

## Akut miyokard infarktüsü sonrası ventriküler yeniden biçimlenme erken belirleyicileri: Tümör nekrozis faktör-alfa'nın rolü

*The early predictors of ventricular remodeling after myocardial infarction: the role of tumor necrosis factor-alpha*

Ergün Barış Kaya, Necla Özer, Onur Sinan Deveci, Alper Kepez, Erol Tülümen, Serdar Aksöyek, Enver Atalar, Kenan Övünç, Ferhan Özmen, Hilmi Özkutlu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Ventriküler yeniden biçimlenme (YB), miyokard infarktüsü (MI) sonrası gelişebilen, sistolik disfonksiyona neden olan progresif ventriküler dilatasyon ile karakterize patolojik bir süreçtir. Bu çalışma ilk kez miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, plazma tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) seviyelerinin ventriküler yeniden biçimlenmeyi öngörmedeki etkinliğini araştırmak için planlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu prospektif, gözlemsel kohort çalışmasına ilk kez ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü geçiren, 38-87 yaşları arasında (ortalama 59±12 yıl), toplam 72 hasta dahil edildi. Koroner anjiyografide koronerleri normal olarak değerlendirilen, sistemik hastalığı bulunmayan 30 olgu da kontrol grubu olarak alındı. Plazma TNF- $\alpha$  seviyeleri yatış sırasında ölçüldü. Sol ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirildiği ekokardiyografik ölçümler hem başlangıçta, hem de 6. ayda yapıldı. Tüm hastalara koroner anjiyografi de yapıldı. Altıncı aydaki ekokardiyografi sonuçlarına göre diyastol sonu volüm indeksinde bazal değerlere göre >%20 artış saptananlar YB grubuna dahil edildi. Yeniden biçimlenme grubu 19 hastadan oluştu. İstatistiksel analizde, gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Tümör nekrozis faktör-alfa'nın ventriküler YB öngörme değeri lojistik regresyon ve ROC analizleri ile araştırıldı.

**Bulgular:** Bazal demografik ve klinik özellikler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Her iki hasta grubu arasında diyastol sonu volüm, sistol sonu volüm, diyastol sonu volüm indeksi ve sistol sonu volüm indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bazal plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri YB olan hastalarda YB olmayan ve kontrol grubu hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti (14.59±4.28 pg/ml karşı 7.30±4.48 pg/ml, 1.64±1.49 pg/ml, p<0.001). Yapılan lojistik regresyon analizinde, sadece TNF-alfa düzeylerinin YB'yi öngördüğü saptanmıştır (OR-1.356, %95 GA 1.117-1.647). Sol ventriküler YB'yi öngörmede, TNF- $\alpha$  eşik değeri  $\geq$ 10.33 pg/ml olarak alındığında duyarlılık %89.5, seçicilik %79.3 tespit edildi.

**Sonuç:** İlk kez MI geçiren hastalarda plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri akut dönemde yükselmektedir ve bu artış sol ventrikül YB'si ile yakından ilişkilidir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 84-90*)

**Anahtar kelimeler:** Miyokard infarktüsü, ventriküler yeniden biçimlenme, tümör nekrozis faktör-alfa, lojistik regresyon analizi, testlerin prediktif değeri

### ABSTRACT

**Objective:** Ventricular remodeling (VR) is a pathologic process characterized by progressive ventricular dilatation occurring after acute myocardial infarction (MI) leading to left ventricular systolic dysfunction. The purpose of the study was to evaluate the efficacy of plasma tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels to predict the left VR.

**Methods:** This prospective observational cohort study included 72 consecutive patients with newly diagnosed MI with age ranging between 38-87 years (mean 59 ± 12 years). Control group was consisted of 30 patients with no additional systemic disease and normal coronary arteriograms. Transthoracic echocardiography was performed to all patients and controls both in the beginning of the study and in the 6th follow-up. A coronary arteriography was also performed to all patients. Patients with an increment in the diastolic volume index more than 20% in the follow-up compared with basal values included in the VR subgroup. The patient subgroup with VR consisted of 19 patients. Statistical analyses were performed using ANOVA and Kruskal Wallis tests for comparison of variables between groups. Logistic regression and ROC analyses were used for evaluation of accuracy of TNF-alpha in prediction of VR.

**Yazışma Adresi /Address for Correspondence:** Dr. Ergün Barış Kaya, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel: +90 312 305 17 80 Faks: +90 312 305 31 47 E-posta: doctorkaya@yahoo.com

© Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.  
© Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

**Results:** There were no significant differences between groups according to demographic characters. The basal plasma levels of TNF- $\alpha$  were higher in the patient subgroup with VR as compared with patients without VR and controls ( $14.59 \pm 4.28$  pg/ml vs  $7.30 \pm 4.48$  pg/ml, and  $1.64 \pm 1.49$  pg/ml,  $p < 0.001$ ). In logistic regression analysis only TNF- $\alpha$  predicted the VR (OR-1.356, 95% CI 1.117-1.647). Plasma TNF- $\alpha$  levels with a cut-off  $\geq 10.33$  pg/ml were found to have 89.5% sensitivity and 79.3% specificity to predict the development of VR.

