, Tei-Doppler indeksi), kombine sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi veren güvenilir bir parametredir. Bruch ve arkadaşları<sup>196</sup> yaptıkları çalışmada, MPI'nin semptomatik kalp yetmezliği gelişimi için duyarlı bir ön belirleyici olduğunu rapor ettiler. Bunun yanında yapılan diğer bir çalışmada ise, MPI'nin geleneksel risk faktörlerinden ve kardiyak fonksiyonu değerlendiren başka ölçümlerden bağımsız olarak kalp yetmezliği ile ilgili önemli prognostik bilgiler verdiği gösterilmiştir<sup>197</sup>. Bizim yaptığımız çalışmada miyokard infarktüsü geçiren hastalarda MPI değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptandı. AMI hastalarındaki MPI'deki bu yükseklik bozulmuş global kardiyak fonksiyonlara işaret etmektedir. Özellikle iskemik kalp hastalıklarında hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğuna sıkça rastlanıldığı düşünülürse, sol ventrikül fonksiyonlarının global olarak değerlendiren MPI ölçümü, hastaların prognozları hakkında değerli bilgiler sunabilir.

Doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile ölçülen mitral anüler velosite, sol ventrikülün kontraksiyon ve relaksasyon hızları hakkında bilgi verir. Simonson ve ark<sup>198</sup>. sol ventrikülün uzun aksı boyunca kılmalmasının hem global hem de bölgesel kasılma hakkında bilgi verdiğini gösterdiler. Sol ventrikülün longitudinal sistolik kılması, sistol sırasında mitral anülüsün apekse doğru olan hareketini yansıtmaktadır. Diyastol sırasında ise apeksten uzaklaşır (*recoil*). Apeksin transdüserine karşı kabul edilebilir hareketi olmadığından, mitral anüler hareket, miyokardın uzun aksı boyunca olan kılmasının bir göstergesidir. PW mitral anüler hareket ölçümünün en büyük avantajı, ultrason *beam* ile sol ventrikül kontraksiyonunun paralel olmasıdır. Alam ve ark<sup>199</sup>. anterior MI geçiren hastalarda, anterior ve septal bölgelerde, inferior MI geçirenlerde mitral anülüsün inferior bölgesinde belirgin derecede azalmış velositeler kaydettiler. Bu infarktüs bölgelerindeki velositelerdeki azalmaya paralel olarak, diğer normal segmentlerde de velositelerde azalma kaydettiler. Bu duruma spiral olarak düzenlenmiş miyokard fiberlerinin yol açabileceğini öne sürdüler. Ayrıca yazarlar ortalama pik sistolik mitral anüler velositenin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile oldukça önemli bir korelasyon gösterdiğini ve ortalama pik sistolik velosite  $\geq 7,5$  cm/s değerinin yüksek duyarlılık ve seçicilikle, korunmuş sol ventrikül fonksiyonlarını

predikte ettiğini belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda bakılan 4 bölgede de (septal, lateral, inferior, anterior) pik sistolik mitral anüler velositeler azalmış olarak saptandı. Ayrıca ortalama mitral anüler velosite de kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede düşük izlendi. Ortalama sistolik mitral anüler velosite  $\geq 8,41$  cm/s değerinin %97,2 duyarlılık ve %93,3 seçicilikle normal grubu AMI grubundan ayırdığını gördük. Kalbin uzun aksdaki kasılmasının, çoğunlukla subendokardiyal fiberler aracılığıyla olduğu bilindiğinden ve bu fiberlerin iskemiye olan duyarlılığı da göz önüne alındığında, AMI hastalarında mitral anüler velositelerin azalması beklenen bir durumdur. Özellikle akut iskemi sırasında velositelerin azaldığı düşünülürse, iskemik kalp hastalığı olanlarda veya yüksek risk taşıyan hastalarda provakatif testlerle bu parametrenin kullanılması hem tanısal hem de prognostik bilgiler verebilir. AMI sonrasında sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede, hem bölgesel hem global sistolik fonksiyonlar hakkında bilgi vermesi hem de bu bilgileri kantifiye etmesi nedeniyle mitral anüler sistolik velosite ölçümü, önemli yer almaya başlayacaktır.

Bölgesel ve global sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede ve kantifiye etmede özellikle son yıllarda teknolojiye gelişmelerle birlikte ortaya çıkan yeni bilgisayar-bazlı yazılımlar önemli aşama kaydetmiştir. Renkli doku Doppler ekokardiyografik görüntülerin analizden elde edilen strain ve strain hız analizleri, global ve bölgesel miyokardiyal kasılma hakkında, komşu miyokard segmentin kontraksiyonundan bağımsız olarak ve miyokardın deformasyon (şekil değişikliği) özelliklerini gösteren, hızlı, doğru ve basit şekilde bilgi veren yöntem olarak kullanıma girmiştir<sup>200</sup>. Voigt ve ark<sup>138</sup>. strain ve strain hız gibi doku Doppler parametrelerini insanlar üzerinde kullanarak yaptıkları çalışmalarında, infarktli segmentlerde normal kişilere oranla strain ve strain hızlarında belirgin azalma olduğunu, bunun da duvar hareket skor indeksi ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini rapor ettiler. Yazarlar yaptıkları bu çalışmada bu yeni miyokardiyal deformasyon indekslerinin, kantitatif olarak normal ve kronik infarktli dokuları belirlemede etkin olduklarını bildirmişlerdir. Jamal ve ark<sup>201</sup>. 40 AMI hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında, bölgesel miyokardiyal disfonksiyonu değerlendirme amacıyla apikal 2 ve 4 boşluktan bazal, mid ve apikal segmentlerden (septal, lateral, anterior, inferior) longitudinal doku

