



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE SERUM
İGF-1/İGFBP-3 DÜZEYLERİ VE BUNLARIN ERKEN
KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENME İLE İLİŞKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YÜCEL YILMAZ

KAYSERİ-2006



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE SERUM
İGF-1/İGFBP-3 DÜZEYLERİ VE BUNLARIN KARDİYAK
YENİDEN ŞEKİLLENME ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YÜCEL YILMAZ

Danışman
Doç. Dr. NAMIK KEMAL ERYOL

KAYSERİ-2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HASTALAR VE YÖNTEM	27
BULGULAR	32
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46
TEZ ONAY SAYFASI	62

KISALTMALAR

AD	: Anlamalı değil (istatistikte)
ADEİ	: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMİ	: Akut Miyokard İnfarktüsü
AS	: Ateroskleroz
BH	: Büyüme Hormonu
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz MB izoformu
cm	: Santimetre
CRP	: C-Reaktif Protein
DHSİ	: Duvar Hareket Skor İndeksi
DKH	: Düz Kas Hücresi
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EZ	: Ejeksiyon Zamanı
FS	: Fraksiyonel Kısalma
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HgA1c	: Hemogloblin A1c
HT	: Hipertansiyon
IRMA	: İmmünoradyometrik ölçüm

İGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
İVS	: İnterventriküler Septum
İVSDDK	: İnterventriküler Septum Diyastolik Duvar Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KYBÜ	: Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
KYŞ	: Kardiyak Yeniden Şekillenme
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NSTEMI	: İng. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, ST Segment Eleasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü
PD	: Posteriyor Duvar
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PNL	: Polimorfo Nükleer Lökosit
PTKA	: Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
RA	: Renin-Anjiyotensin
STEMI	: İng. ST-Elevation Myocardial Infarction, ST Segment Eleasyonu Olan Miyokard İnfarktüsü
SV	: Sol Ventrikül
SVÇd	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVÇs	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
SVPDDK	: Sol Vevtrikül Posteriyor Diyastolik Duvar Kalınlığı

SVVd	: Sol Ventrikül Diyastolik Hacmi
SVVs	: Sol Ventrikül Sistolik Hacmi
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
USAP	: İng. Anstabil Anjina Pektoris, Karasız Anjina
VKI	: Vücut-kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : AMİ sonrası görülebilen komplikasyonlar.....	14
Tablo 2 : Kardiyak yeniden şekillenmede görülen yapısal değişiklikler....	16
Tablo 3 : SV Fonksiyonlarının lineer değerlendirilmesi.....	25
Tablo 4 : SV Boyut ve Fonksiyonlarının Alan/Volüm Ölçümleri.....	25
Tablo 5 : SV' ün bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesi.....	26
Tablo 6 : Bazal karakteristik özelliklerin karşılaştırılması.....	32
Tablo 7 : KYBÜ' e yatışlarında hastaların klinik özellikleri ve tedavileri...	32

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Aterosklerotik plağın gelişim evreleri	6
Şekil 2: Kardiyak yeniden şekillenme ve kalp yetmezliği.....	16
Şekil 3: İGF-1' in etki mekanizması.....	22
Şekil 4: İGF-1' in AKS' da faydalı etkileri	23
Şekil 5: İGF-1 değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 6: İGF-1BP-3 değerlerinin karşılaştırılması	34

ÖZET

Amaç: İnsülin benzeri büyüme faktörünün (İGF-1) kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri vardır. Miyokard iskemisi oluşturulan hayvan çalışmalarında, İGF-1' in canlı miyokardı apopitozisten koruduğu ve sol ventrikülde (SV) dilatasyon gelişmesine engel olduğu görülmüştür. Bu çalışmadaki amacımız akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanısı konan hastalarda serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerinin tespit edilmesi ve bunların erken dönemde kalpte gelişen kardiyak yeniden şekillenme (KYŞ) ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 65 AMİ hastası, kontrol grubu olarak 26 sağlıklı olgu alındı. Kabulde kardiyak belirteçler (CK ve CK-MB), kan lipit düzeyleri (total, LDL ve HDL) , ikinci gününde de C-reaktif protein düzeyi çalışıldı. Ayrıca ikinci günü sabahı aç olarak alınan kanda serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri çalışıldı. İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerinin tespiti için immüno radyometrik ölçüm yöntemi (İRMA) kullanıldı. Hastaların ekokardiyografileri hastaneden taburcu edilmeden önce, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti tarafından önerildiği şekilde yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. İstatistikte varyans analiz, paired T ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edildi (Tablo). İGF-1/İGFBP-3 ile CK/CK-MB ve CRP arasında korelasyon bulunamadı. Akut miyokard infarktüsü sonrası

erken dönemde izlenen SV boyutlarındaki artma ve sistolik fonksiyonlarındaki azalma ile İGF-1/İGFBP-3 düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı.

Tablo; AMİ sonrası IGF-1/IGFBP-3 seviyeleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
IGF-1 ngr/ml	243,2 ± 87,9	177,2 ± 81,8	0,01
IGFBP-3 ngr/ml	3344,3 ± 831,9	2860,8 ± 1077	0,03

Sonuç: İGF-1 sistemi ve İGFBP-3 AMİ sonrası anlamlı olarak artmaktadır. Ancak AMİ sonrası erken dönemde gelişen KYŞ ile ilişkisi yoktur.

SERUM IGF-1/IGFBP-3 LEVELS ON ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND RELATIONSHIPS WITH EARLY CARDIAC REMODELING

ABSTRACT

Aim: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) have major effects on the cardiovascular system. The experimental studies with animals which have myocardial ischemia showed that, IGF-I attenuates apoptosis of cardiomyocytes in viable myocardium and reduces dilation of the left ventricle (LV). The aim of this study were to determine the changes in circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) activity in consecutive patient with acute myocardial infarction (AMI) and to evaluate the relationship between IGF-I levels and pathologic process of early cardiac remodeling after AMI.

Materials and method: Sixty-five patient with AMI and 26 matched controls were investigated in our study. The cardiac markers (CK, CK-MB), lipid levels (total, LDL, and HDL cholesterol) were measured on admission and C-reactive protein levels on the second day. IGF-1/IGFBP-3 levels were also assessed on the second day after fasting. IGF-1 and IGFBP-3 measurements were performed with immunoradiometric assay (IRMA). Echocardiography was performed according to recommendations of the American Society of Echocardiography before hospital discharge. The variables were expressed as mean \pm standard deviation. Variances analyze, paired T, and Pearson correlation tests were used for statistical analyses.

Results: Compared to normal subjects, IGF-I and IGFBP-3 were significantly elevated upon AMI (Table). No correlation was found between cardiac enzymes,

CRP and IGF-1/IGFBP-3 levels. The increase on size of LV and decrease on systolic functions were not correlated with serum IGF-1 and IGFBP-3 levels.

Table; IGF-1/IGFBP-3 levels after AMI

	Patients	Controls	p Value
IGF-1 ngr/ml	243,2 ± 87,9	177,2 ± 81,8	0,01
IGFBP-3 ngr/ml	3344,3 ± 831,9	2860,8 ± 1077	0,03

Conclusion: AMI is associated with significant increasing in the IGF-I and IGFBP-3 levels, but we have not found a relation between IGF-I levels and early myocardial remodeling after MI.

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde halen en önemli halk sağlığı problemidir; gelişmekte olan ülkelerde ise son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Klasik risk faktörlerinin başlattığı endotel disfonksiyonu, damarın subendotelyal kısmına makrofaj göçünü kolaylaştırır ve makrofajlar lipit fagositozu ile köpük hücrelerine dönüşürler. Bu sırada gelişen düz kas hücre göçü aterosklerotik plağın daha kararlı olmasını sağlar. Aterosklerotik plaktaki yırtılma ve üzerine eklenen trombüs ile akut koroner sendromlar (AKS) oluşur. Koroner kan akımında ani kesilme sonucu miyokard dokusunda nekroz meydana gelir. Nekrotik bölgedeki miyositler kasılma fonksiyonlarını kaybederler. Makroskopik olarak nekrotik bölge kendini hareket bozukluğu olarak gösterir. İyileşme döneminde nekrotik dokunun yerini fibröz dokunun alması ile hem mekanik hem de elektriksel olarak kararsız bir bölge ortaya çıkar. Bu kararsız bölge, erken ve geç dönemde komplikasyonların oluşmasında en önemli kaynaktır. Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrası erken dönemde iskemi ve aritmiler sık görülürken, geç dönemde ise pompa disfonksiyonu artar. Trombolitik tedavi, invaziv tedavi, stent kullanımında ve koroner yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler sayesinde AMİ sonrası erken komplikasyonların önlenmesi ile mortalite azalmış ve bu nedenle kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gibi AMİ' nin geç dönem komplikasyonları daha fazla görülmeye başlanmıştır. Kardiyak yeniden şekillenme (KYS), sol ventrikülün (SV) boyut, şekil ve fonksiyonlarında değişme olarak tanımlanır. Bazen küçük miyokard infarktüslerinden (Mİ) sonra, sol ventriküldeki miyosit kaybının sınırlı olmasına

rağmen KYŞ gelişebilmekte ve kardiyomiyopatiye ilerleyebilmektedir. Bu süreçler tam olarak bilinmemektedir. Aktive eden ve inhibe eden faktörler kesin değildir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1), kalbin embriyolojik gelişiminde önemli yeri olan bir hormondur. İGF-1 eksikliği ile doğan hayvanlar doğumdan kısa süre sonra ölmektedir. Yetişkin insanlarda sağlıklı kalpte olumlu etkileri vardır. İGF-1 düşüklüğü, KAH gelişme riskinde artma ile birlikte. Ayrıca İGF-1, AMİ sonrası erken dönemde SV' yi koruyucu etki göstermektedir.

AMİ sonrasındaki erken dönemdeki serum İGF-1 seviyesi hakkındaki bilgiler çelişkilidir. Kardiyak yeniden şekillenmenin araştırıldığı çalışmalarda genellikle serum İGF-1 düzeyi Mİ geçirenlerde düşük tespit edilmesine rağmen, İGF-1 düzeyi göreceli yüksek olanlarda KYŞ daha az görülmektedir.

Amacımız AMİ tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) yatırılan hastalarda, serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerinin tespit edilmesi ve bunların erken dönemde kalpte gelişen kardiyak yeniden şekillenme (KYŞ) ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Son yıllarda tanı ve tedavide sağlanan büyük gelişmelere rağmen koroner kalp hastalığı ve AMİ sanayi toplumlarında halen büyük bir halk sağlığı problemidir ve gelişmekte olan ülkelerde de giderek artan bir sorundur (1). AMİ' ye bağlı ölümler, yıllar içinde azalmasına rağmen, günümüzde halen hastaların üçte biri kaybedilmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün 2020 yılı için hazırladığı raporda ölüm nedenleri arasında KAH ilk sıradadır (2). Ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Türkiye genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8' dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta ve 60 yaş üzerindeki kişilerin %15' ini etkilemektedir (3,4). Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur (AS). Ateroskleroz, çocukluk döneminde başlar ve bu dönemde en erken lezyonu olan yağlı çizgiler aortada görülebilir. Ateroskleroz, arter intimasında kandan giren aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan karmaşık, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıttır (5).

ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak, kan damarlarının özellikle dallanma ve açılanma noktalarında doğumdan itibaren tıkaçıcı olmayan eksantrik intimal kalınlaşmalar oluşmaktadır. Bu kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim ve kesme gerilimi gibi mekanik güçlere karşı yanıt olarak gelişen bir adaptasyondur (6). İnsanlarda eksantrik intimal kalınlaşma noktalarıyla aterosklerotik lezyonların bölgesel dağılımı benzerlik göstermektedir. Aterosklerotik lezyonlar genellikle

koroner arterler, aorta, karotis arterler ve periferik arterlerde yerleşir (7). Aterosklerozun oluşumunda endotel hücreleri, düz kas hücreleri (DKH), monosit/makrofaj hücreleri ve trombositler rol almaktadır. Aterosklerotik risk faktörlerinin etkisiyle oluşan endotel fonksiyon bozukluğu AS' nin gelişmesinde ilk basamaktır.

Endotel disfonksiyonu

Aterojenik uyarılar, endotelde yapı ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Endotel tabakası aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynar (8). Endotel disfonksiyonuyla nitrik oksit aracılığıyla endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmalar oluşur ve genellikle geri dönüşümlüdür. Ayrıca AS için bilinen risk faktörleri endotel disfonksiyonuna yol açmaktadırlar (9). Endotel disfonksiyonu gelişmesi ile damarların plazma lipoproteinlerine olan geçirgenliği artar.

Düz kas hücrelerinin çoğalması ve intimaya göçü

Aterogenezdeki önemli süreçlerden birisi de DKH' nin çoğalmasıdır. Düz kas hücreleri, AS gelişimi sırasında medya tabakasından intimaya göç ederler ve bu olay aterogenezde temel mekanizmalardan birisidir (10,11). Bu göç özellikle aktive olmuş makrofajlardan salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi kemotaktik ajanlar ile sağlanır (12). Düz kas hücreleri, damar duvarında iki farklı formda bulunur. Kontraktil durumdaki hücreler çok sayıda miyofibril içerir, anjiyotensin ve epinefrin gibi birçok vazoaaktif maddeye yanıt verebilir. Bu formdaki DKH, damarın tonus değişikliklerini ayarlar. Sentez durumundaki hücrelerde ise organeller belirginleşir, yüzeylerinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve PDGF için reseptör sayıları artar. Sentez durumundaki DKH' de hücre dışı bağ dokusu için kollajen sentezi artmıştır. Sentez formundaki DKH, AS' nin ilerlemesinde ve plağın kararlı durumda kalmasında önemli rol oynar.

Trombositler

Trombositler bütün aterosklerotik lezyonlarda görülmezler, ancak damar tıkanması, tromboembolizm ve fibröz plak gelişimi gibi klinik komplikasyonların çoğunda yer alırlar. Protein sentez edemeseler de hücre içinde bulunan granüllerde çeşitli mitojen ve kemotaktik ajanlar (PDGF ve transforme edici büyüme faktörü α - β [TGF α - β]) bulunmaktadır. Bu potent mitojenler DKH' nin intimaya göçleri ve proliferasyonu

için önemlidir. Ayrıca granüller içinde bulunan adenozin difosfat ve epinefrin damardaki makaslama geriliminin (shear stress) artmasına, dolayısıyla endotel hasarına yol açarlar.

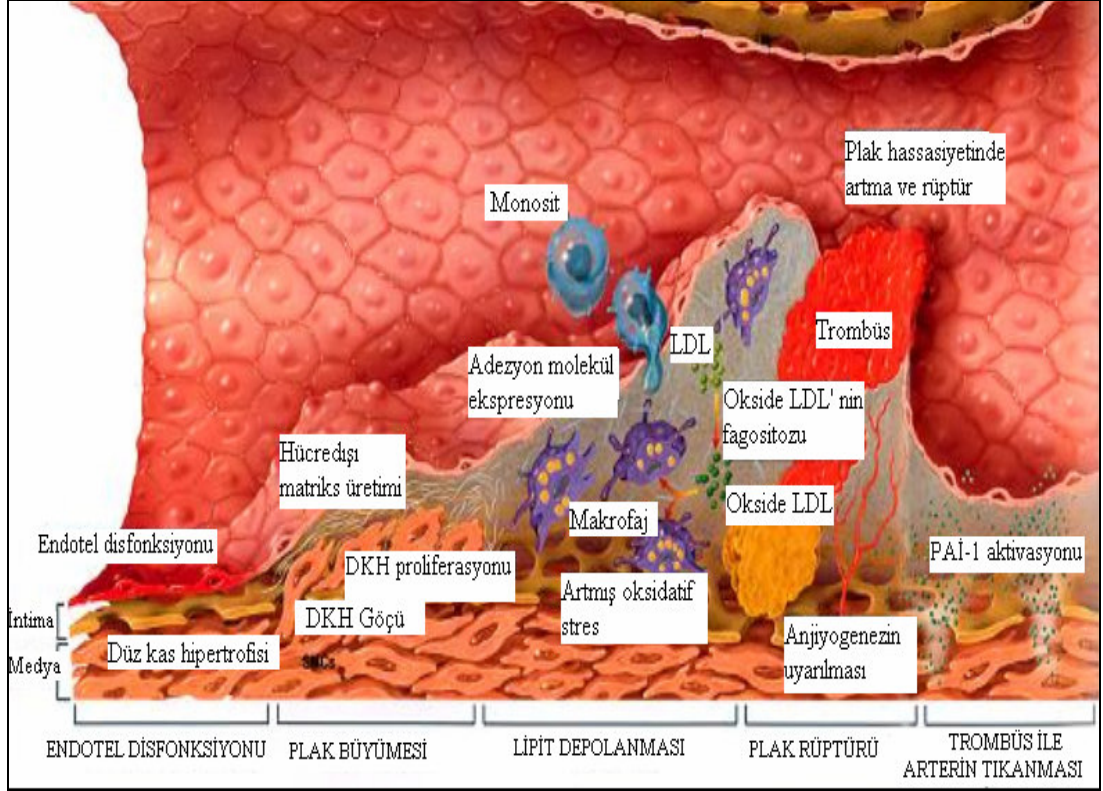
Monosit ve makrofajların subendotelyal alana geçişi

Monosit ve makrofajlar, iltihabi yanıtın ilk basamağında rol oynarlar. Monositler kemik iliğinde oluşumundan sonra kan dolaşımına verilir. Monositlerin bir kısmı damar duvarı endotel tabakasını aşarak dokulara geçer ve makrofaj ismini alır. Makrofajlar uyarıldığında, DKH' nin çoğalmasına ve intimaya göçüne neden olan kemotaktik ve mitojenik faktörleri salgırlar. Makrofajlar, hücre yüzeyinde bulunan LDL reseptörleri yardımıyla subendotelyal dokuya geçen lipoproteinleri içerilerine alırlar ve sindirirler. İçerileri lipoprotein artıklarıyla dolan makrofajlar köpük hücresi haline dönüşürler. Monositler çevre bağ dokusunu eriten bir takım süperoksit, hidrolaz ve metalloproteinazları salgırlar, böylece aterosklerotik plağı daha kararsız hale getirirler.