**Conclusion:** These results demonstrate the increment of plasma TNF- $\alpha$  levels in the acute phase of MI and the close relationship between the TNF- $\alpha$  levels and VR in the patients with first MI. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 84-90*)

**Key words:** Myocardial infarction, ventricular remodeling, tumor necrosis factor-alpha, logistic regression analysis, predictive value of tests

## Giriş

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

Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), endotelde, düz kas hücrelerinden ve makrofajlardan, çeşitli biyolojik etkilere yanıt olarak dolaşıma salınmaktadır (3). Önceleri, tümör hücreleri üzerine hemorajik nekroz etkileri ile tanımlanan TNF- $\alpha$ 'nın sonraki yıllarda kardiyovasküler sistem üzerine etkileri de tanımlanmıştır. Özellikle hayvanlarla yapılan çalışmalarda, TNF- $\alpha$ 'nın progresif sol ventrikül disfonksiyonuna, pulmoner ödeme, sol ventrikül yeniden biçimlenmesine, fetal gen ekspresyonuna ve kardiyomiopatiye neden olduğu gösterilmiştir (4, 5). Literatürde, TNF- $\alpha$  ve ventriküler YB arasındaki ilişkiyi gösteren hayvan çalışmaları olmasına rağmen yeterli insan çalışması yoktur.

Bu çalışma ilk kez miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, plazma TNF- $\alpha$  seviyelerinin sol ventrikül YB'yi öngörmedeki etkinliğini araştırmak için planlanmıştır.

## Yöntemler

Çalışmaya Temmuz 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında hastanemize başvuran, ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü tanısını ilk kez alan, 38-87 yaşları arasında (ortalama  $59 \pm 12$ ), 55'i erkek toplam 72 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif gözlemsel kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Koroner anjiyografide koronerleri normal olarak değerlendiren, sistemik hastalığı bulunmayan 30 hasta da kontrol grubu olarak alındı. Miyokard infarktüsü tanısı için, göğüs ağrısı ile birlikte elektrokardiyografik değişik-

likler kullanıldı. Elektrokardiyografik tanı için, en az ardışık iki pre-kordiyal derivasyonda 2 mm'nin üzerinde veya ekstremite derivasyonlarında 1 mm. üzerindeki ST segment yüksekliği baz alındı. Akut miyokard infarktüsü sonrası mekanik komplikasyon gelişen ve kardiyojenik şokta olan hastalar, ciddi kapak hastalığı olanlar, atriyal fibrilasyonu olanlar, kalıcı kalp pili olan hastalar, ST elevasyonu dışında kalan akut koroner sendromlu hastalar, primer perkütan koroner girişim yapılan hastalar, fibrinolitik tedaviye yanıt vermeyen ve "rescue" (kurtarma) perkütan girişim uygulanan hastalar, daha önceden koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar, kronik akciğer hastalığı, hipertiroidisi, hipotiroidisi, akut enfeksiyonu, kronik karaciğer ve kollajen doku hastalığı olanlar ve hayatı tehdit eden kalp dışı hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için lokal tıbbi, cerrahi ve ilaç araştırmaları etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Bütün hastalar belirti başlangıcından itibaren 12 saat içinde fibrinolitik ilaç (streptokinaz) aldılar. Fibrinolitik tedavi sonrası klinik olarak zamanlamasına karar verilerek tüm hastalara koroner anjiyografi de yapıldı. Tüm olguların, bazal TNF- $\alpha$  düzeyleri ve transtorasik ekokardiyografi kullanılarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları yatış sırasında değerlendirildi. Koroner anjiyografi sonucuna göre revaskülarizasyon (perkütan koroner anjiyoplasti (PTKA) veya koroner arter baypas cerrahisi (KABG) uygulanan veya planlanan hastalar, 6 ay sonra tekrar değerlendirildi. Anjiyografi sonucu tıbbi izlem olan 8 hasta değerlendirmeye alınmadı. Hastaların on beşi ise başka nedenlerden dolayı kontrole gelemediler. Kontrole gelmeyi kabul eden 48 hastadan detaylı hikâye alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra 6. ay takip ekokardiyografileri yapıldı ve TNF- $\alpha$  düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Modifiye Simpson metodu ile ölçülen sol ventriküler volümler ve vücut alanına göre hesaplanan volüm indeksleri, YB'nin tanımı için kullanıldı. Altıncı ayda yapılan ekokardiyografide, diyastol sonu volüm ve volüm indeksinde bazal ekokardiyografisine göre %20'den fazla artış olan hastalar YB grubuna dahil edildi (1).

## Koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi

Koroner anjiyografi ve çoğu hastada RAO (sağ anterior oblik) sol ventrikülografi ve nadir olarak biplan (LAO-sol anterior oblik-60° ve RAO 30°) sol ventrikülografi, ortalama  $3.7 \pm 0.72$  gün içerisinde yapıldı (Siemens, Coroscop, Germany). İnfarkt ilişkili koroner arter, elektrokardiyogramdaki lokalizasyon da göz önüne alınarak,  $>50$ 'nin üzerinde darlık ve/veya trombüs saptanan damar olarak değerlendirildi. Anjiyografi sonucuna göre, koroner anatomisi uygun olan hastalara aynı seansta perkütan koroner girişim yapılırken uygun olmayanlar ise KABG operasyonu için sevk edildi.