velositelerini, strain ve strain hızlarını karşılaştırdılar. Postinfarkt segmentlerde longitüdinale deformasyon belirgin azalmış olarak kaydedildi. Yazarlar strain kesim noktası  $-13\%$  ve strain hızı kesim noktası  $-0,8/s$  olarak alındığında, infarkt segmentlerini  $87\%$  duyarlılık ve seçicilikle tespit edebildiklerini belirttiler. Ayrıca araştırmacılar, AMI sonrası segmental disfonksiyonun derecesini değerlendirmede, strain ve strain hızı gibi deformasyon belirteçlerinin miyokardiyal velositelere göre daha üstün olduğunu ortaya koydular. Longitüdinale strain hızı ile yapılan bir çalışmada, bölgesel duvar hareketlerini değerlendirmede deformasyon indekslerinin konvansiyonel (B- mod ve anatomik M- mod ekokardiyografi) ultrason tekniklerine ve doku Doppler velositelere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir<sup>202</sup>. Miyokardiyal longitüdinale sistolik strain ölçümleri bölgesel fonksiyonlar dışında, global sistolik fonksiyonlar hakkında da önemli bilgiler sunar<sup>203</sup>. Bizim çalışmamızda, 12 segmentten bakılan strain ve strain hızları AMI grubunda belirgin olarak daha düşük saptandı. Çalışmada anterior ve inferior duvar infarktlı hastalar olduğundan bütün segmentlerde tespit edilen azalma doğal karşılandı. Sistolik strain ve strain hız ölçümleri doğru bir şekilde infarkt olan segmentleri infarkt olmayan segmentlerden ayırdı. Bölgesel duvar hareketlerinin yanında global sistolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla bakılan segmentlerdeki strain ve strain hız ortalamaları hesaplandı. Bu ortalama değerler AMI geçiren hastalarda belirgin derecede azalmıştı. Özellikle ortalama değer kesim noktası longitüdinale sistolik strain için  $-15,35\%$  olarak alındığında, kasılma bozukluğu olan hastaları tespit edebilmede duyarlılık  $94\%$ , seçicilik  $100\%$  olarak tespit edildi. Ayrıca bizim çalışmamızda, ortalama strain, strain hızı ve duvar hareket skor indeksi ve bazal EF arasında güçlü korelasyon olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte bizim çalışmamız AMI hastalarında bölgesel kasılmanın yanında global kasılmayı da gösteren ortalama strain görüntülemenin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sonuç olarak, renkli doku Doppler deformasyon indekslerinin bölgesel ve global sistolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendiren, invaziv olmayan, basitçe kullanılabilen yöntemler olduğunu söyleyebiliriz.



## 5.2. Yeniden Biçimlenme Gerçekleşen ve Gerçekleşmeyen Hastaların Karşılaştırılması

Miyokard infarktüsünü takiben sol ventrikülde sistolik performansta ve atım volümünde azalma ile sonuçlanan, histopatolojik değişiklikler ve sol ventrikülde zaman içerisinde izlenen yapısal değişikliklerle karakterize, ventriküler yeniden biçimlenme progresif bir süreçtir. Her ne kadar infarktattan hemen sonra oluşan yeniden biçimlenme, sol ventrikül fonksiyonlarını korumak için kompensatuvar cevap gibi görünse de gözlemler uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonlarına ve prognoza kötü etkisi olduğunu göstermektedir. Pfeffer ve Braunwald<sup>2</sup> sıçanlarda oluşturdukları miyokard infarktüs (MI) modellerinde, ilk kez yeniden biçimlenmeyi gösterdiler. Bu çalışmada yaygın MI indüklenen sıçanların ventriküllerinin diğerlerine oranla, zaman içerisinde daha da genişlediği ve bu durumun da yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ortaya kondu. İlerleyen zaman içerisinde insanlarda yapılan çalışma sonuçlarına göre sol ventriküler yeniden biçimlenmenin, kalp yetmezliği sendromu ile ani kardiyak ölüm ve mortalite gibi klinik sonuçları açısından ilişkili olduğu belirlendi. Yine yapılan çalışmalarda yeniden biçimlenmeyi yavaşlatan veya geri döndüren tedavi seçeneklerinin (ACE inhibitörleri, beta blokerler) doğal gidiş üzerine olan olumlu etkileri ortaya çıkarıldı.

İnfarktüs sonrası sol ventrikülde yeniden biçimlenme açısından riskli hastaları erken belirlemek, özellikle sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin terapötik yollarla modifiye edilebileceğinin anlaşılmasından sonra önem kazanmıştır. Erken sol ventrikül dilatasyonu gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirleyecek klinik değişkenleri tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır<sup>6</sup>.

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sol ventrikül volümleri ile uzun dönem klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösterir raporlar, öncelikle kardiyak kateterizasyon<sup>204</sup> ve sonradan da invaziv olmayan radyonüklid ventrikülografi<sup>205</sup> ve ekokardiyografinin<sup>206</sup> kullanıma girmesi ile bildirilmeye başlandı. Migrino ve ark<sup>103</sup>. MI geçiren hasta popülasyonunda sistol-sonu volüm indeksi ile mortalite arasında devamlı pozitif bir ilişki ortaya çıkardı. White ve ark<sup>102</sup>. reperfüzyon tedavisi sonrası 90 ile 180 dakika arasında alınan sistol-sonu hacim indeksinin 30 günlük ve 1 yıllık mortalitenin

güçlü bir belirleyicisi olduğunu gösterdi. Araştırmacılar aynı zamanda yüksek sistol-sonu hacim indeksine neden olabilecek klinik değişkenleri de tanımladı. Erkek cinsiyet, daha önce anjina veya miyokard infarktüsü öyküsü, kilonun < 70 kg olması, kalp hızının >80/dk olması, sistolik kan basıncının <110 mmHg olması ve ön duvar miyokard infarktüsü geçirilmesi, yüksek sistol-sonu hacim indeksi için bağımsız belirleyiciler olarak bulundu. Fakat bu klinik verilerin prospektif klinik çalışmalarındaki önemi bilinmemektedir. Bizim yaptığımız çalışmada erkek cinsiyet, koroner kalp hastalığı risk faktörleri, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, hastaların kullandıkları ilaçlar, AMI lokalizasyonu (anterior, inferior), tutulan damar sayısı ve uygulanan revaskülarizasyon (PTCA, CABG) yöntemleri açısından yeniden biçimlenme izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında fark saptanmadı.

Pek çok çalışmada ejeksiyon fraksiyonunun ve infarkt lokalizasyonunun, sol ventrikül yeniden biçimlenmesi için kesin olmayan belirleyiciler olduğu gösterilmiştir. İnfarktüs sonrası hayatta kalanların incelendiği 7 yıllık bir çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40 olanların %25'inde belirgin sol ventrikül dilatasyonu gerçekleşmemiştir<sup>207</sup>. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu > %40 olanların ise %53'ünde boşluk hacminde belirgin genişleme olmuştur. Hole ve ark<sup>208</sup>. ejeksiyon fraksiyonları > %40 olan Q dalgalı MI hastaların %12'sinde 2 yıllık izlem sonucunda belirgin sol ventrikül dilatasyonu geliştiğini rapor etti. Bizim yaptığımız çalışmada da yeniden biçimlenme olan ve olmayan hastalarda bazal ejeksiyon fraksiyonları arasında farklılık saptanmadı. Buna bağlı olarak, erken ve agresif tedaviden fayda görecektir hasta grubunu belirlemede erken ejeksiyon fraksiyonu ölçümünün yeterli bilgi vermediğini söyleyebiliriz.