Yağı çizgiler

Yağı çizgiler büyük oranda tek tip hücre içerir. Bunlar kolesterol-ester damlalarından zengin lipit yüklü makrofajlardır. Mikroskopik görünümüleri nedeniyle köpük hücre olarak isimlendirilir. Düz kas hücreleri makrofajların aralarında bulunur ve yağı çizgiler genişlemeye başladıktan sonra çizgilerin kenarlarında toplanmaya başlar. Yağı çizgiler ayrıca T lenfositte içerir. Aktif makrofaj ve T hücrelerinin aterosklerotik plakta bulunması immünolojik bir reaksiyonun varlığını gösterir (12). Yağı çizgilerde B lenfositler ve polimorfonükleer lökositler (PNL) yer almaz. Yağı çizgiler lümen içine ulaşmaz ve dolayısıyla herhangi bir olumsuz tabloya yol açmazlar.

İlerlemiş aterosklerotik lezyonlarla genellikle aynı anatomik bölgelerde buldukları için yağı çizgilerin, aterosklerozun öncü lezyonu olduğu kabul edilir. Aterosklerotik plağın gelişim evreleri şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1; Aterosklerotik plağın gelişim evreleri

İlerlemiş plaklar

İlerlemiş plaklar lümen daralmasına ve klinik belirtilere neden olabilirler. Lipitler makrofajların sindirme potansiyelini aşarak hücre dışında da birikmeye başladığında aterogenez, yağlı çizgi dönemini geçmiş sayılır. Oksidasyona uğrayan LDL kolesterol, aterosklerotik plaklarda bulunmakla beraber, normalde intimada yoktur. Lipitlerin hücre dışı birikiminden iki mekanizma sorumludur. Birincisi kandan geçen aterojenik lipoprotein parçacıklarının doğrudan hücre dışı matris tarafından tutulması, ikincisi ise köpük hücrelerinin ölümünden sonra lipitlerin açığa çıkmasıdır (12).

Düz kas hücreleri ve bunların sentezlediği bağ dokusu da plakta birikerek oldukça heterojen aterosklerotik lezyonların oluşmasına yol açarlar. Endotel tabakası, aterogenezin erken evrelerinde sağlamken, lezyon ilerledikçe yüzeysel köpük hücreleri tarafından infiltre edilir ve endotel hücrelerinin üzerinde sıyrık ve çatlakların oluşmasına yol açar. Bu sıyrıkların ve çatlakların üzerine trombositler yapışır ve çeşitli büyüme faktörleri salgırlar. Endotel tabakasının geçirgenliğinin bozulmasıyla lipoproteinlerin yanında albümin ve fibrinojen gibi birçok plazma

proteini de medya tabakasına geçer. Ayrıca vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve hücre içi adezyon molekülü-1 gibi lökosit adezyon molekülleri lökositlerin plak altına girmesine ve olayın immünolojik boyutunun ilerlemesine katkıda bulunurlar (13).

Hassas-komplike plak

Hassas plaklar, üzerlerini örten fibröz kapsülün yırtılması ile ortaya çıkan subendotelyal doku üzerine trombüs eklenmesiyle kararsız anjina, Mİ ve ani ölüm gibi AKS'lerin oluşumuna yol açarlar (14). Plağın yırtılması, plağın büyüklüğünden ziyade içeriğine bağlıdır. Lipitten zengin ve yumuşak plaklar, kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassastır ve kolay yırtılırlar (15). Yumuşak plakların doku faktör içeriğinin de yüksek olması plağın yırtıldıktan sonra daha trombojenik olmasını sağlar (16). Plağın yırtılmasında, lipit çekirdeğin büyüklüğü, DKH'lerin azlığı ve plaktaki inflamasyon rol oynamaktadır. Düz kas hücrelerinin aracılık ettiği iyileşme ve tamir işlevi, plağı kararlı hale getirerek yırtılmaya karşı korur (17). Hassas plakların anjiografide tanınması zordur.

Lümen trombozu ve plak içine kanama söz konusu olunca komplike plaktan söz edilir. Plakta bu tür olayların meydana gelmesi lezyonun hızlı ilerlemesine neden olur ve eğer anjiyografik olarak takip edilir ise yeni lezyon oluşumu veya mevcut lezyonun ilerlemesi olarak değerlendirilir (18).

Plak yırtılması

Hassas plaklar daha kolay yırtılırlar. Otopsi çalışmalarında sağlıklı bireylerin %9'unda, diyabet ve hipertansiyonu bulunanların ise %22'inde koroner arterlerdeki aterosklerotik plaklarda yırtılma saptanmıştır (19). Plak sıklıkla fibröz başlığın en ince olduğu, makrofajların ve köpük hücrelerinin yoğunlaştığı, yani en zayıf bölgesi olan omuz bölgesinden yırtılır. Yırtılma bölgesinde bulunan makrofaj hücreleri, inflamatuvar olayın devam ettiğini göstermektedir. Omuz bölgesi, aynı zamanda biyomekanik ve hemodinamik güçlerin yoğunlaştığı yerlerdir. Dolayısıyla plağın yırtılmasında hem plağın içyapısı hem de dış fiziksel güçler etkilidir. Okside LDL ve makrofajlar, apoptozis sürecini hızlandırarak plağı kararlı hale getiren DKH'nin sayısında azalmaya neden olurlar. Lezyon bölgesindeki makrofajlar çeşitli metalloproteinazlar (kollajenaz, jelatinaz, stromeolizinler), sistein proteinazlar

(plazminojen ve aktivatörleri, doku plazminojen aktivatörü [t-PA]) ve proteolitik enzimler salgılayarak lezyonu ve inflamasyonu sınırlandıran, fibröz başlığın mekanik dayanıklılığında sorumlu olan kollajeni eritirler (20). Sonuçta yapısı bozulan başlık kolayca yırtılabilir hale gelir.

Lümen trombozu

Plak yırtılmasının en önemli komplikasyonu koroner arter lümeninin trombüsle tıkanmasıdır. Trombüslerin yaklaşık %75' i plak yırtılması sonrasında oluşurken, %25' i ise genellikle belirgin bir parçalanma olmadan yüzeysel plak erozyonuyla gerçekleşmektedir (21). Trombüs gelişiminde, bölgesel trombojenik içeriğin lümene çıkması, bölgesel kan akımının yavaşlaması ve bireysel tromboza eğilim rol oynamaktadır.

Bölgesel plak makrofajları ve sistemik kan monositlerinden salınan doku faktörleri trombojenik cevapta önemli rol oynarlar (16). Akımın tıkanması başlangıçta trombosit kümelenmesine sebep olur. Sonrasında fibrin ağları trombüsü sağlamlaştırır (21).

ATEROSKLEROZUN KLASİK RİSK FAKTÖRLERİ

Dislipidemiler

Total ve LDL kolesterolün yüksek olması, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün düşük olması KAH için bağımsız risk faktörüdür. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse KAH riski o kadar fazla, ne kadar düşükse KAH görülme riski o kadar azdır. Total kolesterolde %1' lik bir azalma koroner olaylarda %2' lik bir azalmaya neden olur. HDL kolesterol düzeyleri ile KAH görülme riski arasında ters bir ilişki vardır. HDL kolesterolün 65 mg/dl' nin üzerinde olması KAH gelişimi için negatif bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (22).

Sigara

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda AS ile ilgili klinik durumlarda major risk faktörüdür. Sigaranın tek başına aterojen etkisi yoktur, aterojenik etkisini kolesterol bağımlı olarak gösterir (23). Sigara içen sağlıklı gençlerde endotel bağımlı

vazodilatasyonda bozulmalar saptanmıştır. Sigara koroner arter spazmına da neden olur (24).

Hipertansiyon(HT)

Sistemik hipertansiyon, kolesterole bağımlı olarak AS' yi hızlandırmakla beraber, KAH için bağımsız majör risk faktörüdür. Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda KAH' a bağılı ölümleri 1,5–2 kat arttırır (25). Ateroskleroz gelişimine, doğrudan ve renin anjiyotensin (RA) sistemi üzerinden katkıda bulunur (11). Hiperkolesterolemiyle birlikte koroner AS gelişimini arttırır (22).

Diyabet mellitus (DM)

Koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber, eş zamanlı hiperkolesterolemi varlığı koroner AS gelişimini arttırır (22). Koroner arter hastalığı riskini kadınlarda yedi, erkeklerde üç kat arttırır (26). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve koroner trombüs oluşumundan sorumlu olay, plak yırtılmasından çok endotel erozyonudur (27).

Yaş

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üstü KAH için majör risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Yaşlanmayla birlikte KAH' ın mortalitesi de giderek artmaktadır. Diğer risk faktörlerinde olduğu gibi yaşın da KAH riskine katkısı kolesterol düzeylerine bağılıdır (28).

ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞININ KLİNİK TİPLERİ

Kararlı anjina

Son 60 gün içinde tipik göğüs ağrısının sıklığı, süresi ya da başlatan nedenlerinde değişiklik olmaması biçiminde tanımlanır. Göğüs ağrısı tipik olarak bir eforun başlattığı retrosternal rahatsızlık hissidir. Ağrının süresi on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor ya da duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitrogliserinle bir-iki dakika içinde hızla kaybolur ve rezidüel ağrı kalmaz. Kararlı anjinası olan hastaların yarısında istirahat elektrokardiyografisi (EKG) normaldir. Miyokardiyal enzimlerde bir değişiklik olmadığı gibi troponin düzeyleri de artmaz. Ağrı sırasında geçici fizik muayene bulguları olabilir, ancak istirahatta genellikle

normaldir. Koroner anjiyografide aterosklerotik plak, genellikle tek noktada yerleşiktir ve koroner arterlerin proksimalindedir. Olguların az bir kısmında, özellikle diyabetlik hastalarda koroner arter ağacının distalinde veya yaygın hastalık şeklinde olabilir.

Akut koroner sendromlar

Bu başlık altında kararsız anjina, ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI), ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ani kardiyak ölüm anlaşılmaktadır. Patofizyolojisinde aterosklerotik plağın erozyonu, yırtılması ve lezyon üzerinde trombüs gelişimi yer alır.

Kararsız anjina (USAP)

Kararlı anjinanın şiddetinde artma, istirahat anjinası veya infarktüs sonrası anjina gelişmesi durumunda kararsız anjinadan bahsedilir. Ağrı oluşması için gereken efor miktarı azalmıştır ve nitrata cevap vermez. Genellikle hassas aterosklerotik plağın fibröz başlığının yırtılması tablonun ortaya çıkışında etkilidir (29). Kararsız anjinanın en önemli nedeni plak ülserasyonu, hemoraji veya tromboz ile karakterize kompleks koroner arter darlığıdır. Trombüs ne tamamen tıkanmaya yol açar ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine olanak tanır. Tam olmayan ve geçici bir şekilde koroner arter tıkanması, semptomlara yol açar. Kararsız anjinanın Mİ' den farkı, plak distaline kan akımının kısmen devam etmesidir (30). Çoğu hastada ağrı sırasında EKG değişiklikleri görülür. Kardiyak enzimlerde ve troponinlerde artış nekroz olduğunu gösterir. Kardiyak enzimlere göre troponinlerin (T ve I) duyarlılığı daha yüksektir.

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI)

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsünün tanısı, 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, EKG' de ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. İnfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır ve genelde sabit kalsa da artma ve azalma gösterebilir. Bazen hastalar tipik olmayan ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, diyabeti bulunan ve kalp nakli yapılmış hastalarda Mİ sıklıkla sessizdir (31).

ST segment yükselmesi olan Mİ' nin nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombüs tarafından tam tıkanmasıdır. Hassas plağın yırtılmasından sonra kan ile temas eden plak içeriği, trombüs oluşumu için uygun bir yapı oluşturur. Ayrıca endotel fonksiyonları bozulması ile koroner arterde spazm gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından sonra miyokarda nekroz başlar. Nekroz iki şekilde görülür.1) Miyokardın tüm duvarının etkilenmesi (transmural) 2)Subendotelyal bölgede sınırlı kalması (nontransmural). Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları görülebilir.

ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTSEMI)

ST segment yükselmesi olmayan Mİ, EKG' de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur. Tanısı tipik göğüs ağrısının 30 dakikadan daha uzun sürmesi, kardiyak enzimlerin yükselmesi ve 24 saatten uzun süren T dalga negatifleşmesi veya ST segment çökmesiyle konur (29). Hastaların %75' inde infarktüsle ilişkili arterde daralmaya sebep olan kompleks bir plak ve plak üzerinde damarı tam tıkamayan trombüs vardır. Hastaların %25' inde ise tam tıkanma görülmektedir. Hastalarda miyokardiyal hasarın sınırlı olmasının nedeni, tıkalı koroner arterin kendiliğinden trombolizis olması, koroner spazmın çözülmesi veya distal kollateral akımın artmasıyla açıklanabilir.

AKUT KORONER SENDROMLARIN TANISINDA BELİRTEÇLER

Kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz MB (CK-MB)

Serum CK ve onun miyokardiyal izoformu olan CK-MB plazma aktivesi, AMİ' nin başlangıcından sonra 4-8 saat içinde normal sınırlarını aşarak 20-24 saat içinde zirveye ulaşır ve iki üç gün içinde normal düzeyine döner. Serum enzim tayini ile kesin AMİ tanısı için semptomun başlangıcından 6-12 saat geçmesi gereklidir. Kas hastalıkları, alkol intoksikasyonu, DM, iskelet kası travması, kuvvetli egzersiz, konvülsiyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar da CK yüksekliğine neden olur. MB izoformu daha çok kardiyak miyositlerden salınır ve total CK düzeyinin %20' sini oluşturur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemin düz kaslarında düşük konsantrasyonlarında bulunmaktadır. 1-2 gram miyokard nekrozu bile bu

belirteçlerin seviyesini yükseltebilir. Miyokard infarktüsünün tanısı için MB fraksiyonun özgüllüğü göğüs ağrısının ilk 3 saatinde düşüktür ve saatler ilerledikçe MB fraksiyonunun özgüllüğü artar (32).

Miyogloblin

Nekroz başlangıcından 1–3 saat sonrasında nekrotik miyokard yıkımı ile oluşan ve en az 7–12 saat yüksek kalan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Ancak miyokard için özgül değildir (32).

Kardiyak troponin T ve troponin I

Kalbe özgül kontraktıl proteinlerdir. Nekrotik miyokartta kardiyak troponin T' nin salınımı infarktüsün ilk 4–8 saatinde başlar, 24–48. saatte pik yapar. İnfarktüstün sonra iki hafta yüksek kalır ve bu nedenle reinfarktüs için faydalı bir belirteç değildir. Troponin T, infarktüsün yaygınlığı hakkında bilgi verir.

Troponin I ise AMİ tanısı için daha iyi bir belirteçtir. Akut Mİ başlangıcından 3-6 saat sonra nekrotik miyokarddan salınımı başlar ve 24-48 saatte zirve yapar, iki hafta kadar serumda yüksek kalır. Troponin I seviyesinin negatif olması infarktüsü dışlar. Troponin T gibi ilk infarktüsü reinfarktüsden ayırt etmede kullanılamaz. Troponin I infarktüsün yaygınlığı hakkında bilgi vermez. Ancak troponin T gibi de iskelet kas hasarı ve böbrek yetersizliğinden etkilenmez. Bu nedenle AMİ' nin iskelet kası hasarından ayırmada kullanışlıdır. Troponin I' nın duyarlılığı infarktüsün ilk 9–12 saatinde %100' dür. Ancak erken duyarlılığı üç saat altında %30' dur. Saatler ilerledikçe duyarlılığı giderek artar. Troponin I' nın moleküler ağırlığının büyük olması nedeniyle hücre membranından plazmaya geçişi nispeten yavaştır.

Kardiyak troponinlerin belirlenmesi miyokard hasarı için özgüldür ve yeni altın standart belirteçlerdir. CK-MB enzim değeri yüksek olmayan kararsız anjinalıların 1/3' ünde miyokard hasarının tespiti troponinlerin yüksekliği ile olmaktadır (32).

Laktik dehidrogenaz (LDH)

İnfarktüs sonrası 24–48 saat içinde, geç dönemde yükselen bir enzimdir. 3–6 günde pik yapar, 8–14 günde normale döner. 5 izoenzimi vardır. Kalpte esas olarak LDH-1 bulunur. Troponinler, gecikmiş Mİ tanısında LDH' nin yerini almıştır (32).