**TNF- $\alpha$  ölçümü**

Plazma TNF- $\alpha$  seviyeleri yatış sırasında ölçüldü. Hastalardan venostaz oluşturulmadan, turnikesiz yöntemle sitratlı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri en geç 30 dakika içinde, 1000 devir/dk'da en az 10 dk santrifüj edildi. Uygun şekilde Ependorf tüplerine ayrıştırılan plazma örnekleri tetkik edilinceye kadar derin dondurucuda -800°C'de saklandı. Plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle ticari olarak elde edilebilir bir kit (Quantikine Human TNF- $\alpha$  Immunoassay kit, R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler hastanemizin hematoloji ünitesi laboratuvarınca gerçekleştirilmiştir.

**Ekokardiyografi**

Hastalardan infarktüs sonrası 3. gün ve 6. ayda transtorasik ekokardiyografik kayıtlar alındı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda "Vingmed System Five GE ultrasound, Horten, Norway" ekokardiyografi cihazı 2.5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks ve apikal 2, 4, 5 boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği ölçüt temel alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW, CW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Parasternal uzun akstan, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, inter-ventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı kaydedildi ve bu ölçümlerden yararlanılarak ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma hesaplandı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volümleri modifiye Simpson metodu ile değerlendirildi.

**İstatistiksel analiz**

Veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 for Windows (Chicago, IL, USA) kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük değer ve en büyük değer), nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. İki ya da daha fazla grupta oranların karşılaştırılması Ki kare testi ile yapıldı. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (bağımsız örneklem eşleştirilmemiş t testi), sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler parametrik test koşullarını (normal dağılım ve varyansların homojenliği varsayımını sağlayan veriler) sağlıyor ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklı çıkan değerler çoklu karşılaştırma yöntemlerinden (Multiple Comparison Procedures) "Tukey HSD" (Tukey's Honestly Significant Difference) testi ile yapıldı. Normal dağılmayan ya da varyansların homojen olmadığı veriler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Alt grupların ikişerli karşılaştırılması için Dunnet post testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık 0.05'in altında olan p değerleri olarak kabul edildi. Çalışmada iki değişken arasında doğrusal ilişki, Pearson (veriler normal dağılım gösteriyor ise) ve Spearman (normal dağılmayan

veriler için) korelasyon katsayısı ile incelendi. Yeniden biçimlenme kestirimi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Hasta olan (akut miyokard infarktüsü)/olmayan (kontrol) ve yeniden biçimlenmenin olduğu/olmadığı grupları en iyi ayırt edebilecek değişkenlerin ve bu değişkenlerin en iyi kesim noktalarının bulunmasında ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi kullanıldı.

**Bulgular**

Çalışmaya 38-87 yaşları arasında (ortalama 59 $\pm$ 12 yıl), ilk kez AMİ tanısı alan, komplike olmamış, 55'i erkek (%77.5) toplam 72 hasta alındı. Ekokardiyografik görüntü kalitesi kötü olduğundan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 30 kişiden oluşan kontrol grubu (koroner arter hastalığı olmayan) oluşturuldu. Akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü ile başvuran ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalara streptokinaz (1.5 milyon ünite-90 dakika) semptom başlangıcından itibaren ortalama 4.5 $\pm$ 1.3 saat içerisinde uygulandı. Hastalar taburcu olduklarında (uzun dönem tedavi amacıyla), 71'i (%100) aspirin, 66'sı (%93) anjiyotenzin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, 61'i (%85.9) beta-bloker ve 61'i de (%85.9) statin tedavisi almaktaydı.

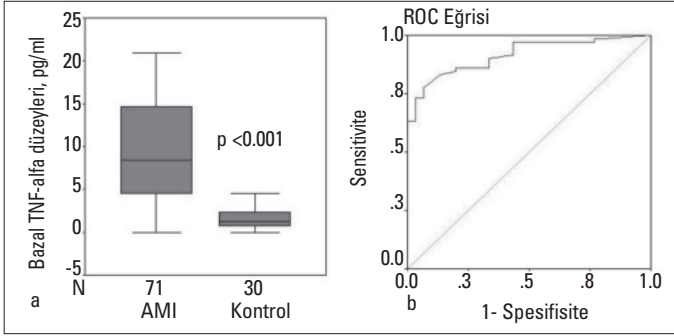
Demografik özellikler ve koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından (sigara dışında), hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan belirgin farklılık saptanmadı (Tablo 1). Koroner arter hastalığı risk faktörü olarak, hastaların 28'inde (%39.4) hipertansiyon, 7'sinde (%9.9) diyabet, 31'inde (%43.7) hiperlipidemi bulunmaktaydı. Aile öyküsü 14 (%19.7) hastada pozitif iken, 18 hastanın vücut kitle indeksi >27 kg/m<sup>2</sup> olarak izlendi.

Bazal plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri hasta grubunda 9.58 (0-20.9) pg/ml iken kontrol grubunda 1.21 (0-5.8) pg/ml olarak izlendi (p < 0.001) (Şekil 1a). Altıncı ayda bakılan TNF- $\alpha$  seviyeleri de kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulundu [2.76 (0-10) karşı 1.21 (0-5.8), p=0.005]. Yapılan ROC eğrisi analizinde, hasta olan ve olmayan grubu ayırt etmede bazal TNF- $\alpha$  kesim noktası 4.125 pg/ml alındığında duyarlılık %77.5 ve seçicilik ise %93.3, pozitif prediktif değer (PPD) %96.5 ve negatif prediktif değer (NPD) ise %63.6 olarak bulundu (Eğri altında kalan alan: 0.916; p<0.001) (Şekil 1b).