Akut miyokard infarktüsünde erken reperfüzyon, infarkt alanını sınırlamakta ve sol ventrikül fonksiyonlarını korumaktadır<sup>209</sup>. Özellikle artmış troponin T ve kreatinin kinaz-MB (CK-MB) ile ilişkili infarktın yaygınlığı da sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin önemli belirleyicilerindendir. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesi geniş infarktüsü olan hastalarda %35 ile %50 arasında gelişmesine rağmen, infarkt alanının genişliği sol ventrikül yeniden biçimlenmesi için tam olmayan bir belirleyicidir. Diğer

yandan, çok sayıda çalışmada inferior infarktüs sonrası da hastalarda sol ventrikül genişlemesi rapor edilmiştir<sup>141, 210</sup>. Yeni yapılan çalışmalarda yine infarkt lokalizasyonu, sol ventrikül dilatasyonu için bağımsız belirleyici olarak gösterilememiştir<sup>141, 211, 212</sup>. Bizim yaptığımız çalışmada YB izlenen ve izlenmeyen hastalara trombolitik tedavi benzer zamanlarda uygulanmıştır. Her iki grup arasında maksimal CK-MB ve troponin-T konsantrasyonları açısından fark saptayamadık. Yine çalışmamızda sol ventrikül dilatasyonu izlenen grupta anterior MI sayısı fazla olarak gözükse de, bu fark istatistiksel öneme ulaşamamıştır.

Yeniden biçimlenmenin fonksiyonel sebeplerinden birisi de sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında oluşan değişikliklerdir. Diyastolik fonksiyonlar, nekrotik segmentlerde skar gelişimine ve normal segmentlerde de hipertrofiye bağlı olarak bozulmaktadır<sup>213</sup>. Ekokardiyografik olarak belirlenen diyastolik değişkenlerden biri olan erken doluş dalgasının deselerasyon zamanında kısalma, restriktif doluş paterninin bir göstergesidir ve infarkt alanı ile korele olduğu<sup>214</sup> ve infarktüs sonrası hastalarda kötü prognoz belirleyicisi olduğu gösterilmiştir<sup>215, 216</sup>. Yine bir çalışmada ön duvar miyokard infarktüsü sonrası restriktif doluş paterninin (deselerasyon zamanı <130msn) sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin iyi bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir<sup>217</sup>. Bizim çalışmamızda yeniden biçimlenme izlenen ve izlenmeyen hastalarda E deselerasyon benzer olarak bulundu. Diğer bir çalışmada sol ventrikül doluş basıncının bir göstergesi olan erken doluş dalgasının pik hızının M- mod renkli Doppler ekokardiyografi kullanarak belirlenen akım ilerleme hızına oranının (E/mitral CP), deselerasyon zamanından daha iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir<sup>218</sup>. Bizim çalışmamızda ise E/mCp oranı YB olan ve olmayan gruplar arasında farklı değilken, kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek bulundu. Bu sonuç, AMİ geçiren hastalarda diyastolik fonksiyonlarda bozukluk olmasına rağmen, yeniden biçimlenme gelişenler ile gelişmeyenler arasında bir fark olmadığını göstermektedir.

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi veren miyokardiyal performans indeksinin (MPI) AMİ olan hastalardaki prognostik etkisini kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Poulsen ve ark<sup>219</sup> MPI'nin AMI sonrası önemli

prognostik belirteç olduğunu gösterdi. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda MPI'nin özellikle yaşlı hastalarda konjestif kalp yetmezliğini predikte ettiği gösterilmiştir<sup>200</sup>. Bizim çalışmamızda AMI hastalarında MPI yüksek olarak tespit edilirken, YB için anlamlı farklılık izlenmedi. Sonuç olarak, bu parametrenin yeniden biçimlenmeyi öngörmek için kullanılamayacağı görülmüştür.

Bölgesel miyokard fonksiyonlarının kantitatif olarak ölçülebilmesi mevcut ekokardiyografik incelemelerin değerini arttırmaktadır. Doku Doppler görüntüleme lokal miyokard doku hızlarını yüksek temporal ve uzaysal çözünürlükte vermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda mitral akımdan elde edilen E pik değerinin doku Doppler ile elde edilen E' oranının (E/E') sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını belirlemede kullanılacak iyi bir prediktör olabileceği gösterilmiştir<sup>220</sup>. Fakat literatürde bu parametrenin AMI sonrası yeniden biçimlenmeyi öngörmeye kullanıldığını araştıran veri bulunmamaktadır. Biz E/E'ni her iki hasta grubunda benzer bulurken, kontrol grubuna kıyasla AMI hastalarında daha yüksek olarak tespit ettik. Buna bağlı olarak, E/E' ın AMI sonrası gelişen yeniden biçimlenmeyi öngörmediğini ilk kez ortaya koyduk.

Yeniden biçimlenmeyi predikte etmede doku Doppler ekokardiyografi ve strain yöntemleriyle elde edilen bölgesel ve global kasılmayla ilgili verilerin önemiyle ilgili henüz bir çalışma yoktur. Bizim yaptığımız çalışmada, ortalama mitral anüler velosite ve miyokardiyal bazal segmentlerden ölçülerek hesaplanan ortalama miyokardiyal sistolik velosite değerleri YB olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermedi. Bununla birlikte, doku Doppler görüntüleme kalbin dönüşümlü hareketinden etkilenmektedir ve kontrakte ve relakse olan miyokardiyumu ayırt edemeyebilmektedir. Konvansiyonel doku Doppler görüntülemenin bu sınırlılıklarının üstesinden gelmek amacıyla strain ve strain hız görüntüleme metodları geliştirilmiştir. Bu yeni Doppler teknikleri ile son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bölgesel sistolik fonksiyonların yanında global sistolik fonksiyonlar hakkında da kantitatif bilgiler elde edilebileceği gösterilmiştir<sup>206, 221</sup>.

Bizim yaptığımız çalışma, strain ve strain hız parametrelerinden elde edilen global ve bölgesel kasılmayla ilgili verilerin, sol ventriküler yeniden biçimlenmeyi

öngörmedeki önemini araştıran ilk araştırmadır. Çalışmamızda apikal 2 ve 4 boşluktan longitüdünel pik sistolik strain ve strain hız ölçümleri toplam 12 segmentten yapılmıştır ve bu segmentlerin ortalaması alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Lojistik regresyon analizinde ortalama pik sistolik strain yeniden biçimlenmeyi predikte etmiştir. Strain hız gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Yeniden biçimlenmeyi öngörmede ortalama pik sistolik strain değeri  $< -\%12,12$  olarak alındığında, yeniden biçimlenmeyi  $\%100$  duyarlılık,  $\%51,7$  seçicilik,  $\%56,7$  PPD ve  $\%100$  NPD ile tespit etmiştir. Bu çalışma sonucuna göre AMI geçiren hastalarda erken dönemde yapılan strain ekokardiyografik görüntülemenin, ilerleyen zaman içerisinde yeniden biçimlenme gelişebilecek veya gelişmeyecek hastaları ayırmada güvenle kullanılabilceği ortaya çıkmıştır.