C-Reaktif protein (CRP)

İnflamasyon, aterotromboz gelişiminin tüm aşamalarında vardır ve plak oluşumu, yırtılması ve sonuçta Mİ gelişiminde kritik role sahiptir (33). Plağın yırtılmasıyla İnterlökin-6 gibi bazı mediatörler sistemik dolaşıma katılıp karaciğerden akut faz proteinlerinin oluşumunu artırır. Bir akut faz proteini olan ve basitçe iltihabi alandan salınan CRP artık majör bir kardiyovasküler risk faktörü kabul edilmektedir (34). Öncelikle karaciğerden salınmasına rağmen, son yayınlarda AS bulunan koroner arterlerden de salgılandığı gösterilmiştir (34). C-reaktif protein aterosklerotik lezyonda serumdan daha çok birikir ve damar hassasiyetinden direk etkilenir (35). Bölgesel adezyon moleküllerinin artışı, endotel plazminojen aktivatör inhibitör-1 artışı, nitrik oksit aktivitesinin azalışı CRP' yi artırmaktadır

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Akut Mİ komplikasyonları, nekrotik miyokard bölgesinde gelişen inflamatuvar, elektriksel ve mekanik bozukluklara bağlıdır. Erken gelişen komplikasyonlar daha çok miyokard nekrozuna bağlı iken, geç ortaya çıkan komplikasyonlar ise inflamasyona ve nekrotik dokunun iyileşmesine bağlıdır (Tablo 1). Komplikasyonlar hastanın mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır. Akut Mİ' ye bağlı ölümlerin çoğu ilk birkaç gün içinde olmaktadır ve en sık nedeni de aritmilerdir. Akut Mİ sonrası %25 hastada ileti bozuklukları, hastaların %90' ından fazlasında ise atriyal veya ventriküler aritmiler görülmektedir (36). İlk 24 saatten sonra gelişen aritmilerde (özellikle ventriküler taşikardi ve fibrilasyon) geç dönem prognozu olumsuz etkilemektedir; genelde nekrotik alanda ani gelişen elektriksel değişikliklere bağlıdır (37). Diğer bir komplikasyon ise; Mİ sonrası aynı damarın tekrar tıkanması veya başka bir damarın tıkanması sonucu postinfarktüs iskemi veya infarktüs gelişmesidir. Postinfarktüs anjina, kararsız anjina grubundandır ve kardiyak olay riskinin en fazla olduğu anjina grubudur (38,39). Ayrıca akut iskemi, kontraktilitede azalma veya miyokard sertliğinde artma nedeniyle SV fonksiyonlarını bozabilir. Sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı miyokard infarktüsü erken dönemlerinde görülen hemodinamik bozukluğun derecesi, nekrozun lokalizasyonuna, yaygınlığına, gelişme hızına ve hastanın daha önce Mİ geçirip geçirmediğine bağlıdır. Daha sonra olaya eklenen stunning ve KYŞ ile fonksiyon bozukluğunun artmasına katkıda bulunur.

Stunning, normal veya normale yakın kan dolaşımı sağlanmasına rağmen miyokarda devam eden fonksiyon bozukluğudur (40). Kardiyak yeniden şekillenme ise, üç boyutlu mikroskobik ve makroskobik olaylar sonucunda kalp dokusunda gelişen anatomik ve fonksiyonel değişikliklerdir. Diğer bir deyişle; LV boyutlarının artması ve fonksiyonlarının bozulmasıdır (41-43). Akut Mİ' den sonra doku iskemisi ve nekrozuna bağlı mekanik komplikasyonlar gelişebilir. Mekanik komplikasyon geliştiğinde, ani hemodinamik bozulma gelişir ve çoğunlukla cerrahi tamir gerektirir. Ayrıca mekanik komplikasyonlar ve aritmiler sınırdaki olan SV fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Perikardit erken veya geç dönemde gelişebilen diğer bir komplikasyondur. Erken gelişen perikardit, nekrotik dokunun perikardı irrite etmesine bağlı iken, geç gelişen perikardit otoimmün etiyolojiye bağlıdır.

Tablo 1; AMİ sonrası görülebilen komplikasyonlar

<ol style="list-style-type: none">1. Elektriksel bozukluklar<ul style="list-style-type: none">• Disritmiler<ul style="list-style-type: none">BradikardiPrematür atımlarTaşiaritmiler; ventriküler, supraventriküler• İleti bozuklukları<ul style="list-style-type: none">Atriyovertriküler nodal; bloklarİntravertriküler; dal blokları, hemiblok2. Pompa disfonksiyonu<ul style="list-style-type: none">• Kontraksiyon bozukluğu; SV-sağ ventrikül yetmezliği, SV anevrizması, infarktüs genişlemesi, sol ventrikülde KYŞ• Mekanik komplikasyonlar; Akut mitral kapak yetmezliği, ventriküler septum rüptürü, serbest duvar rüptürü, psödoanevrizma• Elektromekanik dissosiasyon3. İskemi<ul style="list-style-type: none">• Postinfarktüs iskemi• Erken reinfarktüs veya infarktüs genişlemesi4. Perikardit<ul style="list-style-type: none">• Erken perikardit• Geç perikardit (Dressler sendromu)5. Tromboemboli<ul style="list-style-type: none">• Sistemik emboli• Pulmoner emboli

KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENME (REMODELİNG)

Miyosit hücreleri rejenere olmaz, nekroz geliştiğinde yerini skar dokusu alır. Tamir dönemi AMİ' den hemen sonra başlar ve yaklaşık 4-6 hafta kadar devam eder. Miyokard infarktüsünden sonra nekrotik doku makrofajlar ve PNL' ler tarafından infiltre edilir ve sindirilmeye başlanır. Genel yapı korunmakla birlikte, nekrotik doku yerini fibril demetlerine ve proteoglikan ara maddesine bırakır. Canlı kalan miyokard hücreleri ise hipertrofiye uğrar ve boşlukların doldurulmasına yardımcı olur. Miyositlerdeki hipertrofi, kontraktıl gücün korunmasına yöneliktir. Skar dokusu, miyofibril alanları arasındaki koordinasyonu sağlayan güçlü bir iskelet oluşturur. Böylece SV, ekspansiyon ve kardiyak rüptürden korunmuş olur (44).

Akut Mİ sonrası ventrikül miyokardı ve kavitesinde zamana bağımlı oluşan yapısal (Tablo 2) ve fonksiyonel değişiklikler KYŞ olarak isimlendirilir (45). Sonuçta ventrikülün büyüklüğü ve hacmi artar, şekli bozulur ve duvarı incelir (41-43). Bu değişikliklerin bir kısmı fizyolojik olup kompensatuar iken (erken dönemde), bir kısmı da zararlı etki gösterebilir. Sınırlı Mİ' lerden sonra, kısa zamanda ventrikül fonksiyonlarda bozulma görülmesi bile, oluşan nekroz zaman içinde KYŞ için tetikleyici rol oynayabilir.

Kardiyak yeniden şekillenme için ana uyarıcılar, mekanik yüklenme ve nörohormonal sistemlerin (sempatik/renin-anjiyotensin (RA) sistemi gibi) aktivasyonudur (46). Mekanik yüklenmeye, ya ardyükün artması (aort darlığı, HT vb) veya miyosit sayısının azalması (Mİ vb) neden olur. Kardiyak yeniden şekillenmeyi uyarıcı diğer mediyatörler ise endotelin 1, serbest oksijen radikalleri, sitokinler (Tümör nekrozis faktör α , İnterlökin-6), büyüme faktörleridir (45).

Akut Mİ sonrası erken reperfüzyon gerçekleşmesi miyosit kaybını azaltarak miyokardı koruyabilir, böylece KYŞ' yi ve ventrikül fonksiyonlardaki bozulmayı önleyebilir. Geç reperfüzyon da (ağrının başlamasından itibaren 12 saatten fazla süre geçmesi) nedeni açık olmasa da, nekroz bölgesinin tekrar kanlandırılması skar dokusu oluşumu ile sonuçlanan tamir sürecini destekleyerek prognozu düzeltmektedir (47,48). Nekroz bölgesinde sağlam kalan miyositlere tekrar oksijen ve besin öğelerinin sağlanması hücre fonksiyonlarının normale dönmesini

sağlayabilir. Eğer reperfüzyon gerçekleşmez ise, sadece infarktüs bölgesinde değil sağlam dokuda da yapısal, mikroskobik ve fonksiyonel değişiklikler başlar. Bu doğal süreçlerin birçoğu kompanseuar ve onarıma yönelik olmasına rağmen, bazı durumlarda bu süreçlere aracılık eden ajanlar zararlı da olabilmekte ve istenmeyen KYŞ' ye aracılık edebilmektedir (44).

Tablo 2; Kardiyak yeniden şekillenmede görülen yapısal değişiklikler

<ol style="list-style-type: none">1. Fenotipik Değişiklikler2. Miyosit hipertrofisi3. Fibrozis; hücrelerarası fibrozis perivasküler fibrozis lokalize tamir fibrozisi4. Kan damarları ve mitokondri sayısında göreceli yetersizlik5. Kalsiyum sağlamada yetersizlik6. Hızlı miyozin formlarının yavaş miyosinler ile değişmesi7. Miyosit ölümü
--

Kardiyak yeniden şekillenmenin evreleri

Erken dönem (İlk 24 saat); Miyokard infarktüsü bölgesinde miyosit nekrozu, inflamasyon, hücrel infiltrasyon ve ödem gelişir, kollajen fibril yapısı bozulur. Özellikle anteroseptal transmural Mİ' de miyokard yapısının bozulması, miyositlerde düzensizliğe ve infarktüs bölgesinde ekspansiyona neden olur. Polimorfonükleer lökositlerden salınan bazı enzimler ile ölü miyositler ve retiküler yapı temizlenir. Fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen fibriller ve gelişen yeni kapillerler ile yapı yeniden oluşturulur. Geniş infarktüslerde bu iyileşmenin gecikmesi infarkt ekspansiyonu, anevrizmaya ve rüptür gelişimine yatkınlık oluşturur. Geniş Mİ' llerde erken reperfüzyonun sağlanması ile daha fazla miyosit kurtarılması ve dolayısıyla erken skar oluşumu sağlanarak kardiyak fonksiyonlar korunabilir (44).

Gecikmiş dönem (1-7 gün); Nekrotik dokunun temizlenmesi günler boyu devam eder. Beraberinde yeni damar oluşumu ve fibrozis gelişir. Eğer nekroz miktarı az ise ve reperfüzyon hemen sağlanmış ise fibroblast proliferasyonu 1-2 gün içinde pik yapar (49). Nekroz geniş veya reperfüzyon geç sağlanmış ise bu süre de daha geç

olur. Nekrotik bölgedeki eski kollajenin yıkılarak, yeni kollajenin sentezlemesi için geçen süre önemlidir. Bu süre uzar ise yine ekspansiyon ve anevrizma riski artar.

Reperfüzyon gerçekleşmese de uygulanacak tedavi yaklaşımları ile ventrikül fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olunabilir. Ventrikül fonksiyonlarını bozucu etki yapan faktörler ile (hemodinamik yüklenme), olumlu etki yapan faktörler (iyileşme süreci) arasındaki denge önemlidir. Bu zıt faktörler sempatik sistem ve RA sistemi tarafından değiştirilebilir; önyük ve ardyükü değiştirmesi ile (artma veya azalma) SV fonksiyonlarını etkiler. Ayrıca katekolaminlerin ve anjiyotensinin kardiyak hücrelerde ve fibroblastlarda trofik etkileri vardır. Bununla birlikte sağlam hücrelerde hasara neden olabilirler (49,50). Ayrıca nekrotik dokunun sindirilmesi sırasında PNL'lerden salınan serbest radikaller ve litik enzimler de sağlam miyokardı olumsuz etkileyebilir (51,52).

Geç dönem (1 haftadan sonra); Nekroz bölgesindeki iyileşme süreci ilk hafta içinde en hızlı olmakla birlikte birkaç ay boyunca devam eder. Geniş Mİ'lerden sonra akinetik segment 3-6 ay içinde anevrizmaya ilerleyebilir. Kardiyak fonksiyonlar, nekrotik miyokarddaki iyileşme sürecine ek olarak, infarktüse uğramamış canlı miyokardda meydana gelen değişikliklere de bağlıdır. Bu değişiklikler, özellikle geniş Mİ'lerden sonra kalp yetmezliği gelişmesine neden olabilir. Ayrıca kalan canlı miyokard hücrelerine ulaşan kan dolaşımının miktar ve basınç olarak yeterli olması da SV fonksiyonlarını etkilemektedir.

İnfarktüse uğramamış miyokard segmentlerinde, özellikle nekroza yakın bölgelerde kompensatris hipertrofi gelişir (44).

Miyokard infarktüsü sonrası infarkt ekspansiyonu

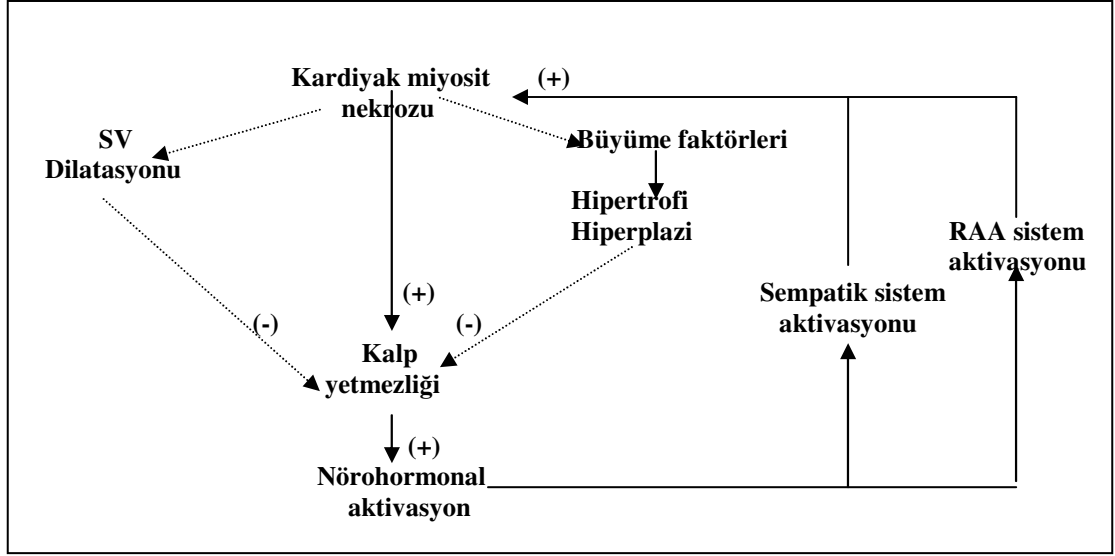
İnfarkt gelişmiş segmentin çapındaki artma olarak tanımlanır. İnfarkt bölgesinde nekroz ile açıklanamayan akut dilatasyon ve incelmeye (53). İnfarkt bölgesindeki orantısız genişleme ve incelme, sıkı bir fibrotik skar dokusu ile dengelenmeye çalışılır. Genişlemenin derecesi nekroz öncesi duvar kalınlığı ile ilişkilidir. Apeks en ince segment olduğu için genişlemeye en duyarlı bölgedir (54). Ekspansiyon gelişmesi mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Genişleme ekokardiyografik olarak

ventrikülde o bölgenin boyutlarında artma ve kasılma kusuru olarak izlenir. Daha çok STEMI' de ve anterior Q dalgalı MI' lerden sonra görülür (44).

Miyokard infarktüsü sonrası ventrikül dilatasyonu

Sol ventrikülde dilatasyon, MI' den hemen sonra başlar, fakat erken dönemde fark edilmeyebilir. Takip eden 1 yıl içinde daha belirgin olur (41, 55). Sol ventrikül dilatasyonu sağlıklı kişilerde de belirli oranda gerçekleşir. Örneğin; maraton koşucularında, istirahatta görülmeyen, ancak egzersiz sırasında ortaya çıkan SV hacimlerinde artma meydana gelir (56). Ventrikül dilatasyonu, fizyolojik ve kompensatuar veya patolojik olarak gelişebilir. Spor sonrası gelişen dilatasyon, MI sonrası oluşan ile aynı değildir. Miyokard infarktüsü sonrası gelişen dilatasyon patolojik ve zararlıdır. Gaudin ve ark. yaptıkları çalışmada, MI geçiren hastalarda 3 yıllık takip sonunda % 20 hastada sol ventrikülde ilerleyici dilatasyon ve global disfonksiyon gördüler ve bu durum sadece infarktüs bölgesinde değil, MI sonrası duvar hareketleri normal olan bölgelerde de vardı (57). Akut miyokard infarktüsü sonrasında dilatasyon izlenen hastalardaki hemodinamik çalışmalarda, erken dönemde submaksimal egzersiz sırasında stroke volumun ve kardiyak outputun göreceli olarak korunduğunun izlenmesi, dilatasyonun daha çok kompensatuar olduğunu ve kardiyak rezervi koruduğunu düşündürmektedir. Bir yıldan sonra ise, dilatasyondaki ve sol ventrikül dolum basınçlarındaki artma, stroke volumunda yeterli artışı sağlamamaktadır. Yani geç dönemde gelişen dilatasyonun faydası yoktur.

Dilatasyon ile ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Yeni bir iskemi veya infarktüs olmamasına rağmen, histolojik çalışmalarda canlı miyokard dokusu içinde iyileşme fibrozisine benzeyen skar dokusu gösterilmiştir (57,58). Kardiyomiyositlerde özellikle anjiyotensin II ve katekolaminlerin nekroz yaptığı bilinmektedir, kalp yetmezliğinde olduğu gibi AMİ sonrası sempatik sistem ve RA sisteminin aktive olması, sağlam miyosit hücrelerinde nekrozu arttırmaktadır (49,50). Nekroz alanlarının giderek büyümesi veya yeni infarktüs gelişmesine bağlı miyosit kaybının devam etmesi durumunda ventriküldeki fonksiyonel denge bozulabilir. Canlı miyokard içindeki bu nekrotik sürecin artan şekilde devam etmesi bu dengenin bozulmasına yardım eder. Sonuçta dilatasyon ilerler ve son dönem kalp yetmezliği ile sonuçlanan miyokard disfonksiyonu gelişir (Şekil 2).