**Tablo 1. Bazal demografik ve klinik özellikler açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması**

Parametreler	AMI (n=71)	Kontrol (n=30)	p*
Yaş, yıl	59 $\pm$ 12	56 $\pm$ 10	AD
Cins, erkek, n (%)	55 (77.5)	23 (76.7)	AD
Sigara, n (%)	41 (57.7)	5 (16.7)	0.0001
Alkol, n (%)	5 (7)	1 (3.3)	AD
Diyabet, n (%)	7 (9.9)	1 (3.3)	AD
Hipertansiyon, n (%)	28 (39.4)	7 (23.3)	AD
Hiperlipidemi, n (%)	31 (43.7)	13 (43.3)	AD
Aile hikayesi, n (%)	14 (19.7)	5 (16.7)	AD
Obezite, n (%)	18 (25.4)	5 (16.7)	AD

Veriler ortalama $\pm$ SS ve oran/yüzde olarak gösterildi  
\*Bağımsız örneklem eşleştirilmemiş t ve Ki-kare testleri  
AD - anlamlı değil, AMI-akut miyokard infarktüsü



**Şekil 1. a)- Akut miyokard infarktüsü ve kontrol gruplarında bazal TNF- $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması, b)- Akut miyokard infarktüsü ve kontrol grupları arasındaki bazal TNF- $\alpha$  düzeyleri için ROC analizi (Eğri altında kalan alan: 0.916;  $p < 0.001$ )**

AMI -akut miyokard infarktüsü, TNF- tümör nekrozis faktör

**Tablo 2. Bazal demografik ve klinik özellikler açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması**

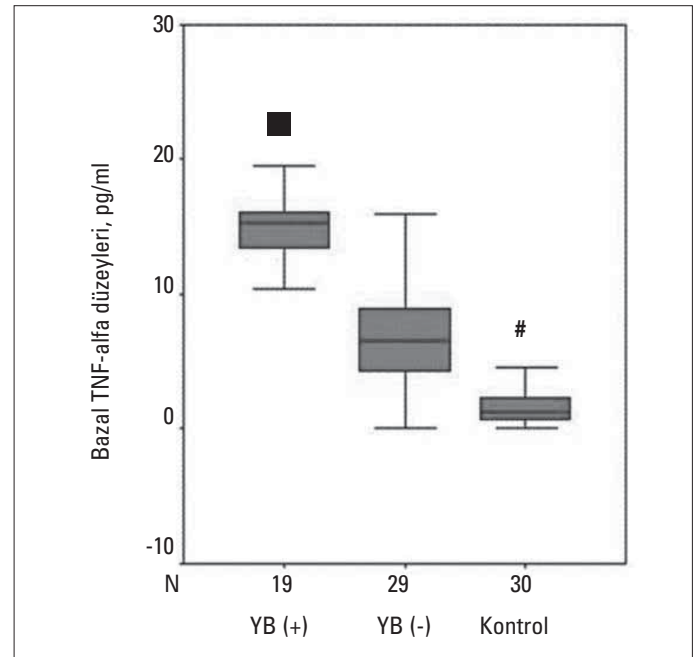
Parametreler	YB (+) (n=19)	YB (-) (n= 29)	p*
Yaş, yıl	60±12	56±11	AD
Cinsiyet, erkek, n (%)	15 (78.9)	24 (82.8)	AD
Risk faktörleri			
Sigara, n (%)	8 (42.1)	19 (65.5)	AD
Diyabet, n (%)	4 (21.1)	2 (6.9)	AD
Hipertansiyon, n (%)	6 (31.6)	13 (44.8)	AD
Hiperlipidemi, n (%)	9 (47.4)	12 (41.4)	AD
Aile hikayesi, n (%)	4 (21.1)	6 (20.7)	AD
Obezite, n (%)	4 (21.1)	7 (24.1)	AD
Alkol, n (%)	1 (5.3)	3 (10.3)	AD
Kalp hızı, atım/dk	76.58±14.44	71.34±11.78	AD
Sistolik KB mmHg	117.53±14.24	117.52±15.59	AD
Diyastolik KB mmHg	73.16±8.53	73±10.80	AD
İlaçlar			
Aspirin, n (%)	19 (100)	29 (100)	AD
ACE inhibitörü, n (%)	19 (100)	27 (93.1)	AD
Beta-bloker, n (%)	18 (94.7)	24 (82.8)	AD
Statin, n (%)	19 (100)	24 (82.8)	AD
Trombolitik tedavi, saat	4.6±1.2	4.4 ±0.9	AD
AMI lokalizasyonu			
Anteriyor, n (%)	11 (57.9)	11 (37.9)	AD
İnferiyor, n (%)	8 (42.1)	18 (62.1)	AD
İnfarktten sorumlu arter			
LAD, n (%)	11 (57.9)	11 (37.9)	AD
Diğer, n (%)	8 (42.1)	18 (62.1)	AD
Revaskülarizasyon			
PTKA	9 (47.4)	14 (48.3)	AD
KABG	10 (52.6)	15 (51.7)	AD