Akut miyokard infarktüsü sırasında nörohümorale aktivasyona bağılı olarak artan sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , interleükin-1, interleükin-6) sol ventrikül yeniden biçimlenmesinde önemli rol oynadıkları özellikle hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>222</sup>. Jacobs ve ark<sup>223</sup>. AMI modeli uygulanan sıçanlarda TNF- $\alpha$ 'nın hem infarkte hem de normal segmentlerde arttığını ve bu artışın da kardiyak fibroblastların proliferasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bu etkinin anjiyotensin II ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada, TNF- $\alpha$  ekspresyonunun geniş miyokard infarktüs modellerinde arttığı, bunun da sol ventrikül disfonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu ortaya çıkarıldı<sup>224</sup>. Flesch ve ark<sup>225</sup>. farelerde yaptıkları deneyde, kalpte renin anjiyotensin sistemi ile TNF- $\alpha$  arasında ilişki olduğunu ve bu ilişkinin miyokard infarktüsü sonrası yeniden biçimlenme gelişmesinde önemli roller oynadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte yine farelerde yapılan bir çalışmada, TNF- $\alpha$ 'nın MI sonrası gelişen kalp yetmezliğinde önemli roller üstlendiği gösterilmiştir<sup>226</sup>. Berry ve ark<sup>227</sup> MI modeli sıçanlara etanercept (TNF- $\alpha$  inhibitörü) verdiklerinde lökosit infiltrasyonunun ve ekstrasellüler matriks yıkılımının azaldığını ve kardiyak fonksiyonların korunduğunu rapor ettiler. Sonuçta literatürde TNF- $\alpha$  ile yeniden biçimlenmenin ilişkisini gösteren hayvan çalışmaları olmasına rağmen yeterli insan çalışması bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada bazal ve 6. ayda bakılan plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri yeniden biçimlenme grubunda YB olmayan gruba göre belirgin

derecede fazla olarak tespit edildi. Yeniden biçimlenmeyi predikte etmede TNF- $\alpha$  kesim noktası 10,33 pg/ml olarak alındığında, %89,5 duyarlılık ve %73,9 seçicilik tespit edildi. Ayrıca yapılan analizlerde TNF- $\alpha$  düzeyleri, ortalama pik sistolik strain ölçümleri ile güçlü bir korelasyon gösteriyordu.

Çalışmaya dahil edilen hastalar aldosteron antagonisti ilaç almıyorlardı. Uygulanan medikal tedavi (ACE inhibitörleri, beta-blokerler ve statin) aynı olmasına rağmen hastalarda yeniden biçimlenme gelişebilmektedir.

Bu çalışma TNF- $\alpha$ 'nın ve strain ve strain hız ölçümlerinin insanlar üzerinde yeniden biçimlenmeyi predikte etmedeki rolünü araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Bu sonuçlar ilk kez MI geçiren hastalarda plazma TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun akut dönemde arttığını ve bu artışın da sol ventrikül yeniden biçimlenmesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle TNF- $\alpha$  kalp yetmezliği açısından riskli olan asemptomatik hastaların belirlenmesinde biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilir. Ek olarak, ortalama pik sistolik strain ekokardiyografi sol ventrikül dilatasyonunu önceden belirlemede daha doğru, kantitatif bilgiler sunabilmektedir.

## SONUÇLAR

- 1- AMI hastalarında plazma CRP seviyeleri daha yüksek saptanmıştır.
- 2- AMI geçiren ve kontrol grup hastaları arasında total kolesterol, LDL-kolesterol, lipoprotein (a), homosistein düzeyleri bakımından fark saptanmamıştır.
- 3- AMI geçiren hastalarda bazal ve 6. aylarda bakılan plazma TNF- $\alpha$  seviyeleri yüksektir.
- 4- Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda bölgesel ve global sistolik fonksiyon bozukluğunu ortaya koymada ejeksiyon fraksiyon ölçümü, sol ventrikül volümlerinin modifiye Simpson metodu ile ölçümü, M mod mitral anüler hareket, miyokardiyal performans skor indeksi, ve doku Doppler ekokardiyografik indeksler (mitral anüler hareket, strain ve strain hız) kullanılabilen yöntemlerdir. Fakat strain ve strain hız ölçümü kantitatif oluşu ve sınırlılıklarının diğerlerine göre az olması nedeniyle daha doğru sonuçlar vermektedir.
- 5- AMI hastalarında saptanan azalmış mitral CP, artmış E/E' ve E/mCP oranları diyastolik fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir.
- 6- Bazal TNF- $\alpha$  düzeylerinin yeniden biçimlenmeyi predikte ettiği saptanmıştır.
- 7- Klasik ekokardiyografik parametrelerin yeniden biçimlenmeyi öngörmede yetersiz kaldığı gösterilmiştir.
- 8- Doku Doppler görüntüleme yöntemi olan strain ekokardiyografi, sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin belirlenmesi için kullanılabilir yeni bir prediktördür. Strain ekokardiyografik görüntüleme, duvar hareket skor indeksine göre daha kantitatif sonuçlar vermesi, diğer ekokardiyografik parametrelere göre sınırlılıklarının daha az olması nedeniyle, özellikle AMI geçiren hastalarda prognozu belirlemek, agresif tedavi uygulanacak hastaları ortaya koymak amacıyla güvenle ve kolayca yapılacak bir testtir.
- 9- Yeniden biçimlenme için kullanılabilir iki prediktör olan TNF- $\alpha$  düzeyleri ve ortalama pik sistolik strain değerleri birbirleriyle ilişkilidir.

## KAYNAKLAR

- 
- 1 Glasser SP. The time course of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80(4):506-507.
  - 2 Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-1172.
  - 3 Warner SJC, Libby P. Human vascular smooth muscles: target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol.* 1989;142:100 –109.
  - 4 Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53:31-47.
  - 5 Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;332:100-110.
  - 6 Gaudron P, Eilles C, Kugler I, ve ark. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993;87:755-763.
  - 7 Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling-concepts and clinical implications: a concensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am cardiol* 2000;35:569-582.
  - 8 Erlebacher JA, Weiss JL, Weisfeldt ML, Bulkly BH. Early dilatation of the infacted segment in acute transmural infarction: Role of infact expansion in acute left ventricular enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:210-218.