Şekil 2; Kardiyak yeniden şekillenme ve kalp yetmezliği

İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (İGF)

İnsülin benzeri büyüme faktörü, büyüme hormonunun (BH) primer mediatörüdür. İnsülin benzeri büyüme faktörünün 2 tipi vardır (İGF 1-2). İnsülin benzeri büyüme faktörleri, insülin benzeri etkileri hemen ortaya çıkar, BH' nun etkilerine aracılık ettiği aktivitesi ise geç başlar. İnsülin benzeri büyüme faktörü, miyokardı da içine alan pek çok dokuda hücre çoğalmasında, farklılaşmasında, hücre nekrozu ve apoptozisinin inhibe edilmesinde anahtar rol oynar (59).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, 70 aminoasitten oluşan tek zincir bir polipeptiddir ve proinsülin ile büyük yapısal benzerlikler gösterir (59). Etkilerini otokrin, parakrin ve endokrin yolla gösteren İGF-1'in regülasyonu karmaşık mekanizmalar ile sağlanır (60-64). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in büyük kısmı pituitar BH kontrolünde karaciğerden sentezlenir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 kan düzeyi yaşla birlikte giderek azalır ve 65 yaş altı ile üstü bireyler arasındaki fark neredeyse %50 'ye ulaşır. Serbest halde plazma yarı ömrü 20 dakika iken, bağlayıcı proteinlere bağlı olduğu durumda bu süre uzar (12-18 saat). Serum İGF-1 konsantrasyonları beslenme durumu, GH salınışı yanı sıra insülin ve tiroid hormon düzeylerinden de etkilenir (65,66).

İnsülin benzeri büyüme faktörü asıl etkisini hücrelerin yüzeyindeki reseptörleri aracılığı ile gösterir. Reseptörleri kalp kası, damar endoteli ve damar düz kası gibi pek çok dokuda bulunur (63,64). İnsülin reseptörleri ile benzerlikleri olmasına rağmen, İGF-1 insülin reseptörleri üzerinden etki göstermez. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 kan dolaşımında İGF-1 bağlayıcı protein (İGFBP) olarak isimlendirilen taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınır (İGFBP 1-6). Dolaşımdaki İGF-1'in büyük kısmı İGFBP-3' e bağlıdır ve sadece %1'i serbest formdadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, dolaşımda İGFBP' ler ile ikili veya asid-labil subünit ile üçlü kompleksler halindedir. Taşıyıcı proteinler, İGF-1 in aktivitesini olumlu veya olumsuz yönde değiştirebilirler, ayrıca serbest halde de biyolojik aktiviteleri vardır (67). Çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir. Örneğin; İGF-1' in İGFBP-3' e olan affinitesi, İGF-1 hücre yüzey reseptörlerinden daha fazladır ve taşıyıcı proteinler ile oluşturduğu kompleksler kapiller bariyeri geçemeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle deneysel çalışmalar bağlayıcı proteinlerin İGF-1'in aktivitesini sınırladığını düşündürmektedir (67,68). Ancak diğer bulgulara göre, İGFBP-3' ün, İGF-1'in reseptörüne bağlanması ile hücre içi sinyal iletimini etkilediğini ve hedef dokuya İGF-1'in taşınmasını kolaylaştırarak İGF-1 reseptörlerinin downregülasyonunu engelleyerek İGF-1' in aktivitesini artırmaktadır. Sonuçta, bağlayıcı proteinler İGF-1'in aktivitesini inhibe etmekten çok artırmaktadır (69-71). İGFBP' lerin proteolize uğraması İGF-1'e bağlanma kapasitelerini azaltabilir veya tamamen ortadan kaldırabilir. Bu nedenle proteazlar (prostat spesifik antijen, plazmin, trombin ve gebelikle ilişkili plazma protein A vb.) İGF-1' in biyoaktivitesini etkiler.

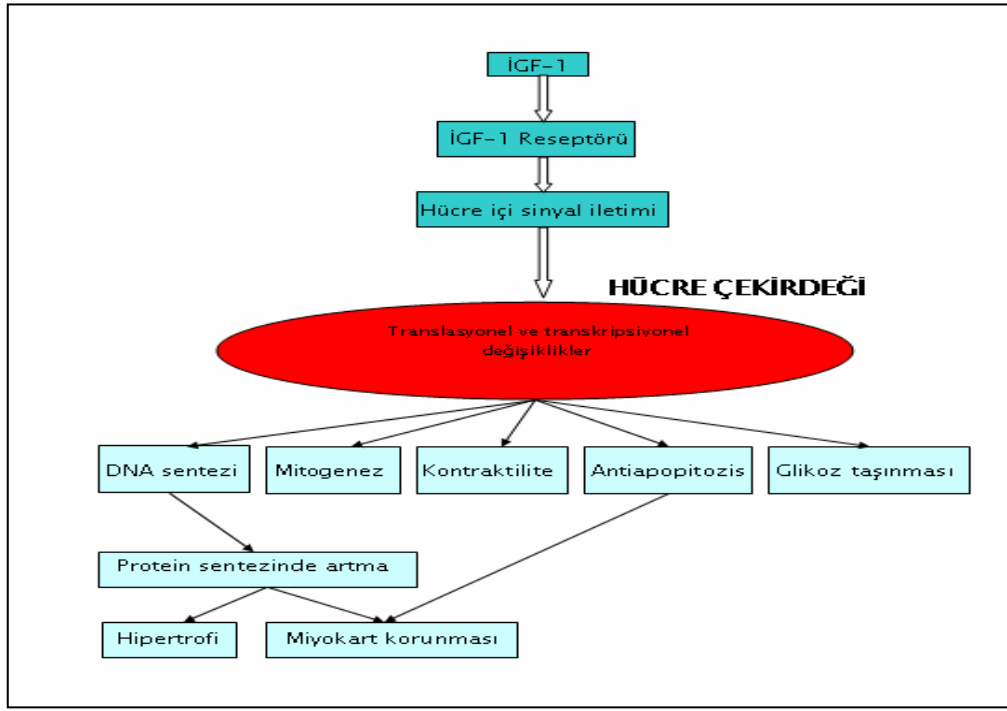
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in kardiyak etkileri

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, kardiyak DNA ve protein sentezini artıran ve proteinlerin yıkılmasını engelleyen, erken neonatal kardiyomiyosit gelişmesinde ve farklılaşmasına katılan bir proteindir (72-75). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 neonatal rat kalp kasında aktin, hafif-ağır zincir miyozin gibi kasılma proteinlerin sentezini artırır (73,76). Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda, İGF-1 büyüme ile ilgili genleri etkiler, DNA replikasyonunu, miyosit çekirdek bölünmesini ve hücre bölünmesini aktive eder (77). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 hormonu ve reseptörleri fetal ve erişkin miyokardında vardır (64,78). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 eksikliği ile doğan hayvanların doğumdan hemen sonra ölmeleri, embriyolojik gelişmede miyokardın farklılaşması için İGF-1'in gerekli olduğunu

göstermektedir (64). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in etki mekanizması şekil 3' de özetlenmiştir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 insanın büyüme döneminde kardiyak yapıyı etkilemektedir. Sol ventrikül kitlesi ve duvar kalınlıkları başta olmak üzere yapısal ve fonksiyonel gelişim üzerinde etkisi vardır. Büyüme hormonu eksikliği ile doğan ve uzun süre tedavi almayanlarda SV kardiyak atrofi görülür (79-82). Akromegali olanlarda ise SV kitlesi artar (83). Hipertansif hastalarda ve hipertrofik kardiyomiyopati gelişen hastalarında SV kitlesinin artmasına katkıda bulunur (84-86). Bunu miyositlerde protein sentezini artırma yolu ile direk büyümeyi stimüle ederek gerçekleştirir (72,87,88). Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda protein sentezinin artması yanı sıra, miyokard dokusunda İGF-1 reseptör sayısı ve reseptörlerinin İGF-1' e olan affinitelerinin artması ile miyositlerde hipertrofiye rol oynar (89-91). Ventrikül kontraksiyonu üzerinde İGF-1'in *in vivo* etkisi hakkında bilgiler sınırlıdır. Deneysel çalışmalarda, İGF-1'in miyositteki hücre içi kalsiyumunu artırarak ve direk miyokardı etkileyerek miyokard kontraksiyonunu arttırdığı görülmüştür (92-94). Ayrıca İGF-1 gen ekspresyonunu değiştirerek de kardiyak miyositlerde hücre içi kalsiyum miktarını artırır (95).

Kalpte yaşlanma veya kalbi etkileyen patolojiler ile ortaya çıkan yapısal değişiklikler, eninde sonunda kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği ile sonuçlanan kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Bu değişiklikler de şu anki bilgilerimize göre geri dönüşüzdür (96). Miyokard iskemisi/reperfüzyon hasarında, Mİ'de ve kalp yetmezliğinde sıklıkla miyosit kaybı vardır. Buna rağmen canlı miyositlerde gelişen hipertrofi ve hücrelerarası mesafede kollajen birikimine bağlı zamanla kardiyak kitlede artma görülür (97). Miyokard infarktüsünde hücre nekrozu ile birlikte apoptozis de hücre kaybını artırır. Apoptozis, miyokardiyal hastalıkların pek çok tipinde ve yaşlanma gibi belirgin nekrozun olmadığı durumlarda görülen miyosit kaybindan sorumludur (98). İGF-1 birçok dokuda apoptozisten korumaktadır. (99-101). Laboratuvar hayvanlarda oluşturulan Mİ ve kalp yetmezliği modellerinde İGF-1 verilmesi miyositlerde apoptozisi azaltmakta ve kardiyak fonksiyonları korumaktadır (64,102). İGF-1'in kalp üzerindeki antiapoptotik aktivitesi fizyolojik konsantrasyonlarında görülmesine rağmen, diğer büyüme faktörlerinin farmakolojik düzeyde bile böyle bir etkisi gösterilememiştir (64,103).



Şekil 3; İGF-1' in etki mekanizması

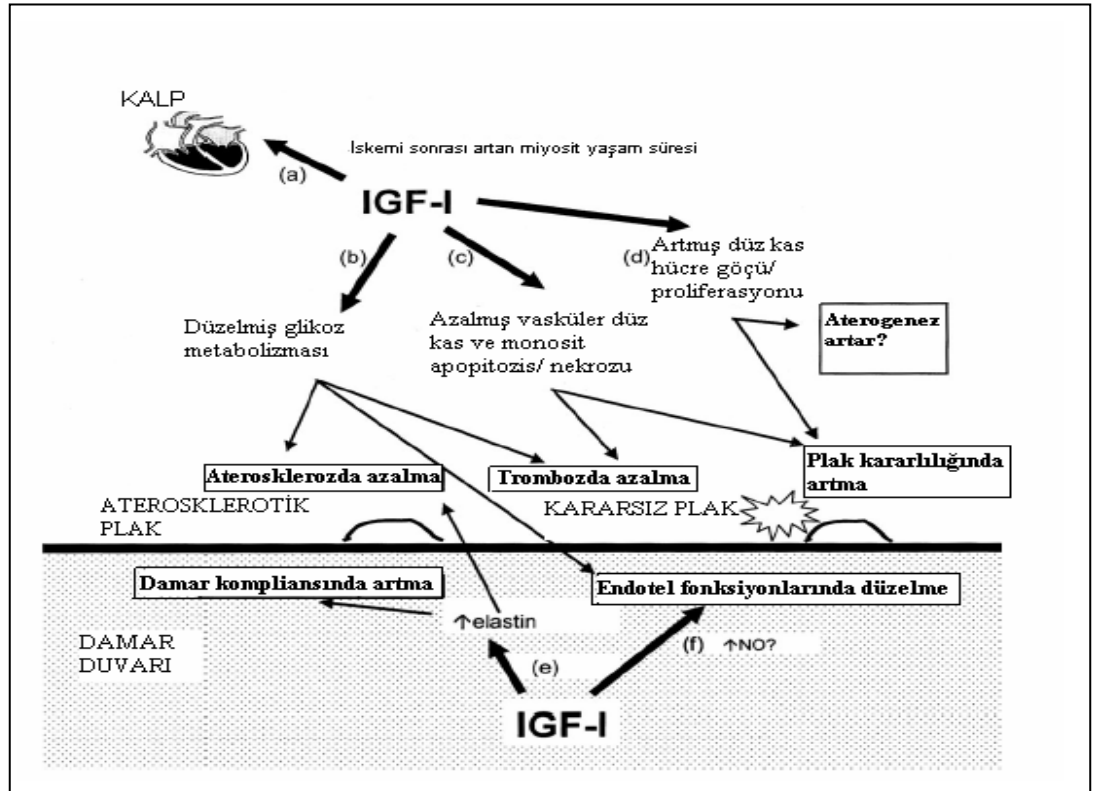
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ VE KORONER KALP HASTALIKLARINDA İGF-1 SEVİYESİ

Hikayesi veya EKG' si ile koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda, KAH ile ilgili hiçbir bulgu ve semptomu olmayanlara göre İGF-1 düzeyi anlamlı olarak daha düşüktür (104,105). Ayrıca geçirilmiş Mİ olanlarda da serum İGF-1 seviyeleri düşüktür (106,107). İGF-1BP-3'ün ise Mİ' li hastalarda daha yüksektir (107). Düşük İGF-1 ile yüksek İGF-1BP-3 düzeylerine sahip olanların KAH gelişiminde en yüksek riske sahiptir (108). Koroner anjiyografi yapılan hastalarda da düşük İGF-1 düzeyine sahip olanlarda daha ciddi koroner arter darlıkları vardır (109,110). Yine İGF-1' in karotis arter aterosklerozu ile de ilişkili vardır (105).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in KAH' daki yeri

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve reseptörleri infarktüs sonrası miyokartta artmaktadır (111). Deneysel infarktüs modellerinde İGF-1, iskemik hasara uğramış miyositlerin canlı kalmasını sağlayan faktörlerden birisidir. Hücreye glikoz girişini artırarak iskemiye olan dayanıklılığını arttırmaktadır (112,113). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 aterosklerotik plaktaki kararsızlığı da azaltır. Aterosklerotik plak içinde damar DKH' de spontan apoptozis gelişir ve İGF-1 bunu süprese eder (114,115). Rüptür, aterosklerotik plak içindeki hücrelerde meydana gelen apoptozis

ile aktive olabilir ve İGF-1'in antiapoptotik aktivitesi rüptür insidansını azaltır ve sonuçta Mİ gelişimi azalır (116). Ayrıca İGF-1' in aterosklerotik plak içindeki DKH' de proliferasyon ve migrasyonu artırıcı etkisi vardır (117). Bu etki tam ters olarak AS'nin başlaması ve ilerlemesine de neden olabilir. Deneysel hayvan modellerinde, vasküler yaralanma sonrasında İGF-1'in düzeyindeki artma intimal hiperplaziyi arttırmaktadır (118). Kesin olmasa da, anjiyoplasti sonrası İGF-1 ve diğer büyüme faktörleri inhibe edilirse restenoz azalmaktadır (119,120) Bununla birlikte, aterosklerotik plaktaki İGF-1 aracılı DKH' nin proliferasyonu, plağı daha stabil hale getirir (121). Elastin, kardiyovasküler sistemde arterlerin elastikiyetini ve distensibilitesini sağlayan hücre dışı matriks proteinidir ve İGF-1 elastin sentezini artırır, böylece AS'un ilerlemesini inhibe eder (122). İGF-1 ve BH' nin arteriyel kan akımı ve endotel fonksiyonları üzerinde de faydalı etkileri vardır. Endotel tabakası, İGF-1 için yüksek duyarlılığa sahip bölgelerdir ve İGF-1 endotel ve damar DKH' de nitrik oksit üretimini arttırmaktadır (123-128). BH eksikliği olanlarda, yerine koyma tedavisi ile brakriyel arterde akım aracılı endotel bağımlı dilatasyon düzeltilmektedir (123). Ayrıca sağlıklı genç erişkinlerde İGF-1 infüzyonu önkolda kan akımını arttırmaktadır (129). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in KAH' daki yeri Şekil 4' de özetlenmiştir.



Şekil 4; İGF-1' in AKS' da faydalı etkileri

SOL VETRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ekokardiyografi, klinik kullanıma girmesinden sonra SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez olmuştur. Doppler eklenmesi ile de diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi kullanılabilir.

Lineer Ölçümler

İlk ölçümler, sol ventrikül çaplarının ölçülmesi ve fraksiyonel kısalmanın(FS) hesaplanması gibi direk metotlar ile yapılmıştır. Fakat tek boyutlu değerlendirme nedeniyle klinik kullanımda sınırlıdır (tablo 3).

Lineer ölçümlerin bazı sınırlamaları vardır; En belirgin olanlarından birisi, bölgesel duvar hareket bozukluğu ile seyreden hastaların değerlendirilmesidir. Tek boyutlu değerlendirildiği için ölçümlerin alındığı segment dışındaki bölgelerin etkisi değerlendirilemez. Dolayısıyla ölçülen FS, tüm ventrikül fonksiyonlarını yansıtmamaktadır. İkinci en sık ise, görüntünün gerektiği açı ile elde edilememesidir. Ayrıca çoğu yaşlı hastada septumda açılanma görülmektedir.

Sol ventrikül fonksiyonları M-mod ile indirekt yolla değerlendirilebilir. Mitral kapak ön yaprakçığının diyastol başlangıcı erken fazında, kapak E noktası ile septum arasındaki mesafe değerlendirilir. Altı milimetre olmalıdır. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) düştükçe bu mesafe artar. Ayrıca aort kapağının kapanma formu, EF' nin düşmesine bağlı olarak stroke volümünün azalması nedeniyle normal morfolojisini kaybeder (130).

İki Boyutlu Ölçümler

Sol ventrikül boyut ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha değerli bilgiler verir (tablo 4). Ventrikül volümlerinin tespit edilmesi için en sık Simpson metodudur. Apikal 2 veya 4 boşluk görüntüleri kullanılarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik volümleri hesaplanır ve böylece EF ve stroke volüm hesaplanabilir. Kardiyak output ise kalp hızı ile stroke volümünün çarpımına eşittir.