Veriler ortalama±SS ve oran/yüzde olarak gösterildi  
\*Bağımsız örneklem eşleştirilmemiş t ve Ki-kare testleri  
ACE-anjiyotensin dönüştürücü enzim, AD-anlamı değil, AMI-akut miyokard infarktüsü, LAD-sol ön inen koroner arter, KABG-koroner arter baypas cerrahisi, KB-kan basıncı, PTKA-perkütan koroner anjiyoplasti, YB-yeniden biçimlenme

Çalışmaya dâhil edilen 71 hastadan, kontrole gelmeyi kabul eden ve revaskülarizasyon (PTKA veya KABG) uygulanmış 48 hasta (%67) 6. ayda tekrar değerlendirildi. Diyastol sonu volüm ve indeksinde bazale göre %20'den fazla artış olan hastalar YB grubuna alındı. Yeniden biçimlenmenin görüldüğü alt grupta 19 hasta, YB'nin görülmeyen alt grupta 29 hasta bulunmaktaydı. Yeniden biçimlenmenin görülmesine göre hasta alt gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Her iki grup arasında, yaş, cinsiyet, koroner kalp hastalığı risk faktörleri, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, hastaların kullandıkları ilaçlar, AMİ lokalizasyonu (anteriyor, inferiyor), infarktten sorumlu arter ve uygulanan revaskülarizasyon (PTKA, KABG) yöntemleri açısından farklılık izlenmedi. Ayrıca YB (+) ve (-) gruplarında maksimal kreatin-kinaz (CK)-MB ve troponin T değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (maksimal CK-MB için YB (+) 135.47 (6.4-500) U/L karşı YB (-) 145.75 (8.4-500) U/L,  $p > 0.05$ ; troponin T için YB (+) 2.85 (0.25-21.57) ng/ml karşı YB (-) 4.07 (0.31-22.4 ng/ml,  $p > 0.05$ ).

Yeniden biçimlenme grubunda bazal ve 6. ayda bakılan TNF- $\alpha$  değerleri YB olmayan gruba göre belirgin derecede yüksek olarak bulundu [bazal TNF- $\alpha$ : 15.24 (2.2-20.9) pg/ml karşı 5.98 (0-15.9) pg/ml,  $p < 0.001$ ; 6. ay TNF- $\alpha$ : 4.43±1.8 pg/ml karşı 1.90±1.6 pg/dl,  $p < 0.001$ ]. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bazal TNF- $\alpha$  değerleri her iki hasta alt grubunda daha yüksek iken (Şekil 2), 6. ayda YB olmayan alt grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel öneme ulaşmadı. Yapılan ROC analizi sonucu YB'nin olduğu ve olmadığı grubu ayırt etmede kullanılan en iyi (en yüksek duyarlılık ve en düşük yalancı pozitiviteye sahip) optimal bazal TNF- $\alpha$  kesim noktası 10.33 pg/dl olarak bulunmuştur (Eğri altında kalan alan: 0.865;  $p < 0.001$ ) (Şekil 3). Bazal TNF- $\alpha$  kesim noktası 10.33 pg/dl alındığında, duyarlılık %89.5, seçicilik %79.3 ve PPD %73.9, NPD %92 olarak saptandı (Tablo 3).

Yeniden biçimlenme olan ve olmayan gruplar arasında hem M-mod ekokardiyografi, hem de modifiye Simpson metodu ile ölçü-



**Şekil 2. Bazal TNF- $\alpha$  değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı**

■ = YB (+) karşı YB (-),  $p < 0.05$ ; # = Kontrol grubuna karşı diğer gruplar,  $p < 0.05$ .

TNF- tümör nekrozis faktör, YB-yeniden biçimlenme

**Tablo 3. Yeniden biçimlenme olan ve olmayan grupları ayırt etmek için alınan kesim noktasına (TNF-alfa kesim noktası=10.33 pg/dl) göre oluşan olasılık tablosu**

TNF-alfa		Yeniden biçimlenme		Toplam
		Yok	Var	
< 10.33 pg/dl	Sayı	23	2	25
	Satır yüzdesi	%92.0	%8.0	%100
	Sütün yüzdesi	%79.3	%10.5	%52.1
≥ 10.33 pg/dl	Sayı	6	17	23
	Satır yüzdesi	%26.1	%73.9	%100
	Sütün yüzdesi	%20.7	%89.5	%47.9
Toplam	Sayı	29	19	48
	Satır yüzdesi	%60.4	%39.6	%100
	Sütün yüzdesi	%100	%100	%100

TNF - tümör nekrozis faktör

**Tablo 4. Yeniden biçimlenme olan ve olmayan grupları ayırt etmek için alınan kesim noktasına (TNF-alfa kesim noktası=10.33 pg/dl) göre oluşan olasılık tablosu**