- 
- 9 Florea VG, Mareyev VY, Samko AN, Orlova IA, Coats AJS, Belenkov YN. Left ventricular remodelling common process in patients with different primary myocardial disorders. In *J Cardiol* 1999;68:281-287.
  - 10 Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH ve ark. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction. Recognition by two-dimensional echocardiography. *N Eng J Med* 1979;300:57-62.
  - 11 McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RJ ve ark. Left ventricular remodelling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693:702.
  - 12 Rouleau JL, de Champlain J, Klein M, ve ark. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:390 – 398.
  - 13 Warren SE, Royal HD, Markis JE, ve ark. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:12–19.
  - 14 St. John Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodelling after myocardial infarction. Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981-2988.
  - 15 Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, ve ark. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:1281–1292.
  - 16 Sadoshima J, Jahn L, Takahashi T, ve ark. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells: an in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem.* 1992;267:10551–10560.

- 
- 17 Lew WYW, Chen Z, Guth B, ve ark. Mechanisms of augmented segment shortening in nonischemic areas during acute ischemia of the canine left ventricle. *Circ Res.* 1985;56:351–358.
  - 18 Hall C. Interaction and modulation of neurohormones on left ventricular remodelling. In: St. John Sutton MG, ed. *Left Ventricular Remodelling After Acute Myocardial Infarction*. London: Science Press Ltd; 1996:89–99.
  - 19 Maytin M, Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial remodelling. *J Nucl cardiol* 2002;9:319-327.
  - 20 Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, ve ark. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-469.
  - 21 Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy. a review. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1140-1149.
  - 22 Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:56-64.
  - 23 Chien KR. Cardiac muscle diseases in genetically engineered mice. evolution of molecular physiology. *Am J Physiol* 1995;269(3 Pt 2):H755-766.
  - 24 Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1998;83: 1-14.

- 
- 25 Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, ve ark. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-1757.
  - 26 Kajstura J, Zhang X, Reiss K, Szoke E, Li P, Lagrasta C, ve ark. Myocyte cellular hyperplasia and myocyte cellular hypertrophy contribute to chronic ventricular remodeling in coronary artery narrowing-induced cardiomyopathy in rats. *Circ Res* 1994;74:383-400.
  - 27 Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, ve ark. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996;98:2854-2865.
  - 28 Kang PM, Izumo S. Apoptosis and heart failure. a critical review of the literature. *Circ Res* 2000;86:1107-1113.
  - 29 Weber KT, Brilla CG. Factors associated with reactive and reparative fibrosis of the myocardium. *Basic Res cardiol* 1992;87(Suppl 1):291-301.
  - 30 Klug D, Robert V, Swynghedauw B. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodelling and the biologic limits of myocardial adaptation. *Am J Cardiol* 1993;71:46A-54A.
  - 31 Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77:863-868.

- 
- 32 Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC Jr, Cruickshank JM, ve ark.. Remodeling and reparation of the cardiovascular system . J Am Coll Cardiol 1992;20:3-16.
- 33 Siwik DA, Chang DL, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. Circ Res 2000;86:1259-1265.
- 34 Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction. a new approach to prevent heart failure?. Circ Res 2001;89:201-210.
- 35 Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, ve ark.. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction [abstract]. J Clin Invest 2000;106:55-62.
- 36 Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. Science 1999;285:1028-1032.
- 37 Ingber DE. Cellular basis of mechanotransduction . Biol Bull 1998;194:323-5.
- 38 Nawata J, Ohno I, Isoyama S, Suzuki J, Miura S, Ikeda J, ve ark. Differential expression of alpha 1, alpha 3 and alpha 5 integrin subunits in acute and chronic stages of myocardial infarction in rats [abstract]. Cardiovasc Res 1999;43:371-381.
- 39 Hsueh WA, Law RE, Do YS. Integrins, adhesion, and cardiac remodeling [abstract]. Hypertension 1998;31(1 Pt 2):176-180.

- 
- 40 Takahashi T, Allen PD, Izumo S. Expression of A-, B-, and C-type natriuretic peptide genes in failing and developing human ventricles. Correlation with expression of the Ca(2<sub>v</sub>)-ATPase gene. *Circ Res* 1992;71:9-17.
- 41 Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, Rizeq MN, Bohlmeyer TJ, Quaife RA, ve ark. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997;100:2315-2324.
- 42 Chen Z, Higashiyama A, Yaku H, Bell S, Fabian J, Watkins MW, ve ark. Altered expression of troponin T isoforms in mild left ventricular hypertrophy in the rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2345-2354.
- 43 Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y, Trombitas K, ve ark. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res* 2000;86:59-67.
- 44 Gwathmey JK, Slawsky MT, Hajjar RJ, Briggs GM, Morgan JP. Role of intracellular calcium handling in force-interval relationships of human ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1990;85:1599-1613.
- 45 Houser SR, Lakatta EG. Function of the cardiac myocyte in the conundrum of end-stage, dilated human heart failure. *Circulation* 1999;99:600-604.
- 46 Haghghi K, Schmidt AG, Hoit BD, Brittsan AG, Yatani A, Lester JW, ve ark. Superinhibition of sarcoplasmic reticulum function by phospholamban induces cardiac contractile failure. *J Biol Chem* 2001;276:24145-24152.

- 
- 47 Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension. Two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41:1127-1132.
- 48 Pierard LA, Albert A, Gilis F, ve ark. Hemodynamic profile of patients with acute myocardial infarction at risk on infarct expansion. *Am J Cardiol* 1987;60: 5-9.
- 49 Jeremy RW, Hackworthy Ra, BautovichG, ve ark. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 989-995.
- 50 Schuster EH, Bulkley BH. Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979;60:1532-1538.
- 51 Jugdutt Bl, Michorowski BL. Role of infarct expansion in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction. A two dimensional echocardiographic study. *Clin Cardiol* 1987;10:641-652.
- 52 Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Infarct expansion does not contribute to late left ventricular enlargement. *Circulation* 1989;80 (suppl II): II589.
- 53 Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Changes in local curvature accompany left ventricular enlargement following anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:15A.
- 54 Vracko R, Thorning D, Frederickson RG. Connective tissue cells in healing rat myocardium. *Am J Pathol* 1989;134:993-1006.