Tablo 3;SV Fonksiyonlarının lineer değerlendirilmesi

Parametreler	Formül	Kısaltma	Değer
SV diyastol çapı		SVÇd	mm
SV sistol çapı		SVÇs	mm
Fraksiyonel kısalma	$(SVÇd-SVÇs)/SVÇd \times 100$	FS	%
Sistolde ortalama duvar stresi	PR/h	σ_m	mmHg veya dyne-cm ²
Diyastolde SV volümü	$(SVÇd)^3$		cm ³ veya ml
Miyokardiyal volüm	$(İVS+SVÇd+PD)^3$		cm ³ veya ml
Çevresel kısalmanın velositesi	$(SVÇd-SVÇs)/(SVÇd \times EZ)$	VCf	Çevresel/saniye

Sol Ventrikül Kütlesi

Devereaux regresyon formülü kullanılır. Bu formülde sol ventrikül küre olarak kabul edilir. Kürenin iç çapı hacmi, duvar kalınlıkları ise sol ventrikül miyokardını gösterir. Formül ile sol ventrikül miyokardının hacmi hesaplanır ve kasın özgül ağırlığı ile çarpılırsa sol ventrikül kütlesi elde edilir.

Tablo 4; SV Boyut ve Fonksiyonlarının Alan/Volüm Ölçümleri

Parametreler	Formül	Kısaltma	Değer
Kısa aks diyastolik alan		KAAAd	cm ²
Kısa aks sistolik alan		KAAs	cm ²
Fraksiyonel alan değişimi	$(KAAAd-KAAs)/KAAAd$	FAD	%
Diyastol-4 boşluk SV alanı			cm ²
Sistol-4 boşluk alanı			cm ²
SV diyastol sonu volüm		SVVd	ml
SV sistol sonu volüm		SVVs	ml
Stroke volüm	SVVd-SVVs	StV	ml
Ejeksiyon fraksiyonu	StV/SVVd	EF	%

Bölgesel Sol Ventrikül Fonksiyonları

Koroner arter hastalığının erken dönemlerinde daha ziyade bölgesel hareket bozukluğu görülmektedir. Değerlendirmede de global değerlendirmeden farklı yöntemler kullanılır (130) (Tablo 5).

Tablo 5; SV' ün bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesi

a)Subjektif

-Her bir duvarın hareketi göreceli olarak değerlendirilir

b)Semikantitatif

-Duvar hareket skoru/indeksi:

Her segment için sayı hesaplanır ve toplanır(duvar hareket skoru). Bu sayı segment sayısına bölündüğünde duvar hareket skoru indeksi elde edilir

Normal	1
Hipokinetik	2
Akinetik	3
Diskinetik	4

c)Kantitatif

-Anatomik değerlendirme

Radian değişim

Bölgesel alan değişimi

Orta bölge kordal değişim

-Doku doppler değerlendirme

Lokal velosite

Velosite gradiyenti

Miyokardiyal yer değiştirme

Miyokardiyal strain

Strain rate görüntüleme

Akut miyokard infarktüsü sonrası ekokardiyografi;

Ekokardiyografi, AMİ' nin tüm evrelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ekokardiyografinin AMİ' deki rolü göğüs ağrısının ayırıcı tanısıyla başlar, çeşitli komplikasyonların değerlendirilmesi, reperfüzyonun değerlendirilmesi, AMİ sonrası risk belirlenmesi ve canlılık tayini ekokardiyografinin diğer endikasyonlarıdır.

Akut miyokard infarktüsü sonrası prognozun en önemli göstergeleri; sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, KAH' nın yaygınlığı, kalp yetmezliğinin varlığıdır. Ekokardiyografi, ventrikül fonksiyonlarını gösterebilen çeşitli parametreler kullanarak, prognoz belirlemede kullanılabilir. Bunlar arasında SVEF, SV sistol sonu hacmi, duvar hareket skor indeksi ve doppler parametreleri sayılabilir (131-135). Ayrıca stres ekokardiyografi ve kontrast ekokardiyografi de kullanılmaktadır (136-138).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı' na 2004 Nisan ve 2005 Mayıs tarihleri arasında göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran ve KYBÜ' ye yatırılan 65 AMİ hastası ve kontrol grubu olarak 26 sağlıklı olgu alındı. Hastaneye yatışta hastaların sistemik semptom sorgulanması, fizik muayeneleri yapıldı ve ayrıntılı hikayeleri alındı. Koroner yoğun bakım ünitesine ilk kabulde EKG' leri çekildi. Hastaneye yatışının ertesi sabahı ilk gün olarak kabul edildi. Kan lipid düzeyleri (total kolesterol, HDL, trigliserid) ilk 48 saat içinde ve en az 8 saat açlıktan sonra çalışıldı. Tüm hastalardan ikinci gününde CRP, İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri çalışılmak üzere sabah aç olarak kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin aynı gün çalıştırılmadığı durumlarda, serumları ayrılarak derin dondurucuda (-20°C) saklandı ve en geç 2 gün içinde çalışıldı. Hastalarda ilk 24 saat seri CK/CK-MB ölçümleri yapıldı ve pik CK/CK-MB düzeyleri kaydedildi. Daha önce teşhis edilmemiş DM ve hipertiroidi için tiroid fonksiyon testleri ve hemoglobin A1c (HgbA1c) düzeyleri çalışıldı. HgbA1c düzeyleri 7gr/dl üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Göğüs ağrısının başlaması ile hastaneye başvurma arasındaki süre kaydedildi. Hastaların ilk çekilen EKG' lerinde resiprok değişiklikler değerlendirildi. İnfarktın lokalize olduğu duvarı gören karşı duvar derivasyonlarında 1 mm ve üzerinde ST çökmesi olanlarda resiprok var olarak kabul edildi. Reperfüzyon uygulananlarda (trombolitik tedavi veya perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA)) işlem etkinliğinin değerlendirilmesi için, işlem sonrası 90. dakikada EKG' leri tekrarlandı ve ST yüksekliğinde en fazla azalma gözlenen

derivasyondaki ST yüksekliğinde %50 ve üzerinde çökme olması durumunda reperfüzyonun başarılı olduğu kabul edildi. Sigara kullanımı sorgulamasında, hastaneye yatmadan önce sigara kullananlar ve sigara kullanımını bırakmaları üzerinden 2 yılda fazla bir süre geçmeyenler sigara içicisi olarak kabul edildi. Göğüs ağrısının başlamasından itibaren ilk 6 saat içinde hastaneye başvuranlar erken başvuran grup, daha sonra gelenler ise geç başvuran grup olarak kabul edildi. Hastalarda 24 saat ritm takibi yapıldı ve aritmi olanlar kaydedildi. Hastaneden taburcu olmadan önce, 5-8. gün konvansiyonel ekokardiyografik ölçümleri yapıldı. Ekokardiyografi sırasında kan basınçları ve kalp hızları kaydedildi. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı olguların açlık kan şekeri (AKŞ), HgbA1c, lipid düzeyleri, tiroid hormon düzeylerini değerlendirmek üzere kan örnekleri alındı. Elektrokardiyografileri çekilerek aritmi, eski Mİ, ileti kusurları ve SV hipertrofisi değerlendirildi. Konvansiyonel ekokardiyografileri yapıldı ve bu sırada kan basınçları ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm olguların vücut ağırlıkları ve boyları kaydedilerek vücut-kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı ($VKİ = \text{kilo} / (\text{boy})^2$).

Kontrolsüz hipertansiyonlular (sistolik/diastolik kan basıncı 140 ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya sorgulamasında bu değerler üzerinde kan basıncına sahip olanlar), diyabet hastaları, akromegalisi olanlar, geçirilmiş Mİ veya kalp yetmezliği öyküsü olanlar, tiroid hastaları, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, emziren anneler, Killip skoru 3-4 olanlar, vücut kitle indeksi $30\text{kg}/\text{m}^2$ üzerinde, aort ve mitral kapak hastaları, hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati hastalar, akut perikardit veya miyokardit geçirenler, elektrokardiyografisinde sol dal bloğu veya atriyal fibrilasyonu olanlar, iskelet kası hastalığı olanlar, akut veya kronik böbrek yetmezlikliler, sistemik enfeksiyonu olan hastalar, kanser hastaları ve İGF-1/İGFBP-3 kan düzeyini etkileyecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın etik kurallara uygunluğu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Akut miyokard infarktüsünün tanısı

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü tanısı, 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı, EKG' de birbirine komşu iki veya daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği (göğüs derivasyonlarında 2 mm, ekstremitelerde derivasyonlarında 1 mm) ile birlikte miyokardiyal enzimlerde yükselme olmasıyla konuldu.

ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü tanısı, 30 dakikadan daha fazla süren tipik göğüs ağrısı, ST segment depresyonu ve/veya T dalga negatifliğine kardiyak enzim yüksekliğinin eşlik etmesiyle konuldu.

Tedavi;

Çalışmaya AMİ tanısı ile KYBÜ' ye yatırılan 65 hasta alındı. 60 hasta ST segment yükselmesi olan (24 inferiyor ve 36 anterior Mİ) ve 5 hasta da ST segment yükselmesi olmayan Mİ idi. ST segment yükselmeli Mİ ile başvuran hastaların 38' ine fibrinolitik tedavi (23 streptokinaz ve 15 t-PA) verildi, 8' ine erken PTKA uygulandı ve 19 hastaya reperfüzyon tedavisi uygulanmadı. ST segment elevasyonu olmayan Mİ olan hastalara medikal tedavi verildi. Fibrinolitik tedavi ve erken invaziv yapılan hastaların işlem bitiminden itibaren 90. dakikada EKG' leri tekrarlanarak işlem başarısı değerlendirildi. Kontendikasyonu olmayan hastalara antikoagülan (intravenöz heparin veya subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin), intravenöz nitrat, asetil salisilik asit, β bloker, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ), kolesterol düşürücü tedavi (statin) başlandı. Hastalar KYBÜ' de en az 48 saat takip edildi.

Tüm hastalara taburcu olmadan önce koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografi sonrasında 33 hastaya PTKA kararı verildi ve 32 hastaya (%97) PTKA uygulandı.

Biyokimyasal parametreler

Miyokardiyal enzimler ve kan lipid düzeyleri CK, CK-MB, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 60I[®] cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem[®]) çalışıldı. CK için referans aralığı 40–226 U/I, CK-MB için 2–20 U/I, total kolesterol için 70–220 mg/dl, HDL kolesterol için 30–70 mg/dl, LDL kolesterol için 60–170 mg/dl alındı.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve İGFBP-3

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve İGFBP-3 düzeyleri immünoradyometrik ölçüm (IRMA) yöntemi ile kan serumu ayrılarak serumdan çalışıldı. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi için serum formik asit-etanolle ekstrakte edildikten sonra DSL-5600 ACTIVE[®] IGF-1 with EXTRACTION (Diagnostic system laboratories, Inc[®] , Texas,

USA) ve İGFBP-3 düzeyi için DSL-6600 ACTIVE® IGFBP-3 (Diagnostic system laboratories, Inc® , Texas, USA) kitleri kullanıldı.

Yüksek duyarlıklı C-Reaktif Protein (hsCRP)

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) Hs-CRP BN2 model nefelometreyle (Dade-Behring®) ölçüldü. 0–6 mg/L arasındaki değerler normal referans aralığı olarak kabul edildi.

Kardiyak Yeniden Şekillenmenin Değerlendirilmesi

Hastaların hastaneye yatışlarının 5-8. günleri arasında konvansiyonel ekokardiyografileri yapıldı. Vingmed System 5 (General Electronic Horten, Norway) marka ekokardiyografi cihazı kullanıldı. Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunun belirlediği standartlara uygun olarak, parasternal uzun aksda M mod ekokardiyografi ile SV diyastol (SVÇd) ve sistol sonu çapları (SVÇs), interventriküler septum (İVSDDK) ve posteriyor duvar (SVPDDK) diyastolik kalınlıkları ölçüldü. Duvar kalınlıkları ölçümlerinin değerlendirilmesinde, duvar hareket bozukluğu izlenen duvar (Mİ' nin lokalize olduğu duvar) analize dahil edilmedi. Apikal 4 boşluk görüntüde modifiye Simpson metodu ile SV sistol ve diyastol sonu (SVVs, SVVd) volümleri hesaplandı. SV ejeksiyon fraksiyonları Simpson metodu ile hesaplandı. Fraksiyonel kısalma, (SVÇd-SVÇs)/SVÇdX100 formülü ile hesaplandı. Onaltı segment model ile SV segmenter duvar hareket bozukluğu skoru değerlendirildi ve duvar hareket skor indeksi (DHSİ) hesaplandı. Kardiyak output EDV-ESV/1000 X kalp hızı formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi (SVK) ise Deverux formülü ile hesaplandı. SVK (gr) = 1.05 X 0,8 X [(SVPDDK + İVSDDK + SVDÇ)³ - (SVSÇ)³]+0,6.

Sol ventrikül çaplarında ve volümlerinde artma olması veya SV fonksiyonlarında azalma olması, kardiyak yeniden şekillenme olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 11,5 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±SD (standart sapma) şeklinde ifade edildi Üç grup arasındaki normal dağılıma uyan verilerin istatistiksel karşılaştırması için ANOVA testi, yüzdeler verileri karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, bağımlı

değişkenlerin zamansal değişimini değerlendirmede paired T testi kullanıldı.
Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Çalışmaya AMİ tanısıyla KYBÜ' ye yatırılan 65 hasta (59 erkek ve 6 kadın) ve kontrol grubuna da 26 sağlıklı olgu (21 erkek ve 5 kadın) alındı. Grupların yaş ortalaması sırasıyla 52 ± 9 (31-75 yaş) ve 51 ± 8 (40-73 yaş) idi ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunda kadın cinsiyet az olmasına rağmen, iki grup arasında fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların 60' ı STEMİ (%92,3) ve 5' i NSTEMİ (%7,7) idi. STEMİ olarak değerlendirilen hastaların 36' sı anterior Mİ (% 55,4), 24'ü inferior Mİ (%36,9) idi. Hasta ve kontrol grubunun bazal klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı dışında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İki grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 6' da özetlenmiştir. Koroner yoğun bakım ünitesine yatan hastaların 38' ine fibrinolitik tedavi (%58,5), 8' ine (%12,3) acil PTKA uygulandı. Ondokuz hastaya (%29,2) ise revaskülarizasyon uygulanmadı. Fibrinolitik tedavi olarak 23 hastaya streptokinaz, 15 hastaya da t-PA verildi (Tablo 7). Revaskülarizasyon uygulansın veya uygulanmasın her hastaya medikal tedavi başlandı. Hastaların büyük çoğunluğuna asetil salisilik asit (%100), B bloker (%96), ADEİ (%97), kolesterol düşürücü (statin) (%94), heparin (unfraksiyone veya fraksiyone) ve nitrat verildi. Gerekli olduğunda hastaların tedavilerine kalsiyum kanal blokleri, klopidogrel veya tiklopidin eklendi.

Tablo 6: Bazal karakteristik özelliklerin karşılaştırılması

	Hasta grubu n:65 X±SD	Kontrol grubu n:26 X±SD	p değeri
Yaş yıl	52±9	51±8	AD
Cins K/E	6/65 (%9,2/90,8)	5/26 (%19,2/80,8)	AD
VKİ kg/m ²	27±4	28±3	AD
Nabız vuru/dk	71,09±10,01	72,42±6,92	AD
SKB mmHg	103,6±13,9	109,2±10,5	<0,05
DKB mmHg	55,7±10,0	57,9±9,2	AD
AKŞ mg/dl	64,1±18,8	68,8±14,5	AD
HgA1c mg/dl	5,6±0,4	5,5±0,3	AD
HDL mg/dl	46,8 ±10,6	46,2±11,1	AD
LDL mg/dl	113,2±29,9	108,5±38,1	AD
TK mg/dl	189,2±33,4	185,4±37,8	AD
TG mg/dl	145,6±119,2	153,2±75,8	AD

VKİ: Vücut-kitle indeksi SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı AKŞ: Açlık kan şekeri TK: Total kolesterol AD: Anlamlı değil, p<0,05: İstatistiksel anlamlı

Tablo 7; KYBÜ' e yatışlarında hastaların klinik özellikleri ve tedavileri

	sayı	%
Ağrı hikayesi(yok/var)	37/28	(57/43)
Geliş saati(erken/ geç)	44/21	(68/32)
Sigara (içmiyor/içiyor)	19/46	(29/71)
Aile hikayesi(yok/var)	48/17	(26/74)
Killip(I/II)	64/1	(98/2)
Tanı(ant/inf/nonç)	36/24/5	(55/37/8)
Resiprok değişim(yok/var)	17/38*	(31/69)
Verilen tedavi (fibrinolitik/ PTKA/medikal)	38/8/19	(58/13/29)
Tedaviye cevap(yok/var)	14/31*	(31/69)

* verilerine ulaşılabilen hastalar

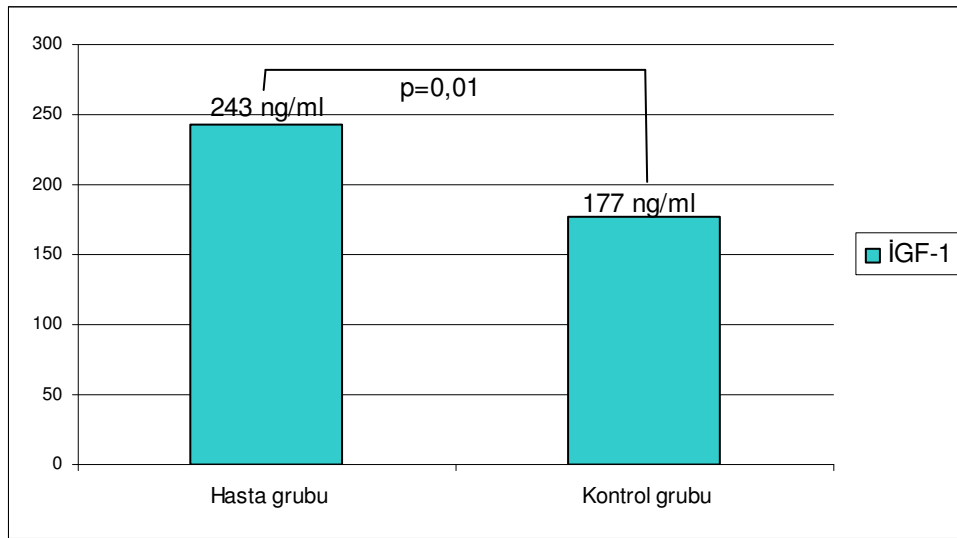
Akut miyokard infarktüsü sonrası serum İGF-1 ve İGFBP-3 seviyeleri;