Değişkenler	Kontrol (n=30)	YB (+) (n=19)	YB (-) (n=29)	*F veya Ki-kare Değeri	*p
EF, %	70.13±4.33 <sup>AK</sup>	56.7±7.93	56.5±8.51	34.15	<0.001
EF, Simpson,%	69.80±3.75 <sup>AK</sup>	55.05±6.47	54.37±9.20	45.14	<0.001
DSV, ml	115.50±22.85	125.6±27.00 <sup>Φ</sup>	99.64±23.95	7.031	0.002
SSV, ml	34.84 (24.34-56.67) <sup>■</sup>	54.94 (30-122.4) <sup>Φ</sup>	42 (19.9-98.9)	16.195 <sup>#</sup>	<0.001
DSVİ, ml/m <sup>2</sup>	63.51±13.22	68.22±14.47 <sup>Φ</sup>	53.79±10.97	8.252	<0.001
SSVİ, ml/m <sup>2</sup>	18.67 (13.37-33.53) <sup>■</sup>	29.38 (16.04-66.16) <sup>Φ</sup>	22.36 (10.05-57.5)	16.958 <sup>#</sup>	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum- maksimum değerler) değerleri olarak gösterilmiştir  
\*3 grubun karşılaştırması - ANOVA ve Kruskal Wallis testleri (# - Ki kare değerleri)  
Gruplar arası ikili karşılaştırmalar – Tukey HSD ve Dunnet post test: x - kontrol ve YB (+), YB (-) - p < 0.05; φ - YB (+) ve YB (-), p < 0.05; ■ - kontrol ve YB (+) p < 0.05;  
DSV - diyastol sonu volümü, DSVİ - diyastol sonu volüm indeksi, EF - ejeksiyon fraksiyonu, SSV - sistol sonu volümü, SSVİ - sistol sonu volüm indeksi, YB - yeniden biçimlenme

**Tablo 5. Lojistik regresyon analizi sonuçları**

Değişkenler	OR	%95 Güven aralığı		p
		Alt Değer	Üst Değer	
TNF-alfa	1.356	1.117	0.002	1.647
SSV	0.808	0.247	0.724	2.643
SSVİ	1.331	0.163	0.790	10.880
DSV	1.106	0.646	0.714	1.893
DSVİ	0.961	0.364	0.937	2.537

DSV- diyastol sonu volümü, DSVİ- diyastol sonu volüm indeksi, OR- olasılık oranı, SSV- sistol sonu volümü, SSVİ- sistol sonu volüm indeksi, TNF- tümör nekrozis faktör

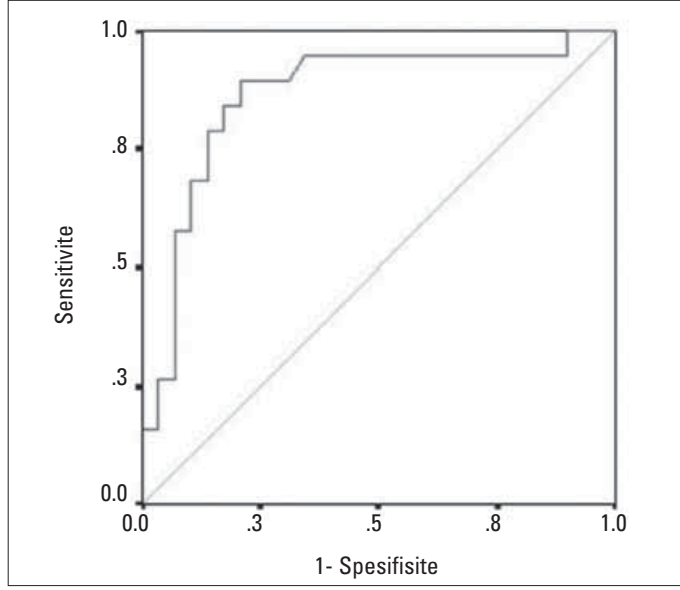
len EF değerleri benzer bulunurken (%56.7±7.93 karşı %56.5±8.51), bu ölçümler kontrol grubundan belirgin olarak daha düşüktü (p<0.05) (Tablo 4). Her iki hasta grubu arasında diyastol sonu volüm (DSV), sistol sonu volüm (SSV), diyastol sonu volüm indeksi (DSVİ) ve sistol sonu volüm indeksi (SSVİ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Anlamlı farklılığa ulaşan TNF-alfa düzeyleri ve ekokardiyografik parametrelerin değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde, sadece TNF-alfa düzeylerinin yeniden biçimlenmeyi öngördürdüğü saptanmıştır (Tablo 5). Sistol sonu volüm, DSV, SSVİ, DSVİ ölçümlerine göre düzelttikten sonra TNF alfa düzeyinin her birim artışının YB gelişme ihtimalini 1.356 kat artırdığı bulunmuştur (%95 GA, 1.117-1.647, p<0.002).

## Tartışma

Çalışmamız iki önemli bulguyu ortaya koymaktadır. Bunlardan ilki miyokard infarktüsü geçiren olgularda sağlıklı olgulara oranla TNF-α düzeylerinin artması ve ikincisi bu hastalarda artmış TNF-α düzeylerinin ventriküler yeniden biçimlenmeyi öngördürücü özelliğinin saptanmasıdır.

Miyokard infarktüsünü takiben sol ventrikülde sistolik performansta ve atım volümünde azalma ile sonuçlanan, histopatolojik değişiklikler ve sol ventrikülde zaman içerisinde izlenen yapısal değişikliklerle karakterize, ventriküler YB progresif bir süreçtir. Her ne kadar infarktüsten hemen sonra oluşan YB, sol ventrikül fonksiyonlarını korumak için kompensatuvar cevap gibi görünse de gözlemler uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonlarına ve prognoza kötü etkisi olduğunu göstermektedir.