- 
- 55 Bulkley BH, Roberts WC. Steroid therapy during acute myocardial infarction: a cause of delayed healing and of ventricular aneurysm. *Am J Med* 1974;56:211-250.
- 56 Brown EJ, Kloner RA, Schoen FJ, ve ark. Scar thinning due to ibuprofen administration after experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;51:877-883.
- 57 Mittmann C, Eschenhagen T, Scholtz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;39:267-275.
- 58 Pimentel DR, Amin JK, Xiao L, Miller T, Viereck J, Oliver-Krasinski J, ve ark. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res* 2001;89:453-460.
- 59 Takahashi N, Calderone A, Izzo NJ Jr, Maki TM, Marsh JD, Colucci WS. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor-beta 1 expression in rat ventricular myocytes. *J Clin Invest* 1994;94:1470-1476.
- 60 Mc Donald L, Baker C, Bray C, McDonald A, Restieaux N. Plasma catecholamines after cardiac infarction. *Lancet* 1969, ii: 1021-1023.
- 61 Sigurdsson A, Hetd P, Svvedberg K. Short and longterm neurohormonal activation following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993, 126:1068-1076.
- 62 Rouleau J, Moyer L, de Champlain J, ve ark. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991, 68:80D-86D.
- 63 Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.

- 
- 64 Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. *J Clin Invest* 1983;72:732-738.
- 65 Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98:1329-1334.
- 66 Spyrou N, Rosen SD, Fath-Ordoubadi F, et al. Myocardial beta-adrenoceptor density one month after acute myocardial infarction predicts left ventricular volumes at six months. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2072-2080.
- 67 Mann DL. Stress activated cytokines and the heart. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996;7:341-354.
- 68 Benjamin IJ, Jalil JE, Tan LB, Cho K, Weber KT, Clark WA. Isoproterenol induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ Res* 1989;65:657-670.
- 69 Kunapuli SP, Kumar A. Molecular cloning of human angiotensinogen cDNA and evidence for presence of its mRNA in rat heart. *Circ Res* 1987;60: 786-790.
- 70 Jackson B, Mendelsohn FAO, Johnson CI. Angiotensin converting enzyme inhibition: prospects for the future. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991,18(suppl): S4-S8.
- 71 Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H, Paul M, Dzau VJ. Tissue specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res* 1991, 69:475-482.



- 
- 72 Lindpaintner K, Lu W, Niedermajer J, Schieffer B, Just H, Ganten D, Drexler H. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in postinfarction ventricular remodelling in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 1993, 25: 133-143.
- 73 Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2000;46:264-268.
- 74 Sadoshima J, Jahn L, Takahashi T, Kulik TJ, Izumo S. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells. An in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* 1992;267:10551-10560.
- 75 Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*.1994;26:809-820.
- 76 Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation*.1999;99:2694-2701.
- 77 Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:633-641.
- 78 Calderone A, Takahashi N, Izzo NJ Jr, Thaik CM, Colucci WS. Pressure- and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs. *Circulation* 1995;92:2385-2390.

- 
- 79 Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Sakabe K, Onose Y, Fukuda N. Serum hepatocyte growth factor predicts ventricular remodelling following myocardial infarction. *Circ J* 2002;66:1003-1007.
- 80 Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989;1:1122-1126.
- 81 Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman ML, Mann DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997;95:1247-1252.
- 82 Mann DL. Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodelling. *J cardiac Failure* 2002;8(Suppl):S379-S386.
- 83 Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995;92:1487-1493.
- 84 Nakano M, Knowlton AA, Dibbs Z, Mann DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  confers resistance to injury induced by hypoxic injury in the adult mammalian cardiac myocyte. *Circulation* 1998;97:1392-1400.
- 85 Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
- 86 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9.

- 
- 87 Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, ve ark. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-1391.
- 88 Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman ML, Mann DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997;95:1247-1252.
- 89 Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, Glembotski CC, Quintana PJE, Sabbadini RA. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98:2854-2865.
- 90 Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Koretsky AP, Demetris AJ, Feldman AM. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Circ Res* 1997;81:627-635.
- 91 Kubota T, Bounoutas GS, Miyagishima M, Kadokami T, Sanders VJ, Bruton C, Robbins PD, McTiernan CF, Feldman AM. Soluble tumor necrosis factor receptor abrogates myocardial inflammation but not hypertrophy in cytokine-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2518-2525.
- 92 Semb H, Peterson J, Tavernier J, Olivecrona T. Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo. *J Biol Chem* 1987;262:8390-8394.
- 93 Kjekshus J, Mjos O. Effect of free fatty acids on myocardial function and metabolism in the ischemic dogheart. *J Clin Invest* 1994;51:1767-1776.

- 
- 94 Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989;321:280–1287.
- 95 Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Pechock RM, Thompson M, Giroir BP. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF). *Circulation* 1998;97:1375–1381.
- 96 Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, Feldman AM. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by antitumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:12746–12751.
- 97 Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats [abstract]. *Am J Pathol* 1996;148:291-300.
- 98 Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, Mihara K, Miyazaki M, Ohe T, et al. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II. *Circulation* 1998;98:794-799.
- 99 Lamas GA, Pfeffer MA. Increased left ventricular volume following myocardial infarction in men. *Am Heart J* 1986; 111:30-35.
- 100 Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136-1144.

- 
- 101 Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. *Circulation* 1979; 59: 421-430.
- 102 White HD, Norris RM, Brown MA, ve ark. Left ventricular endsystolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
- 103 Migrino RQ, Young JB, Ellis SG, ve ark., for the GUSTO-I Angiographic Investigators. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. *Circulation* 1997, 96: 116-121.
- 104 Jeremy RW, Almann KC, Bautovitch G, Harris PJ. Patterns of left ventricular dilation during the six months after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:304-310.
- 105 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, ve ark. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
- 106 Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349:375- 380.
- 107 Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, ve ark. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1992;86:431-438.

- 
- 108 Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, ve ark. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
- 109 Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:755–763.
- 110 Yoshitomi Y, Nishikimi T, Kojima S, Kuramochi M, Takishita S, Kangawa S, Matsu H. Plasma natriuretic peptides as indicators of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1998;64:153–160.
- 111 Sakata K, Mochizuki M, Yoshida H, Nawada R, Ohbayashi K, Ishikawa J, Tamekiyo H. Cardiac sympathetic dysfunction contributes to left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1641–1649.
- 112 Nagaya N, Goto Y, Nishikimi T, Uematsu M, Miyao Y, Kobayashi Y, ve ark. Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Clinical Science* 1999;96: 129–136.
- 113 Nilsson JC, Groenning BA, Nielsen G, Hansen TF, Trawinski J, Hildebrandt PR, ve ark. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002;143:696-702.

- 
- 114 Sakai Y, tsunoda K, Ishibashi I, Miyazaki Y, Takahashi O, masuda Y. Time course of left ventricular remodelling after myocardial infarction: a two dimensional echocardiographic study. *Jpn Circ J* 2000;64:421-429.
- 115 Takagi S, Sakuragi S, Baba T, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, Sumida H, Nonogi H, Goto Y. Predictors of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction participating in cardiac rehabilitation. *Circ J* 2004; 68: 214–219.
- 116 Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart* 2001;86:638–642.
- 117 Mannaerts HFJ, Van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:680–687.
- 118 Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Gentile F, Lucci D, Maggioni AP, et al., for the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy Investigators. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 2001;141:131-138.
- 119 Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro GM, Antonucci D. Doppler-derived mitral deceleration time an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:230-236.