Hastalardan yatışlarının ikinci günü sabahında alınan kan örneklerinde CRP, İGF-1, İGFBP-3 düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubunda da aynı şekilde sabah aç olarak kan örnekleri alındı. Çalışmaya alınan hastaların pik CK düzeyleri ortalama

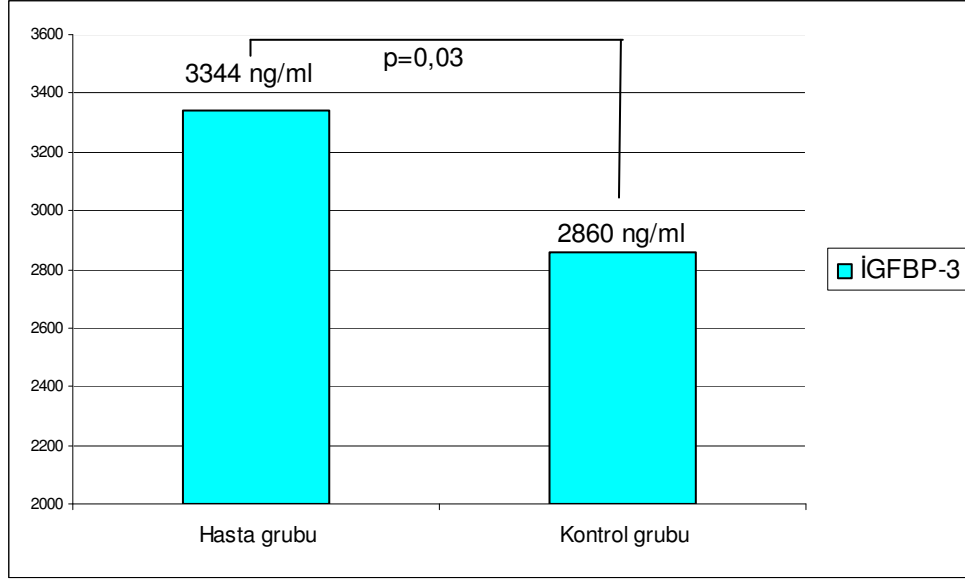
2787,3±2010,4 İÜ/L (min-mak 243-9158 İÜ/L), CK-MB ortalama 282,2±181,8 İÜ/L (min-mak 28-770 İÜ/L), CRP düzeyi ise 50,7±48,8mg/L (min-mak 3,13-200 mg/L) olarak ölçüldü.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi. İGF-1 seviyeleri hasta grubunda 243,2±87,9 iken kontrol grubunda 177,2±81,8 ngr/ml idi (p=0,01). İGFBP-3, hasta grubunda 3344,3±831,9 ve kontrol grubunda ise 2860,8±1077 ng/ml (p=0,03, n=62) olarak tespit edildi (Şekil 5,6).

Hastaların ortalama sistolik-diyastolik kan basınçları, kalp hızları, vücut-kitle indeksleri, serum lipid düzeyleri, CRP ve pik CK/CK-MB düzeyleri ile serum İGF-1 ve İGFBP-3 seviyeleri arasında korelasyon bulunamadı (p>0,05). Serum İGF-1 ile yaş arasında negatif bir korelasyon tespit edilirken (r =-0,38, p=0,02), İGFBP-3 ile yaş arasında korelasyon bulunamadı (p>0,05). Hastaların AKŞ' leri değerlendirildiğinde, İGF-1 ile AKŞ arasında negatif bir korelasyon bulundu (r=-0,276, p=0,03, n=60). Ayrıca HgbA1c ile İGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın negatif bir korelasyon tespit edildi (r =-0,23, p=0,06). Sigara hikayesi, infarktüs lokalizasyonu, verilen tedavi şekli, resiprok varlığı veya yokluğu, reperfüzyon olup olmaması serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerini etkilemedi (p>0,05).



Şekil 5; İGF-1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 6; İGFBP-3 değerlerinin karşılaştırılması

Akut miyokard infarktüsü sonrası KYŞ;

Ekokardiyografik ölçümler değerlendirildiğinde, hasta grubunda kontrol grubuna göre SVPDDK ($p=0,002$) ve İVSDDK ($p<0,0001$ ve $0,042$)’ da anlamlı olarak yüksek izlendi. Sol ventrikül sistol sonu çapı ($p<0,0001$), SVÇd ($p=0,04$), SVVs ($p<0,0001$), SV kitlesinde ($p<0,0001$) ve DHSİ’ de ($p<0,0001$) anlamlı yükseklik, FK ($p<0,0001$) ve EF ($p<0,0001$)’ de anlamlı düşüklük tespit edildi. Sol ventrikül diyastolik volümde ($p=0,07$) yükseklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (Tablo 8). Yine hasta grubundaki kardiyak outputta da istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir düşüklük tespit edildi ($p=0,18$).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ile KYŞ arasındaki ilişki;

İkinci günü alınan serum İGF-1/İGFBP-3 ile 5-8. gün yapılan ekokardiyografik ölçümler arasındaki ilişki değerlendirildi. SVPDDK, İVSDDK, SVÇs, SVÇd, SVVs, SVVd, SVEF, SVFK, SV kitlesi, SV output, DHSİ ile İGF-1/İGFBP-3 arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 serum düzeyi 200 ngr/ml sınır değeri kabul edilirse; İGF-1 düzeyi düşük veya yüksek olanların ekokardiyografi parametreleri arasında farklılık bulunamadı. Yine hastalar SVEF’ leri %55 altı ve üstü olarak 2 gruba ayrıldıklarında, İGF-1 düzeyleri ile arasında farklılık tespit edilemedi.

TARTIŞMA

Son yıllardaki tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen AMİ, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde en sık ölüm nedenidir (1,2). Tanı ve tedavideki gelişmeler ve KYBÜ' lerinin oluşturulması ile AMİ' nin erken dönem komplikasyonlarına bağlı ölümler azalmıştır. Ancak kurtarılan yaşamların artması SV fonksiyonları kötü hasta sayısının artmasına neden olmuştur. Sonuçta kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği görülme sıklığı artmaktadır. Bazen sınırlı Mİ' lerden sonra SV' de ciddi yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Her ne kadar nekroz miktarının fazla olması KYŞ için bir belirleyici olsa da bu süreci etkileyen faktörler kesin değildir. Miyokard infarktüsü sonrası ilk 30 dakikadaki metabolik adaptasyondan sonra miyositlerde mikroskobik değişiklikler başlar. Tıkalı damar ilk 6–8 saat içerisinde başarılı bir biçimde açılmaz ise olaya nekroz eklenir (139). Hücresel düzeyde bu değişiklikler olurken ventriküllerde hipokinezi, akinezi, diskinezi ve sonuç olarak dissenkroni şeklinde duvar hareket bozukluğu meydana gelir. Laplace kanunu gereği infarktüs bölgesinde daha belirgin bir duvar stresi meydana gelir (140). Bu stresi yenmek için nekroz bölgesindeki hücreler yerini kontraktil olmayan fibrotik bir dokuya bırakırlar. Akut Mİ sonrası SV' de nekroza uğrayan ve uğramayan bölgelerde görülen, boyut, geometri ve duvar kalınlığındaki değişimler KYŞ olarak isimlendirilir. İnfarktüs bölgesinde genişleme ve uzama, sağlam bölgelerde ise volüm yüklenmesine bağlı hipertrofi gözlenir (67,141).

Sonuçta, normal kasılma modeli bozulur ve SV daha küresel bir hal alır. Akut miyokard infarktüsü sonrası erken dönemde mortalite belirleyicileri infarkt genişliği ve SV fonksiyonudur. Ekokardiyografik olarak SVEF ve SVVs ile belirlenen SV fonksiyonu, trombolitik çalışmalarında en önemli prognostik faktör olma özelliğini halen korumaktadır (132,142). GUSTO çalışmasına, EF' si %40' ın altında olan hastalardaki 30 günlük mortalite %13,1 iken, EF' si %40 üzerinde olan hastalarda %4,3 olarak tespit edilmiştir (p<0,0001) (142). Ayrıca SVVs 35 ml üzerinde olan hastalarda 30 günlük mortalite % 11,9 iken, 35 ml altında olanlarda bu oran %2,9 olarak izlenmiştir (p<0,0001).

Kalpdeki herhangi bir patolojik süreç sırasında izlenen ortak mikroskobik görünüm miyosit nekrozudur (143-148). Kardiyomiyopati gelişen kalpte ventriküler disfonksiyon ve yetmezliğe ilerlemesi sırasında izlenen, sınırlı olmasına rağmen devamlı olan miyosit kaybı tam anlaşılammış, fakat önemli bir sorundur (143,148). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in çeşitli organ ve dokularda apopitozisi engellediğinin gözlenmesinden sonra, AMİ sonrası İGF-1' in kalp üzerindeki etkisi ilgi çekici bir konu olmuştur. Akut miyokard infarktüsünün erken döneminde karmaşık nörohormonal bir aktivasyon meydana gelmektedir. Bunların bir kısmı daha sonra gelişebilecek KYŞ için tetikleyici veya engelleyici etki gösterebilmektedir. Büyüme faktörlerinin de (BH, İGF-1 vb) KYŞ üzerinde etkisi vardır (45).

Akut miyokard infarktüsü sonrası İGF-1 ve İGFBP-3 seviyeleri:

Koroner arter hastalığı bulunan bireylerde serum total ve serbest İGF-1 seviyesi azalmaktadır (104,105,109,110). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da (149,150), genel kanı İGF-1 düşüklüğü ve İGFBP-3 yüksekliği ile KAH arasında ilişkili olduğu yönündedir. Ancak bu çalışmaların hiçbirisi AMİ sonrası erken dönemde yapılmamıştır. Akut Mİ sonrası günlük ölçülen İGF-1 düzeyleri arasında fark yoktur ve azalan serum İGF-1 düzeyi yaklaşık 1 yıl sonra normal değerlere dönmektedir (106,107,151). Bu nedenle yapılan çalışmalarda, AMİ sonrasındaki erken dönemde İGF-1'in kardiyak etkilerini tam olarak değerlendirmemektedir. Akut Mİ sonrası erken dönemde İGF-1 düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Lee ve ark.' nın yaptıkları çalışmaya AMİ tanısı ile hastaneye yatırılan hastalar alınmıştı ve serum serbest/total

İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri çalışılmıştı. Her üç değerinde de yükselme tespit edilmişti, ancak kontrol grubuna göre total İGF-1 seviyesindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştı (total İGF-1 $280 \pm 35,3$ ve $207 \pm 29,5$ $p=0,17/$ İGFBP-3 2397 ± 144 ve 1091 ± 169 ngr/ml $p=0,02$) (152). Friberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hasta ve kontrol grubu İGF-1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştı (151). Conti ve ark. ve Reeves ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda İGF-1 düzeyleri belirgin olarak düşük, İGFBP-3 seviyesi ise yüksek olarak tespit edilmişti (106,107). Bu çalışmalarda hem hasta sayıları azdır ($n=26$ ve 23), hem de Conti ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubu olarak alınan olguların ortalama İGF-1 seviyeleri yüksektir (615 ngr/ml). Erciyes Üniversitesi dahiliye kliniğine başvuran ve diyabeti bulunmayan 83 olguda, ortalama İGF-1 seviyesi 184 ± 78 ngr/ml ve İGFBP-3 seviyesi 3536 ± 1213 ngr/ml olarak tespit edildi (yaş 46 ± 9) (yayınlaşmamış veri). Kullanılan kitlelere göre İGF-1 için normal değerler değişir, bu çalışmada kullanılan kit için yaşa göre değişmekle birlikte 450 ngr/ml değerinin üzeri patolojik olduğu düşünülür ise Conti ve ark.'nın yaptığı çalışmada bazal İGF-1 seviyelerinin ne kadar yüksek olduğu daha iyi anlaşılır. Ülkemizde yayınlanan bir çalışmada da, AMİ sonrası erken dönemde serum İGF-1 seviyesinde azalma olduğu rapor edilmişti (105 ± 84 ngr/ml ve 715 ± 150 ngr/ml, $p < 0,0001$) (153). Türk toplumunun ortalama İGF-1 seviyesi dikkate alındığında hasta grubuna ait bu değer düşük olmasına rağmen, aynı kısıtlamalar bu çalışma içinde geçerlidir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile dahiliye kliniği araştırması sonucu bulunan toplumun serum İGF-1 düzeyleri arasında fark yoktu. Daha önceki çalışmalarda, AMİ sonrası günlük ölçülen serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri arasında fark yoktu ve Lee ve ark.'nın yaptığı çalışma temel alınarak bu çalışma da hormon düzeyleri ikinci günü sabahı alınan kan örneklerinde çalışıldı. Bizim çalışmamızda serum İGF-1 seviyeleri hasta grubunda $243,2 \pm 87,9$ iken, kontrol grubunda $177,2 \pm 81,8$ ngr/ml ($p=0,01$) ve İGFBP-3 hasta grubunda $3344,3 \pm 831,9$ ve kontrol grubunda ise $2860,8 \pm 1077$ ngr/ml ($p=0,03$ $n=60$) tespit edildi. Bu bulgular Lee ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçları ile uyumludur ve hasta sayımızın yeterli olması nedeniyle İGFBP-3 ve total İGF-1'in her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Bu çalışmada serum İGF-1 düzeyinin yüksek olarak tespit edilmesi, AMİ sonrası SV'ün korunmasına yönelik olarak İGF-1'in arttığını düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarda sağlıklı toplumda İGF-1 düşüklüğü ile KAH arasında gösterilen negatif ilişkinin bu çalışma da tespit edilmemesi, hastaların Mİ geçirmeden önce serum İGF-1

düzeylerinin toplum düzeyine göre daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Akut Mİ gelişen hastalarda serum İGF-1 seviyesi erken dönemde yükselmektedir ve şu anki bilgilerimize göre bir yıl yüksek kalıyor olabilir. Yani KYŞ sürecinin tamamlanmasına kadar geçen süre yüksek olabilir. Değerlendirilmesi için takip süresi daha uzun olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, İGF-1'in biyolojik etkilerini değiştirmektedir (67). Kabul edilen serum İGFBP-3'ün artması ile İGF-1'in daha çok bağlı formda kaldığı ve serum serbest İGF-1 düzeyinin azaldığıdır (153). Ancak İGFBP-3'ün İGF-1' den bağımsız biyolojik etkileri de vardır (67). Juul ve ark' nın yaptığı Dan-MONICA çalışmasında "İGFBP-3, İGF-1' in biyolojik aktivitesini azaltır ve İGF-1 ile İGFBP-3 arasında ters ilişki vardır,, hipotezi çürütülmüştür (114). Bilinenin aksine İGF-1 düzeyi ile İGFBP-3 düzeyleri arasında bağlantı yoktur. Serum İGFBP-3 düzeyi düşük veya yüksek olmasından bağımsız olarak serum İGF-1 düşük veya yüksek olabilir. Yani AMİ sonrası serum İGFBP-3 düzeyindeki yükselme İGF-1'in biyolojik aktivitesini artırmak içindir (67). Bizim çalışmamızda da İGF-1 ile İGFBP-3 düzeylerinde aynı zamanda yükseklik tespit edildi.

Hastaların yattığı dönemde ölçülen ortalama sistolik-diyastolik kan basınçları, kalp hızları, vücut-kitle indeksleri, serum lipid düzeyleri, CRP, sigara hikayesi ve pik CK/CK-MB düzeyleri ile serum İGF-1 ve İGFBP-3 seviyeleri arasında korelasyon bulunamadı. Friberg ve ark' nın, AMİ sonrasında yaptıkları benzer çalışma ile sonuçlar uyumludur (151). İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 için yapılan istatistiksel analizlerde aynı değişkenler ile korelasyon bulunamadı. Çalışma grubunda kadın hasta sayısı az olduğu için cinsiyetin etkisi değerlendirilemedi. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda cinsiyetler arası fark olmadığı gösterilmiştir (156). Serum İGF-1 ve İGFBP-3 ile yaş arasında negatif bir korelasyon bulundu ($r = -0,38$, $p=0,02$). Bu da literatür bilgisi ile uyumludur (72). Belki de yaşlı hastalarda AMİ sonrası mortalitenin yüksek olmasının bir nedeni İGF-1 düzeylerinin düşük olması olabilir. CRP ve CK/CK MB ile İGF-1/İGFBP-3 arasında korelasyon olmaması Conti ve ark.' nın yaptığı çalışma ile sonuçları benzerdir (106) ve İGF-1' in akut faz reaktanı gibi salgılanmadığını, inflamasyon belirteci olmadığını ve miyokarttaki nekroz derecesi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada da dikkat çeken diğer bir sonucumuzda, AKŞ ile İGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmasıdır ($r=-0,276$, $p=0,03$). Ayrıca HgbA1c ile İGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın negatif bir korelasyon tespit edildi ($r = -0,23$, $p=0,063$). Benzer bir sonuçta Friberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada tespit edilmişti. Serum AKŞ ile İGF-1 seviyesi arasında da negatif bir korelasyon bulunmuştu ($p=0,09$). Daha önceki çalışmalarda insülin bağımlı olan veya olmayan diyabet hastalığı bulunanlarda ve glikoz toleransı bozuk olanlarda İGF-1 seviyesinin azaldığı gösterilmişti. Akut Mİ sonrası ve DM, her iki patolojik durumda da insülin direnci vardır. Bununla birlikte normal toplumda bazal İGF-1 seviyesi düşük olanlarda ilerleyen zamanlarda diyabet gelişme riski artmaktadır (154). Ayrıca AMİ sonrasında da insülin direnci gözlenmektedir. Ancak AMİ sonrasında gözlenen hiperglisemi veya İGF-1 düşüklüğünün, AMİ sonrası diyabet gelişimi arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bu çalışmadaki hasta grubunda AKŞ ve HgA1c düzeyleri ile her ne kadar diyabet dışlanmış olsa da glikoz tolerans bozukluğu ekarte edilememiştir. İki çalışma birlikte değerlendirilirse AMİ sonrasında kan İGF-1 seviyesi düşük olanlar diyabet gelişimi için risk taşıyor olabilir (155). Takip süresi daha uzun olan çalışmalar buna ışık tutabilir.