İnfarktüs sonrası sol ventrikülde YB açısından riskli hastaları erken belirlemek, özellikle sol ventrikül YB'nin terapötik yollarla modifiye edilebileceğinin anlaşılmasından sonra önem kazanmıştır. Erken sol ventrikül dilatasyonu gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirleyecek klinik değişkenleri tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır (6). Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sol ventrikül volümleri ile uzun dönem klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösterir raporlar, öncelikle kardiyak kateterizasyon (7) daha sonra da invazif olmayan radyonüklid ventrikülografi



**Şekil 3. Yeniden biçimlenme olan ve olmayan gruplar arasındaki bazal TNF- $\alpha$  düzeyleri için ROC eğrisi (Eğri altında kalan alan: 0.865;  $p < 0.001$ )**

(8) ve ekokardiyografinin (9) kullanıma girmesi ile bildirilmeye başlanmıştır. Migrino ve ark. (10) Mİ geçiren popülasyonda sistol sonu volüm indeksi ile mortalite arasında devamlılık gösteren pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. White ve ark. (11) ise reperfüzyon tedavisi sonrası 90. ile 180. dakika arasında alınan sistol sonu hacim indeksinin 30 günlük ve 1 yıllık mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar aynı zamanda yüksek sistol sonu hacim indeksine neden olabilecek klinik değişkenleri de tanımlamışlardır. Erkek cinsiyet, daha önce angina veya miyokard infarktüsü öyküsü, kilonun  $< 70$  kg olması, kalp hızının  $> 80$ /dk olması, sistolik kan basıncının  $< 110$  mmHg olması ve ön duvar miyokard infarktüsü geçirilmesi, yüksek sistol sonu hacim indeksi için bağımsız belirleyiciler olarak bildirilmiştir. Fakat bu klinik verilerin prospektif klinik çalışmalarda önemi bilinmemektedir. Çalışmamızda cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, hastaların kullandıkları ilaçlar, AMİ lokalizasyonu (anterior, inferior), tutulan damar sayısı ve uygulanan revaskülarizasyon (PTKA, KABG) yöntemleri açısından YB izlenen ve izlenmeyen hasta alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Pek çok çalışmada ejeksiyon fraksiyonunun ve infarkt lokalizasyonunun, sol ventrikül yeniden biçimlenmesi için kesin olmayan belirleyiciler olduğu gösterilmiştir. Infarktüs sonrası hayatta kalanların incelendiği 7 yıllık bir çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $< 40$  olanların %25'inde belirgin sol ventrikül dilatasyonu gerçekleşmemiştir (12). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $> 40$  olanların ise %53'ünde boşluk hacminde belirgin genişleme olmuştur. Hole ve ark. (13) ejeksiyon fraksiyonları  $> 40$  olan Q dalgalı Mİ hastaların %12'sinde 2 yıllık izlem sonucunda belirgin sol ventrikül dilatasyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda YB olan ve olmayan hastalarda bazal ejeksiyon fraksiyonları arasında farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber bazal ekokardiyografik sol ventriküler volümler ve indeksler YB olan ve olmayan gruplarda istatistiksel açıdan farklı olmasına rağmen, yapılan lojistik regresyon analizinde YB'yi öngörmede

anlamlı farklılığa ulaşamamıştır. Buna bağlı olarak, erken ve agresif tedaviden fayda görecektir hedef hasta grubunu belirlemede erken ejeksiyon fraksiyonu ölçümünün yeterli bilgi vermediğini söyleyebiliriz. Özellikle sol ventrikül bazal doluş karakteristikleri YB'de önemli rol oynamaktadır.

Akut miyokard infarktüsünde erken reperfüzyon, infarkt alanını sınırlamakta ve sol ventrikül fonksiyonlarını korumaktadır (14). Özellikle artmış troponin-T ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) ile ilişkili infarkt yaygınlığı da sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin önemli belirleyicilerindedir. Literatürdeki bazı çalışmalarda anterior duvar Mİ gibi inferior duvar Mİ sonrasında da sol ventrikül genişlemesi rapor edilmiştir (15, 16). Buna ilave olarak bazı çalışmalarda da infarkt lokalizasyonunun, sol ventrikül dilatasyonu için bağımsız belirleyici olmadığını gösterilmiştir (15, 17, 18). Bizim çalışmamızda YB izlenen ve izlenmeyen hastalara trombolitik tedavi benzer zamanlarda uygulanmıştır. Her iki grup arasında maksimal CK-MB ve Troponin-T konsantrasyonları açısından fark saptanmamıştır. Yine çalışmamızda sol ventrikül dilatasyonu izlenen grupta anterior Mİ sayısı fazla olarak gözükse de, bu fark istatistiksel öneme ulaşamamıştır. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesi geniş infarktüsü olan hastalarda %35 ile %50 arasında gelişmesine rağmen, infarkt alanının genişliği sol ventrikül yeniden biçimlenmesi için tam olmayan bir belirleyicidir.