- 
- 120 Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Santini A, Santoro GM, Antoniucci D, Fazzini PF. Influence of infarct zone viability on left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:3353–3359.
- 121 Carrabba N, Valenti R, Parodi G, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling and heart failure in diabetic patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:1974-1979.
- 122 Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, ve ark. Doppler echocardiographic measurements of flow velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
- 123 Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003;89(Suppl III):iii9–iii17.
- 124 Oki T, Tabata T, Mishiroy Y, Yamada H, ve ark. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(5):308-312.
- 125 Feigenbaum H, Zaky A, Nasser WK. Use of ultrasound to measure left ventricular stroke volume. *Circulation* 1967;38:1092–2099.
- 126 Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, ve ark. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77:979–984.



- 
- 127 Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, ve ark. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1991;67:222–224.
- 128 Vinereanu D, Khokhar A, Tweddel AC, ve ark. Estimation of global left ventricular function from the velocity of longitudinal shortening. *Echocardiography* 2002;19:177–185.
- 129 Alam M, Wardelle J, Andersson E, ve ark. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:343–352.
- 130 Wang M, Yip GW, Wang AY, ve ark. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:820–826.
- 131 Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004;93:249–258.
- 132 Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788–802.
- 133 Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res* 1952;1:162–170.
- 134 Simpson IA. Echocardiographic assessment of the long axis: a simple solution to a complex problem. *Heart* 1997;78:211–212.

- 
- 135 Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, ve ark. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:726–730.
- 136 Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, ve ark. Noninvasive quantification of the contractile reserve of stunned myocardium by ultrasonic strain rate and strain. *Circulation* 2001;104:1059–1065.
- 137 Urheim S, Edvardsen T, Torp H, ve ark. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158–1164.
- 138 Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, ve ark. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:588–598.
- 139 Palmes PP, Masuyama T, Yamamoto K, ve ark. Myocardial longitudinal motion by tissue velocity imaging in the evaluation of patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:818–826.
- 140 Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, ve ark. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:989–995.
- 141 Pirolo JS, Hutchins GM, Moore GW. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1149-1158.
- 142 Touchstone DA, Beller GA, Nygaard TW, ve ark. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in

- 
- humans: a topographic assessment using two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1506–1513.
- 143 Marino P, Zanolta L, Zardini P (GISSI). Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI trial. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:1149–1158.
- 144 White HD, Cross DB, Elliott JM, ve ark. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994;89:61–67.
- 145 Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, santaro GM, Antonucci D. Left ventricular remodelling after primary coronary angioplasty. *Circulation* 2002;106:2351-2357.
- 146 Zellweger MJ, Tabacek G, Zutter AW, Weinbacher M, Cron TA, Müller-Brand J, Pfisterer ME. Evidence for left ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention. Effect of percutaneous coronary intervention on left ventricular ejection fraction and volumes. *Int J Cardiol* 2004;96:197–201.
- 147 Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications: effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation.* 1988;78:906–919.
- 148 Mahmarian JJ, Moye LA, Chinoy DA, ve ark. Transdermal nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction: results of a multicenter prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 1998;97: 2017–2024.

- 
- 149 McDonald KM, Francis GS, Matthews JH, Hunter D, Cohn JN. Long-term oral nitrate therapy prevents chronic ventricular remodeling in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:514–522.
- 150 GISSI-3 investigators. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994;343:1115–1122.
- 151 ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669–682.
- 152 Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95.
- 153 Richer C, Mulder P, Fornes P, et al. Longterm treatment withtrandolapril opposes cardiac remodeling and prolong survival after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;290: 147-156.
- 154 Schieffer B, Virger A, Meybrunn N, Seitz S. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodelling after myocardial infarction in rat. *Circulation* 1994 ;89: 2273-2282.
- 155 Jackson B, Mendelsohn FAO, Johnson Cl. Angiotensin converting enzyme inhibition: prospects for the future. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991,18 (suppl): S4-S8.

- 
- 156 Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 255-259.
- 157 ACE inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2202-2212.
- 158 Van Gilst WH, Kingma JH, Peels KH, ve ark., on behalf of the CAST Investigators. Which patient benefits from early angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:114-121.
- 159 Latini R, Maggioni AP, Flather M, ve ark. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 3132-3137.
- 160 Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, ve ark. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.
- 161 Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G ve ark. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1173-1179.
- 162 McKenna W, Haywood G. The role of ACE inhibitors in the treatment of arrhythmias. *Clin Cardiol* 1990; 13:VII49-52.
- 163 Ebert T. Captopril potentiates chronotropic baroreflex responses to carotid stimuli in humans. *Hypertension* 1985; 7: 602-6.

- 
- 164 Siscovick D, Ragahunathan T, Psaty B, ve ark. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330:1852-1857.
- 165 Kingma HJ, de Graeff PA, van Gilst WH, ve ark. Effects of intravenous captopril on inducible sustained ventricular tachycardia one week after experimental infarction in the anaesthetized pig. *Postgrad Med J* 1986;62:159-163.
- 166 Pfeffer M, Greaves S, Arnold M, ve ark. for the HEART Investigators. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 2543-2551.
- 167 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821– 828.
- 168 Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, ve ark. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.
- 169 Brilla CG, Rupp H. Myocardial collagen matrix remodelling and congestive heart failure. *Cardiologia* 1994;39(Suppl 1):389-393.
- 170 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, ve ark. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- 171 Willenheimer R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? *İnt J Cardiol* 2000;72:143-150.

- 
- 172 Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, ve ark. Beta blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991, 84;2426-2441.
- 173 Basu S, Senior R, Raval U, ve ark. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol in acute myocardial infarction: a placebo controlled, randomized trial. *Circulation* 1997;96:183-191.
- 174 Doughty RN, VVhalley GA, Gamble G, ve ark. Left ventricular remodelling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;29: 1060-1066.
- 175 Mulder P, Richard V, Derumeaux G, ve ark. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodelling. *Circulation* 1997;96:1976-1982.
- 176 Mannaets HFJ, Van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:680-687.
- 177 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E, for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149-2153.
- 178 Otto CM. Textbook of clinical echocardiography second edition. WB Saunders, Philadelphia, 2000.

- 
- 179 De Boeck BWL, Oh JK, Vandervoort PM, Vierendeels JA, Van der Aa RPLM, Cramer MJM. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Failure* 2005;7:19–28.
- 180 Feigenbaum H. *Echocardiography fifth edition*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994.
- 181 Tabata T, Cardon LA, Armstrong GP, Fukamach K, Takagaki M, ve ark. An evaluation of the use of new Doppler methods for detecting longitudinal function abnormalities in a pacing-induced heart failure model. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:424-431.
- 182 Sasayama S, Nonogi H, Kawai C, Fujita M, Eiho S, Kuwahara M.. Automated method for left ventricular volume measurement by cineventriculography with minimal doses of contrast medium. *Am J Cardiol* 1981;48:746-753.
- 183 Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW. Advantages and applications of the centreline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986; 74:293-305.
- 184 Penicka M, Bartunek J, Wijns W, De Wolf I, Heyndrickx GR, De Raedt H, ve ark. Tissue Doppler imaging of left ventricular function after recanalization of an occluded coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:85-91.
- 185 Schiller NB, Shah PM, Crawford M ve ark. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358–368.



- 
- 186 Myerburg RJ, Interian AJr, Mitrani RM, ve ark. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-19F.
- 187 Hole T, Otterstad JE, Sutton MJ, Frøland G, Holme I, Skjærpe T. Differences between echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function by local investigators and a core laboratory in a 2-year follow-up study of patients with an acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiography* 2002;3:263–270.
- 188 Alam M, Rosenhamer G. Atrioventricular plane displacement and left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:427-433.
- 189 Thomas JD, Weyman AE. Echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-999.
- 190 Steine K, Fløgstad T, Stugaard M, Smiseth OA. Early diastolic intraventricular filling pattern in acute myocardial infarction by color Mmode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:119–125.
- 191 Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865– 875.
- 192 Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, ve ark. Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:757–763.
- 193 Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, ve ark. Relation of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1664– 1669.

- 
- 194 Nagueh S, Middleton K, Koplen H, ve ark. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533.
- 195 Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler Imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
- 196 Bruch C, Schmermund A, Marin D ve ark. Tei-index in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1888-1895.
- 197 Arnlöv J, Ingelsson E, Riserus U, Andren B, Lind L. Myocardial performance index, a Doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *Eur Heart Journal* 2004;25:2220-2225.
- 198 Simonson JS, Schiller NB. Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:25-35.
- 199 Alam M, Wardell J, Anderson E, samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:343-352.
- 200 Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, ve ark. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-458.
- 201 Jamal F, Kukulski T, Sutherland GR, Weidemann F, D'hooge J, Bijmens B, Derumeaux G. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional

- 
- myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:723-730.
- 202 Mele D, Pasanisi G, Heimdal A, Cittanti C, Guardigli G, Levine RA, Sutherland G, Ferrari R. Improved recognition of dysfunctioning myocardial segments by longitudinal strain rate versus velocity in patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:313-321.
- 203 Ohte N, Narita H, Miyabe H, Takada N, Goto T, Mizuno H, Asada K, Hayano J, Kimura G. Evaluation of whole left ventricular systolic performance and local myocardial systolic function in patients with prior myocardial infarction using global long-axis myocardial strain. *Am J Cardiol* 2004;94:929-932.
- 204 Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, et al. Use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J*. 1960;60:762.
- 205 Konstam MA, Wynne J, Holman BL, et al. Use of equilibrium (gated) radionuclide ventriculography to quantitate left ventricular output in patients with and without left-sided valvular regurgitation. *Circulation*. 1981;64:578-585.
- 206 Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass. *Circulation*. 1991;84:280-287.
- 207 Petersen CL, Gadsboll N, Staeager C, et al. Changes in left and right ventricular performance and volumes in seven-year survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:659-664.
- 208 Hole T, Vegsundvåg JA, Morstøl TH, Skjærpe T. Early changes in left ventricular volume and function are predictors for long-term remodeling in patients with acute

- 
- transmural myocardial infarction and preserved systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:630-637.
- 209 Touchstone DA, Beller GA, Nygard TW, Tedesco C, Kaul S. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: a tomographic assessment using two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1506-1513.
- 210 Golia G, Marino P, Rametta F, ve ark. Reperfusion reduces left ventricular dilation by preventing infarct expansion in the acute and chronic phases of myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;127:499-509.
- 211 Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, ve ark. Influence of infarct zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:3353-3359.
- 212 Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, ve ark. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-772.
- 213 Raya TE, Gay RG, Lancaster L, Aguirre M, Moffett C, Goldman S. Serial changes in left ventricular relaxation and chamber stiffness after large myocardial infarction in rats. *Circulation*. 1988;77:1424-1431
- 214 Popovic AD, Neskovic AN, Marinkovic J, Lee J-C, Tan M, Thomas JD. Serial assessment of left ventricular chamber stiffness after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;77:361-364.

- 
- 215 Oh JK, Ding ZP, Gersh BJ, Bailey KR, Tajik J. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 1992;5:497–503.
- 216 Nijland F, Kamp O, Karreman AJP, van Eenige MJ, Visser CE. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1618–1624.
- 217 Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro M, Antonucci D, Santini A, Moschi G, Fazzini F.F. An early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99:230-236.
- 218 Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, Fujita T, Sakamoto T, Okamura H. An early predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction: ratio of peak e wave velocity/flow propagation velocity and mitral e wave deceleration time. *Echocardiography* 2002;19:555-563.
- 219 Poulsen SH, Jensen SE, Nielsen JC, Moller JE, Egstrup KE. Serial changes and prognostic implications of a Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:19-25.
- 220 Bolognesi R, Tsiatas D, Barilli AL, et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001; 14:764-772.

- 
- 221 Lopez CS. Two-dimensional strain imaging echocardiography for the evaluation of global left ventricular function: early validation studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; (abstract): 1 (Feb, Suppl):255A.
- 222 Udelson JE, Patten RD, Konstam MA. New concepts in post-infarction ventricular remodeling. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(suppl 3):S3-S12.
- 223 Jacobs M, Staufenberger S, Gergs U, Meuter K, Brandstatter K, Hafner M, Ertl G, Schorb W. Tumor necrosis factor- $\alpha$  at acute myocardial infarction in rats and effects on cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1949–1959.
- 224 Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, Dawood F, Wen WH, Shou Z, Liu P. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- $\alpha$  in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation* 1999;99:1492-1498.
- 225 Flesch M, Höper A, Dell'Italia L, Evans K, Bond R, Peshock R, Diwan A, et al. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation* 2003;108:598-604.
- 226 Heba G, Krzeminski T, Porc M, Grzyb J, Dembinska-Kiec A. Relation between expression of TNF alpha, iNOS, VEGF mRNA and development of heart failure after experimental myocardial infarction in rats. *J Physiol Pharmacol* 2001;52(1):39-52.
- 227 Berry MF, Woo YJ, Pirolli TJ, Bish LT, Moise MA, Burdick JW, Morineb KJ, et al. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial

---

infarction attenuates subsequent ventricular remodeling. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1061–1068.