Akut miyokard infarktüsü sonrası kardiyak yeniden şekillenme;

Koroner arterin tıkanmasından çok kısa süre içinde geri dönüşsüz hücre kaybı başlamaktadır. Akut miyokard infarktüsü sonrası kontraktıl dokunun kaybedilmesi sonucu birçok mekanizma devreye girerek hücre kaybının sınırlandırılması ve artan duvar stresine karşı yeterli stroke volümün sağlanması için çalışır. Bu mekanizmalar (infarkt genişlemesi, nörohormonal aktivasyon, miyokardiyal hipertrofi ve ventriküler dilatasyon gibi) başlangıçta nekroza uğrayan miyokard dokusunu kompanse ederken, zaman içinde ventrikülde progresif genişlemeye yol açar ve ventrikül şekli bozularak daha küresel veya eliptik bir hal alır. İnsan çalışmaları ve hayvan deneyleri göstermiştir ki AMİ' den çok kısa süre sonra SV' ün çaplarında artma olmaktadır (41,157-160). Bu artış, erken dönemde infarktüse uğrayan bölgenin artan basınca hassas olması nedeniyle kompensatuar olarak başlar. Geç dönemde ise gerekli olan kardiyak outputu sağlamakta kompensatuar mekanizmaların yetersiz kalmasıyla ortaya çıkan ve sinsi şekilde ilerleyen SV' de

global bir dilatasyon ile devam eder (140). Kardiyak yeniden şekillenme olarak isimlendirilen bu patolojik süreç, genellikle SV kitlesinde %10' dan fazla miyokard kayıplarında ve çoğunlukla da transmural anterior MI sonrasında gözlenir. Laplace kanununa göre "dilatasyon dilatasyonu artırır" kısır döngüsü ve diyastolik yüklenmeye bağlı sağlam miyokarda gelişen hipertrofi, artmış duvar stresinin dengelenmesinde birbirine zıt olarak çalışır. Bu hipertrofik yanıt birçok hormonal ve nöroendokrin mekanizma ile kontrol edilmektedir (161,162). Bu hormonlardan bir tanesi de İGF-1' dir.

Bu çalışma da, hasta grubunda yapılan ekokardiyografik ölçümlere göre AMİ sonrasında SV' nin boyutlarında, duvar kalınlıklarında ve SV' nin kitlesinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve SV fonksiyonlarında bozulma tespit edildi. Bu bulgular literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmaya alınan hastalarda erken dönemde KYŞ geliştiğini göstermektedir.

Aslında iyileşmenin tamamlanması için birkaç aylık bir süre gereklidir. Bu nedenle 5-8. gün ekokardiyografi yapılması erken sayılabilir (44). Ancak KYŞ süreci AMİ' den hemen sonra başlar ve iyileşmenin pik yaptığı dönem ilk haftadır (44). Gao ve ark.' nın yaptığı deneysel çalışma sonucunda ve seri ekokardiyografik takiplerin yapıldığı diğer çalışmalarda AMİ sonrası KYŞ' nin ilk hafta başladığı rapor edilmişti. Dilatasyon infarktüs gelişen dokuda görüldüğü gibi infarktüse uğramayan dokuda da gelişmektedir (163-165). Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarına göre, AMİ sonrası erken dönemde KYŞ geliştiği tespit edildi. Hastaların ve kontrol grubunun değerlendirilmesinde, SV yapı ve fonksiyonlarını etkileyebilecek diğer hastalıklar dışlandı için SV' deki KYŞ' nin temel olarak AMİ' ye bağlı olduğu düşünüldü.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve kardiyak yeniden şekillenme;

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in hem büyümeyi destekleyici etkisi ve hem de metabolik etkileri nedeni ile kardiyovasküler olayların karmaşık mekanizmaları üzerinde spesifik rolü vardır (166). Son on yılda yapılan çalışmalar ile BH/ İGF-1' aksının normal kardiyak gelişim ve fonksiyonların sağlanmasındaki yeri daha iyi anlaşılmıştır. Sağlıklı yetişkinlere İGF-1 verilmesi SVEF' lerini artırır (106-108). Miyosit hücre kültürlerine İGF-1 eklenmesi miyositlerde hipertrofiyi ve kontraktiletiyi arttırmaktadır (73,167). Büyüme hormonu eksikliği olanlarda İGF-1

ile yerine koyma tedavisi uygulananlarda kardiyak output ve SVEF artmaktadır (65,168). Ayrıca İGF-1 ile SV kitlesi ve duvar kalınlıkları arasında ilişki vardır. Esansiyel hipertansif hastalarda ve hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında İGF-1 seviyesi yüksektir ve SV hipertrofinin derecesi serum İGF-1 düzeyleri koreledir. (84,169). Kalp yetmezliği gelişen hastalarda İGF-1 seviyesi azalmaktadır ve İGF-1 verilmesi pozitif inotropik etkisi ile kardiyak performansı düzeltmektedir (170-172).

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 de neonatal rat kalp hücrelerinde hipertrofik yanıtı İGF-1'den bağımsız olarak arttırabilmektedir (173). Ayrıca hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati hastalarda da İGF-1 serum düzeyleri artmaktadır (169,174)

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in genetik olarak fazla olduğu farelerde, Mİ sonrası miyosit kısalma velositesini ve hücre sel komplians korunmakta, ayrıca canlı kalan dokudaki hücreler nekrozdan korunarak miyokard performansı artmaktadır (113,175) Akut miyokard infarktüsü sonrası tespit edilen CK ve troponin seviyeleri, dışarıdan İGF-1 verilenlerde verilmeyenlere göre daha düşük olması ve infarktüs bölgesinde daha fazla kontraktıl filament tespit edilmesi, İGF-1'in AMİ sonrası kardiyomiyosit kaybını azalttığını düşündürmektedir (176). Akut miyokard infarktüsü sonrası koroner kan akımını arttırarak nekrozun sınırlandırılmasında faydalı etkisi olabilir. Deneysel çalışmalarda AMİ sonrası İGF-1 verilmesi ile miyokarda reperfüzyon hasarı azalmaktadır (177). Laboratuarda hayvan kalbinde oluşturulan Mİ sonrasında verilen İGF-1, vasküler endotelial büyüme faktörünü arttırarak neovaskülarizasyonu sağlamaktadır (179-181). Ayrıca infarktüs bölgesindeki makrofajlarda ve fibroblastlarda, İGF-1 peptid ve mRNA sentezi olduğu bilinmektedir (181-183). Bu bulgular İGF-1'in AMİ' de sadece endokrin değil, otokrin/parakrin etkisinin de olduğunu göstermektedir. Ayrıca İGF-1 ve reseptörleri de infarktüse uğrayan miyokard dokusunda artmaktadır. İnfarktüs bölgesinde tespit edilen İGF-1 düzeyi yaklaşık 6 kat fazla iken, canlı miyokarda ise yaklaşık 4 kat fazladır (181,184). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, özellikle miyokard başta olmak üzere birçok dokuda remodeling gelişmesinde önemli bir yeri olan apoptozisi önlemektedir (112). Histopatolojik bir çalışmada, İGF-1' in etkisi ile, miyosit ölümlerinin ve miyositler arası kayma azaldığı, miyositlerin uzunluğunun artmasını engellendiği, yeni miyosit oluşumunun arttığı ve nekrotik

dokunun çekme etkisinin azaldığı gösterilmişti. Bu sonuca göre İGF-1, SV' deki dilatasyonu ve duvarlar kalınlıklarındaki azalmayı engeller. Aynı çalışma da İGF-1' in duvar stresini azalttığı ve SV kitesindeki artmayı yavaşlattığı gösterilmişti. SV' de yüklenmenin azalması ve kardiyak kitledeki artmasının engellenmesi AMİ sonrası prognozu olumlu yönde etkilemektedir (185).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ile KYŞ arasındaki ilişkinin araştırıldığı insan çalışmaları sınırlı sayıdadır. Friberg ve ark.' nın yaptıkları çalışmada İGF-1 ile SVEF ve kardiyak output arasında ilişki tespit edilmemişti. Ancak İGF-1 düzeyi ortalama değerden düşük olanlarda daha düşük EF gözlenmişti. Yine İGF-1 ile SVÇd ve SV kitle indeksi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştu (151). Bizim çalışmamızda da AMİ sonrası ekokardiyografik değerler ile İGF-1 arasında korelasyon bulunamadı.

Lee ve ark., AMİ sonrası serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerinin değişimi ve SV' de gelişen KYŞ arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Otuz dört hasta aldıkları çalışmada birinci, ikinci, üçüncü, yedinci ve yirmi birinci günlerde ölçülen total/serbest İGF-1, İGFBP-3 düzeyleri ile birinci, yedinci gün, birinci ve ikinci ay yaptıkları ekokardiyografileri değerlendirmişlerdir. İkinci günü total İGF-1 değeri ile yedinci günü Simpson metodu ile ölçülen SVEF' leri arasında pozitif bir korelasyon ($r=0,402$ $p=0,031$), SV kitesi ($r=-0,536$ $p=0,003$), SVÇd ($r=-0,483$ $p=0,09$) ve SVÇs ile ($r=-0,395$ $p=0,037$) arasında negatif bir korelasyon bulunmuş olmasına rağmen serbest İGF-1 düzeyi ile ekokardiyografik ölçümler arasında korelasyon tespit edilmemişti (152). Bizim çalışmamızda serum İGF-1 düzeyi ile SV arka duvar ve septum kalınlığı, SV sistol-diyastol çapları ve hacimleri, Simpson ve Teichholz metotları ile ölçülen EF' leri, SV kitesi, DHSİ' leri ve kardiyak output arasında korelasyon bulunamadı. Bu çalışmada Lee ve ark.' nin yaptığı çalışmanın sonuçlarına ulaşamamızın nedeni, bizim hastalarımızın hemen hepsinin ADEİ ve β -bloker kullanması olabilir. Aldosteron antagonistlerinin verilmediği hastalarda, KYŞ' nin engellemesinde önemli yeri olan bu ilaçların kesilmesi etik olarak uygun olmayacağından dolayı kullanılmaya devam edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda AMİ sonrası ADEİ verilmesi KYŞ' yi durdurduğu ve özellikle SV disfonksiyonu olanlar veya kalp yetmezliği olanlarda erken dönemde verilirse bu etkisinin daha belirgin olacağı gösterilmişti (186-188). Gerçi İGF-1 düzeyinden bağımsız olarak

tüm hastalara ADEİ verildi, ancak ADEİ asemptomatik SV disfonksiyonu olanlarda daha etkin bir şekilde KYŞ' yi yavaşlatmış olabilir ve İGF-1' in faydalı etkilerini maskeleyebilir.

İGFBP-3 ile ekokardiyografik ölçümler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak herhangi bir korelasyon bulunamadı (152).

Literatür bilgisi ile değerlendirildiğinde, çalışma grubuna dahil edilen hastalarda SV fonksiyonlarının ve klinik durumlarının daha iyi olması İGF-1' in faydalı etkilerinin değerlendirilmesini etkilemiş olabilir. (sadece 1 hasta Killip II, EF<50 %21 ve 2 hastada EF< %40) Sonuç olarak bulgularımız serum İGF-1 düzeyinin nekroz miktarı sınırlı olan AMİ' den sonra KYŞ gelişiminin öngörülmesinde iyi bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri ile bunların AMİ sonrası erken KYŞ arasındaki ilişki araştırıldı. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in kalp üzerinde invivo ve invitro pek çok olumlu etkisine ve bu çalışmada AMİ sonrası İGF-1 düzeylerinde yükseklik tespit edilmesine rağmen, SV' de oluşan değişiklikler ile İGF-1 ve İGFBP-3 aralarında ilişki olmaması İGF-1' in etkisini sadece hormonal olarak değil otokrin/parakrin olarak gösterdiğini düşündürmektedir. Yapılan ölçümlerin doku düzeyindeki İGF-1 aktivitesini ne kadar yansıttığı da bilinmemektedir. Ayrıca KYŞ sürecinin tamamlanması için aylar gerekmektedir. Belki de İGF-1, myokard koruyucu etkisini uzun zamanda gösteriyor olabilir. Bu nedenle takip süresi uzun olan ve hücresel düzeyde değerlendirilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Bu çalışma sonucunda AMİ sonrası erken dönemde serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Nekroz miktarını gösteren CK/CK-MB ve inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyleri ile İGF-1/İGFBP-3 arasında korelasyon olmaması akut faz reaktanı olarak salgılanmadığını ve AMİ' nün yaygınlığı ile ilgisi olmadığını göstermektedir. İGF-1 ve İGFBP-3' ün serum düzeyini, hastanın sistem sorgusu ve fizik muayene özellikleri, Mİ lokalizasyonu, uygulanan tedavi türü, tedaviye başlama zamanı ve tedaviye verdiği yanıt değiştirmedir.

Hasta grubunda AMİ sonrası erken SV boşluk boyutlarında artma, nekroz olmayan bölgelerde hipertrofi ve SV kitlesinde artma olarak tanımlanan kardiyak yeniden şekillenme izlenmiştir. Ancak İGF-1 ve İGFBP-3 ile KYŞ arasında ilişki tespit edilemedi.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ile AKŞ ve sınırda olarak HgbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulundu. AMİ sonrasında serum İGF-1 düzeyi düşük olanlarda uzun dönemde diyabet için aday olabilir.

KAYNAKLAR

1. Chockalignam A, Balaguer-Vintro I: Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. Barcelona, Prous Science, 1999.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269–76
3. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. kalp hastalıkları prevelansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:26-33.
4. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B ve ark. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:694–8.
5. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471–74
6. Sary HC, Candler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462–78.
7. Ikari Y, McManus BM, Kenyon J, Schwartz SM. Neonatal intima formation in the human coronary artery. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999;19:2036-40.
8. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endotelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds). *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease (Volum 1)*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996: pp 387.
9. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Cor Artery Dis* 1999;10:241–56.
10. Gordon D, Schwartz SM. Replication of arterial smooth muscle cells in hypertension and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987;59:44A–48A
11. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report

- from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355–74.
12. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
 13. Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans. *Arterioscler Tromb* 1991;11:1678–89.
 14. Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992;326:242–50 & 310–18.
 15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.
 16. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaque. *Circulation* 1997; 95:594–99.
 17. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844–50.
 18. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: Role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265–68.
 19. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRV, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden cardiac ischaemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203–08.
 20. Gallis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix-metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493–03.
 21. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. *Br Heart J* 1983; 50:127–34.
 22. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. *Circulation* 1999;100:1481–92.
 23. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke. *Circulation* 1997;96:3243–47.
 24. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–55.

25. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571–76.
26. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–84.
27. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques (letter). *N Engl J Med*. 1997;336:1312–14.
28. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650–56.
29. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG (eds), *Mayo Clinic Cardiology Review* (2nd ed). Lippincott Williams&Wilkins press, Philadelphia 2000, pp. 113–32.
30. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472–78.
31. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992; 35:1.
32. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markırlar. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*: 2001:1- 3; 20–32.
33. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135.
34. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363.
35. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194–97.
36. Gök H. Klinik Kardiyoloji: Akut Miyokard İnfarktüsü: Komplikasyonları: Aritmiler. (ikinci baskı) Nobel Tıp Kitapları 2002, sayfa 284.
37. Karagueuzian HS, Mandel WJ: Electrophysiologic mechanisms of ischemic ventricular arrhythmias: Experimental and clinical correlations. In Mandel WJ (ed): *Cardiac arrhythmias: Their mechanisms, diagnosis, and management*. Philadelphia, JB Lippincott, 1995, pp 563–603.
38. Hochmann JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *TIMI*

- investigators. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-48.
39. Haim M, Gottlieb S, Boyko V, et al. Prognosis of patients with a first non-Q-wave myocardial infarction before and reperfusion area. SPRINT and the Israeli Thrombolytic Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1998;136:245-51
 40. Bolli R. Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992;86:1671-91
 41. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
 42. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960;5:370-82.
 43. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension. Two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978;41:1127-32.
 44. Ball SG. Myocardial Infarction: From trials to practise. In Tan LB, Cooke A, Cubukcu (eds): *A Why Does the Remodel after Myocardial Infarction?* Wrightson Biomedical Publishing Ltd, UK, 1995, pp 25-34.
 45. Willenheimer R. Left ventricular remodelling and dysfunction: Can the process be prevented? *Int J Cardiol* 2000;72:143-50.
 46. Mittmann C, Eschenhagen T, Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;39:267-75.
 47. LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic therapy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66.
 48. Schroeder R, Neuhaus K-L, Linderer T, et al. Impact of late coronary reperfusion on left ventricular function one month after acute myocardial infarction. (result of ISAM study) *Am J Cardiol* 1989;64:878-84.
 49. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991;69:1185-95.
 50. Benjamin IJ, Jalil JE, Tan LB, et al. Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ Res* 1989;65:657-70.
 51. Entman ML, Michael L, Rossen RD, et al. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J* 1991;5(11):2529-37.
 52. Siminiak T, Ozawa T. Neutrophil mediated myocardial injury *Int J Biochem* 1993;25(2):147-56.