Akut miyokard infarktüsü sırasında nörohumoral aktivasyona bağlı olarak artan sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , interlökin-1, interlökin-6) sol ventrikül yeniden biçimlenmesinde önemli rol oynadıkları özellikle hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (19). Jacobs ve ark. (20) AMİ modeli uygulanan sıçanlarda TNF- $\alpha$ 'nın hem infarktüsü, hem de normal miyokardiyal segmentlerde arttığını ve bu artışın da kardiyak fibroblastların proliferasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bu etkinin anjiyotensin II ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada, TNF- $\alpha$  ekspresyonunun geniş miyokard infarktüs modellerinde arttığı, bunun da sol ventrikül disfonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (21). Flesch ve ark. (22) farelerde yaptıkları deneyde, kalpte renin anjiyotensin sistemi ile TNF- $\alpha$  arasında ilişki olduğunu ve bu ilişkinin miyokard infarktüsü sonrası YB gelişmesinde önemli roller oynadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte yine farelerde yapılan bir çalışmada, TNF- $\alpha$ 'nın Mİ sonrası gelişen kalp yetmezliğinde önemli roller üstlendiği gösterilmiştir (23). Berry ve ark. (24) Mİ modeli sıçanlara etanersept (TNF- $\alpha$  inhibitörü) verdiklerinde lökosit infiltrasyonunun ve ekstrasellüler matris yıkılımının azaldığını ve kardiyak fonksiyonların korunduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta literatürde TNF- $\alpha$  ile yeniden biçimlenmenin ilişkisini gösteren hayvan çalışmaları olmasına rağmen yeterli insan çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda bazal ve 6. ayda bakılan plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri YB olan hasta alt grubunda YB olmayan gruba göre belirgin derecede fazla olarak tespit edildi. TNF- $\alpha$  eşik değeri olarak  $10.33$  pg/ml alındığında bu düzeyin kardiyak yeniden biçimlenmeyi öngörmek için %89.5 duyarlılık ve %73.9 seçiciliği olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar ilk kez Mİ geçiren hastalarda plazma TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun akut dönemde arttığını ve bu artışın da sol ventrikül yeniden biçimlenmesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle TNF- $\alpha$  kalp yetmezliği açısından riskli olan asemptomatik hastaların belirlenmesinde biyokimsyal bir belirteç olarak kullanılabilir.

#### **Çalışma kısıtlılıkları**

Hasta sayısının nispeten az ve takip süresinin altı ay gibi kısa bir süre olması çalışmanın ana kısıtlılıkları olarak belirlenmiştir.

## Sonuç

Bizim çalışmamızda klasik ekokardiyografik parametrelerin yeniden biçimlenmeyi öngörmeye yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda bazal ve 6. aylarda bakılan plazma TNF- $\alpha$  seviyeleri yüksektir. Bazal TNF- $\alpha$  düzeylerinin yeniden biçimlenmeyi öngörmeye etkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle TNF- $\alpha$  kalp yetmezliği açısından riskli olan asemptomatik hastaların belirlenmesinde biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. Glasser SP. The time course of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 506-7.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
3. Warner SJC, Libby P. Human vascular smooth muscles: target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989; 142: 100-9.
4. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 31-47.
5. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. For the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-53.
6. Gaudron P, Eilles C, Kugler I. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87: 755-63.
7. Dodge HT, Sandler H, Ballew DW. Use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1960; 60: 762-76.
8. Konstam MA, Wynne J, Holman BL. Use of equilibrium (gated) radionuclide ventriculography to quantify left ventricular output in patients with and without left-sided valvular regurgitation. *Circulation* 1981; 64: 578-85.
9. Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass. *Circulation* 1991; 84: 280-7.
10. Migrino RQ, Young JB, Ellis SG. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. *Circulation* 1997; 96: 116-21.
11. White HD, Norris RM, Brown MA. Left ventricular end systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
12. Petersen CL, Gadsboll N, Staegeger C. Changes in left and right ventricular performance and volumes in seven-year survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 659-64.
13. Hole T, Vegsundvåg JA, Morstøl TH, Skjærpe T. Early changes in left ventricular volume and function are predictors for long-term remodeling in patients with acute transmural myocardial infarction and preserved systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 630-7.
14. Touchstone DA, Beller GA, Nygard TW, Tedesco C, Kaul S. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: a tomographic assessment using two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1506-13.
15. Pirollo JS, Hutchins GM, Moore GW. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1149-58.
16. Golia G, Marino P, Rametta F. Reperfusion reduces left ventricular dilation by preventing infarct expansion in the acute and chronic phases of myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 499-509.
17. Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P. Influence of infarct zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 3353-9.
18. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-72.
19. Udelson JE, Patten RD, Konstam MA. New concepts in post-infarction ventricular remodeling. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 3-12.
20. Jacobs M, Staufenberger S, Gergs U, Meuter K, Brandstatter K, Hafner M, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  at acute myocardial infarction in rats and effects on cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1949-59.
21. Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- $\alpha$  in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation* 1999; 99: 1492-8.
22. Flesch M, Höper A, Dell'Italia L, Evans K, Bond R, Peshock R, et al. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation* 2003; 108: 598-604.
23. Heba G, Krzeminski T, Porc M, Grzyb J, Dembinska-Kiec A. Relation between expression of TNF alpha, iNOS, VEGF, mRNA and development of heart failure after experimental myocardial infarction in rats. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52: 39-52.
24. Berry MF, Woo YJ, Pirollo TJ, Bish LT, Moise MA, Burdick JW, et al. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1061-8.