53. Sutton MG, Sharpe N: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981–88.
54. Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Ann Rev Med* 1995; 46:455–66.
55. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1988;319:80-86
56. Crawford MH, Petru MA, Robinowitz C. Effect of isotonic exercise training on left ventricular volume during upright exercise. *Circulation* 1985;72:1237-43.
57. Gaudron P, Eiles C, Kugler I, et al. Progressive left ventricular dysfunction and remodelling after myocardial infarction: Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993;87:755-63.
58. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994;89:151-63.
59. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res.* 2000; 86:125–30.
60. Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1995;30:825–34.
61. Wang J, Niu W, Nikiforov Y, et al. Targeted overexpression of IGF-1 evokes distinct patterns of organ remodeling in smooth muscle cell tissue beds of transgenic mice. *J Clin Invest* 1997;100:1425–39.
62. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995;16:143–59.
63. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) effects on Ca^{2+} and nitric oxide in diabetes. In: Levin ER, Nadler JL (eds) *Endocrinology of Cardiovascular Function*. Boston: Kluwer Academic Publishers 1998a, pp. 139–58.
64. Wang L, Ma W, Markovich R, Chen JW, Wang PH. Regulation of cardiomyocyte apoptotic signaling by insulin-like growth factor I. *Circ Res* 1998;83: 516–22.
65. LeRoith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633–40.
66. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Epidemiology of insulin-like growth factor-I in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:970–76.

67. Collett-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:591–14.
68. Silha JV, Gui Y, Modric T, et al. Overexpression of the acid-labile subunit of the IGF ternary complex in transgenic mice. *Endocrinology* 2001;142:4305–13.
69. Conover CA, Powell DR. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 blocks IGF-I-induced receptor down-regulation and cell desensitization in cultured bovine fibroblasts. *Endocrinology* 1991;129:710–16.
70. Conover CA, Bale LK, Durham SK, Powell DR. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 potentiation of IGF action is mediated through the phosphatidylinositol-3-kinase pathway and is associated with alteration in protein kinase B/AKT sensitivity. *Endocrinology* 2000;141:3098–03.
71. Boes M, Dake BL, Booth BA, et al. IGF-I and IGFBP-3 transport in the rat heart. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E237–239.
72. Fuller J, Mynett JR, Sugden PH. Stimulation of cardiac protein synthesis by insulin-like growth factors. *Biochem J* 1992;282:85–90.
73. Ito H, Iroe M, Hirata Y, et al. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993;87:1715–21.
74. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, Anversa P. The IGF-1-IGF-1 receptor system modulates myocyte proliferation but not myocyte cellular hypertrophy in vitro. *Exp Cell Res* 1994;215:273–83.
75. Donath MY, Zierhut W, Gosteli-Peter MA, Hauri C, Froesch ER, Zape J. Effects of IGF-I on cardiac growth and expression of mRNAs coding for cardiac proteins after induction of heart hypertrophy in the rat. *Eur J Endocrinol* 1998b;139:109–17.
76. Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA. Growth hormone and insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocrine Rev* 1996;15:481–517.
77. Anversa P, Nadal-Ginard B. Cardiac chimerism: methods matter. *Circulation* 2002;106:e129–e131, author reply e129–31.
78. Haskell JF, Tucker D. Binding of insulin-like growth factors (IGF-1 and IGF-II) to the IGF-II/mannose 6-phosphate receptor in fetal rat myocardium. *Endocrinology* 1994;135:231–39.

79. Skottner A, Clark RG, Fryklund L, Robinson IC. Growth responses in a mutant dwarf rat to human growth hormone and recombinant human insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1989;124:2519–26.
80. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, et al. Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. *Am J Physiol* 1994;267:E219–E225.
81. Merola B, Cittadini A, Colao A, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in growth hormone deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1658–61.
82. Amato G, Carella C, Fazio S, et al. Body composition, bone metabolism, heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1671–76.
83. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:137–154.
84. Diez J, Laviades C, Martinez E, et al. Insulin-like growth factor binding proteins in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1995;13:349–355.
85. Diez J, Laviades C. Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinopril and quinapril. *J Hypertens* 1994;12(suppl 4):S31–S36.
86. Andronico G, Mangano M-T, Nardi E, Mule G, Piazza G, Cerasola G. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993;11:1097–101.
87. Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factor. *Annu Rev Physiol* 1993;55:131–153.
88. Donath MY, Zapf J, Eppenberger-Eberhardt M, Froesch ER, Eppenberger HM. Insulin-like growth factor I stimulates myofibril development and decreases smooth muscle cell α -actin on adult cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1686–90
89. Li R-K, Li G, Mickle DAG, Weisel RD, Merante F, Luss H, et al. Overexpression of transforming growth factor-1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 874– 881.
90. Li G, Li R-K, Mickle DAG, et al. Elevated insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-1 and their receptors in patients with idiopathic

- hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A possible mechanism. *Circulation* 1998;98: II-144 – II-150.
91. Toyozaki T, Hiroe M, Hasumi M, et al. Insulin-like growth factor I receptors in human cardiac myocytes and their relation to myocardial hypertrophy. *Jpn Circ J* 1993; 57:1120– 1127.
 92. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT. The effect of insulin-like growth factor-1 on adult rat cardiac contractility. *Mol Cell Biochem* 1996;163/164:223–29.
 93. Ren J, Walsh MF, Hamaty M, Brawn RA. Altered inotropic response to insulin-like growth factor I in diabetic rat heart: influence of intracellular Ca²⁺ and nitric oxide. *Am J Physiol* 1998;275: H823–H830.
 94. Ren J, Sowers JR, Natavio M, Brown RA. Influence of age on ionotropic response to insulin and insulin-like growth factor I in spontaneously hypertensive rats: role of nitric oxide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999a;221:46–52.
 95. Piedras-Renteria ES, Chen CC, Best PM. Antisense oligonucleotides against rat brain alpha1E DNA and its atrial homologue decrease T-type calcium current in atrial myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14936–41.
 96. Soonpaa MH, Field LJ. Survey of studies examining mammalian cardiomyocyte DNA synthesis. *Circ Res* 1998;83:15–26.
 97. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1068–79.
 98. MacLellan WR, Schneider MD. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997;81:137–44.
 99. Muta K, Krantz SB. Apoptosis of human erythroid colony-forming cells is decreased by stem cell factor and insulin-like growth factor I as well as erythropoietin. *J Cell Physiol* 1993;156:264–71.
 100. Jung Y, Miura M, Yuan Y. Suppression of interleukin-1 β -converting enzyme-mediated cell death by insulin-like growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:5112-17.
 101. Matthews CC, Feldman EL. Insulin-like growth factor I rescues SH-SY5Y human neuroblastoma cells from hyperosmotic induced programmed cell death. *J Cell Physiol* 1996;166:323–31.
 102. Li B, Setoguchi M, Wang X, et al. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res* 1999;84:1007–19.

103. Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefer AM. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8031–35.
104. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E, Rosen C. IGF-1 and ischemic heart disease in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:860–61.
105. Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, et al. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:277–82.
106. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:26–32.
107. Reeves I, Aribat T, Laramee P, et al. Age-related serum levels of insulin-like growth factor-I, -II and IGF-binding protein-3 following myocardial infarction. *Growth Horm IGF Res* 2000;10:78–84.
108. Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939–44.
109. Schuller-Luttman S, Monnig G, Enbergs A, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 is associated with the presence and extent of coronary arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E10–15.
110. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, et al. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:200–2.
111. Anversa P, Reiss K, Kajstura J, et al. Myocardial infarction and the myocyte IGF1 autocrine system. *Eur Heart J* 1995;16(suppl N):37–45.
112. Friehs I, Stamm C, Cao-Danh H, et al. Insulin-like growth factor-1 improves postischemic recovery in hypertrophied hearts. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1650–56.
113. Li Q, Li B, Wang X, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 1997;100:1991–99.
114. Lee WL, Chen JW, Ting CT, et al. Insulin-like growth factor I improves cardiovascular function and suppresses apoptosis of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy. *Endocrinology* 1999;140:4831–40.

115. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1995;95:2266–74.
116. Mallat Z, Tedgui A. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ Res* 2001;88:998–1003.
117. Bornfeldt KE, Raines EW, Nakano T, et al. Insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor-BB induce directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. *J Clin Invest* 1994;93:1266–74.
118. Sidway AN, Hakim FS, Jones BA, et al. Insulin-like growth factor-I binding in injury-induced intimal hyperplasia of rabbit aorta. *J Vasc Surg* 1996;23:308–13.
119. Emanuelsson H, Beatt KJ, Bagger JP, et al. Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty. Reduction of clinical events but not angiographic restenosis. European Angiopeptin Study Group. *Circulation* 1995;91:1689–96.
120. Eriksen UH, Amtorp O, Bagger JP, et al. Randomized double-blind Scandinavian trial of angiopeptin versus placebo for the prevention of clinical events and restenosis after coronary balloon angioplasty. *Am Heart J* 1995;130:1–8.
121. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet* 1996;347:305–7.
122. Krettek A, Sukhova GK, Libby P. Elastogenesis in human arterial disease: a role for macrophages in disordered elastin synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:582–87.
123. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:453–57.
124. Napoli R, Guardasole V, Matarazzo M, et al. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:90–95.
125. Muniyappa R, Walsh MF, Rangi JS, et al. Insulin like growth factor 1 increases vascular smooth muscle nitric oxide production. *Life Sci* 1997;61:925–31.

126. Capaldo B, Guardasole V, Pardo F, et al. Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. *Circulation* 2001;103:520–24.
127. Wu HY, Jeng YY, Yue CJ, et al. Endothelial-dependent vascular effects of insulin and insulin-like growth factor I in the perfused rat mesenteric artery and aortic ring. *Diabetes* 1994;43:1027–32.
128. Tsukahara H, Gordienko DV, Tonshoff B, et al. Direct demonstration of insulin-like growth factor-I-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int* 1994;45:598–604.
129. Copeland KC, Nair KS. Recombinant human insulin-like growth factor-I increases forearm blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:230–32.
130. Feigenbaum H, Armstrong WF, Thomas R. Feigenbaum's Echocardiography: Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle (6th ed) Lippincott Williams & Wilkins 2005, pp. 138-179.
131. Multicenter Postinfarction Study Group: Risk stratification and survival after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1982;307:1487-92.
132. Volphi A, De Vita C, Franzoni MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: Results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1993;88:416.
133. St. John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. For the SAVE Investigators. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction; the prospective effect of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
134. Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C, et al. Role of two-dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1080-87.
135. Oh JK, Ding ZP, Gersh BJ, et al. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;4:497-502.
136. Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB. Dobutamin stress echocardiography early after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:1402-10.
137. Ito H, Tomooka T, Sakai N et al. Lack of myocardial reperfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.

138. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial reperfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades coronary angioplasty after in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993-99.
139. Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 1. *Circulation* 2001 104: 2981-2989.
140. Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol* 1991;68 (suppl D):1-6D.
141. White HD. Remodelling of the heart after myocardial infarction. *Aust N Z J Med* 1992;22:601-6.
142. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993;329:673-82.
143. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131-41.
144. Itoh G, Tamura J, Suzuki M, et al. DNA fragmentation of human infarcted myocardial cells demonstrated by the nick end labeling method and DNA agarose gel electrophoresis. *Am J Pathol* 1995;146:1235-31.
145. Bardales RH, Hailey S, Xie SS, Schaefer, Hsu SM. In situ apoptosis assay for the detection of early acute myocardial infarction. *Am. J Pathol* 1996;149:821-29
146. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1182-89.
147. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1190-96.
148. Colucci WS. Apoptosis in the heart. *N. Engl. J. Med* 1996;335:1224-26.
149. Botker HE, Skjaerbaek C, Eriksen UH, et al. Insulin-like growth factor-I, insulin, and angina pectoris secondary to coronary atherosclerosis, vasospasm, and syndrome X. *Am J Cardiol* 1997;79:961-63.
150. Ruotolo G, Bavenholm P, Brismar K, et al. Serum insulin-like growth factor-I level is independently associated with coronary artery disease progression in young male survivors of myocardial infarction: beneficial effects of bezafibrate treatment. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:647- 54

151. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1547-54.
152. Lee WL, Chen JW, Ting CT, Lin SJ, Wang PH. Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1575-81.
153. Şekuri C, Arslan Ö, Ütük O, ve ark. Akut Koroner Sendromlarda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 Düzeyleri ve Prognozla İlişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4:209-12.
154. Sesti G, Sciacqua A, Cardellini M, et al. Plasma Concentration of IGF-I Is Independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance. *Dibetes Care.* 2005;28;132;137.
155. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002;359:1740–45.
156. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:114-20.
157. DeFelice A, Frering R, Horan P. Time course of hemodynamic changes in rats with healed severe myocardial infarction. *Am J Physiol* 1989;257:H289–H296.
158. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E. Progressive ventricular remodeling in rat myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991;260:H1406–H1414.
159. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling following myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693–702.
160. Grossman W, Lorell BH. Hemodynamic aspects of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:VII28–VII30.
161. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002;359:1740–45.
162. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-

- binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:114-20.
- 163.** Gao XM, Dart AM, Dewar E, Jennings G, Du XJ. Serial echocardiographic assessment of left ventricular dimensions and function after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res.* 2000;45:330-8.
- 164.** Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979;300:57–62.
- 165.** Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, et al. Late effects of acute infarct dilatation on heart size. A two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982;49:1120–26.
- 166.** Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell cardiol* 1999;31:2049–61.
- 167.** Vetter U, Kupferschmid C, Lang D, Pentz S. Insulin-like growth factors and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro. *Basic Res Cardiol* 1988;83:647–654.
- 168.** Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, et al. Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. *Clin Endocrinol* 2000;52:447–55.
- 169.** Saeki H, Hamada M, Hiwada K. Circulating levels of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:639-44
- 170.** Donath MY, Sutsch G, Yan XW, et al.. Acute cardiovascular effects of insulin-like growth factor I in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3177–83.
- 171.** Ambler GR, Johnston BM, Maxwell L, et al. Improvement of doxorubicin induced cardiomyopathy in rats treated with insulin-like growth factor I. *Cardiovasc Res* 1993;27:1368–73.
- 172.** Duerr RL, Huang S, Miraliakbar HR, et al. Insulin-like growth factor-I enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure. *J Clin Invest* 1995;95:619–27.

- 173.** Henson M, Damm D, Lam A, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 induces fetalization in neonatal rat cardiomyocytes. *DNA Cell Biol* 2000;19:757–63.
- 174.** Broglio F, Fubini A, Morello M, et al. Activity of GH/IGF-I axis in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:417-30
- 175.** Redaelli G, Malhotra A, Li B, et al. Effects of constitutive overexpression of insulin-like growth factor-I on the mechanical characteristics and molecular properties of ventricular myocytes. *Circ Res* 1998;82:594–603.
- 176.** Battler A, Scheinowitz M, Bor A, et al. Intracoronary injection of basic fibroblast growth factor enhances angiogenesis in infarcted swine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:2001–6.
- 177.** Davani EY, Brumme Z, Singhera GK, Cote HC, Harrigan PR, Dorscheid DR. Insulin-like growth factor-1 protects ischemic murine myocardium from ischemia/reperfusion associated injury. *Crit Care* 2003;7:R176-83
- 178.** Kluge A, Zimmermann R, Munkel B, et al. Insulin-like growth factor I is involved in inflammation linked angiogenic processes after microembolisation in porcine heart. *Cardiovasc Res* 1995;29:407–15.
- 179.** Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 1998;58:4008–14.
- 180.** Kotlyar AA, Vered Z, Goldberg I, et al. Insulin-like growth factor I and II preserve myocardial structure in postinfarct swine. *Heart* 2001;86:693-700
- 181.** Matthews KG, Devlin GP, Conaglen JV, Stuart SP, Mervyn Aitken W, Bass JJ. Changes in IGFs in cardiac tissue following myocardial infarction. *J Endocrinol* 1999;163:433-45
- 182.** Bitterman PB, Wewers MD, Rennard SI, Adelberg S, Crystal RG. Modulation of alveolar macrophage-driven fibroblast proliferation by alternative macrophage mediators. *Journal of Clinical Investigation* 1986;77 700–708.
- 183.** Scheven BA, Hamilton NJ. Stimulation of macrophage growth and multinucleated cell formation in rat bone marrow cultures by insulin-like growth factor-I. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1991;174 647–653.
- 184.** Anversa P, Reiss K, Kajstura J, et al. Myocardial infarction and the myocyte IGF1 autocrine system. *Eur Heart J.* 1995;16(suppl N):37– 45.

- 185.** Qiong Li, Baosheng Li, Xiaowei Wang, et al. Overexpression of Insulin-like Growth Factor-1 in Mice Protects from Myocyte Death after Infarction, Attenuating Ventricular Dilation, Wall Stress, and Cardiac Hypertrophy. *J Clin Invest* 1997;100:2028-34.
- 186.** Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G.. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Lancet* 1991;337:872–6.
- 187.** 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;342:821–8.
- 188.** The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–91.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Yücel Yılmaz' a ait "Akut Miyokard İnfarktüsünde İGF-1/İGFBP-3 Düzeyleri ve Bunların Erken Kardiyak Yeniden Şekillenme İle İlişkileri " adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza