

Akut Miyokard İnfarktüsü Geçiren Hastalarda Serum Troponin I ve Miyogloblin Düzeyleri Kalp Yetersizliğine Gidişin Bir Göstergesi Olabilir mi?

DO TROPONIN I AND MYOGLOBIN LEVEL PREDICT THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION?

M. Emin AVCI*, M. Ramazan ŞEKEROĞLU**, Haluk DÜLGER***, Niyazi GÜLER****

* Uz.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD,

** Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD,

**** Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, VAN

Özet

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçiren hastalarda kalp yetersizliği (KY) komplikasyonunun gelişimi, mortaliteyi ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Bu çalışmada AMİ geçirip KY gelişen olgulardaki serum kardiyak troponin I (cTnI) ve miyogloblin düzeylerinin, AMİ geçiren ancak KY girmeyen olgulara göre nasıl etkilendiği incelenmeye çalışılmıştır. Çalışmaya, AMİ geçirip kalp yetmezliği gelişen 42-69 yaşları arasındaki 24 olgu, AMİ sonrası yetersizlik gelişmeyen 35-75 yaşları arasındaki 22 olgu ve sağlıklı kontrol grubu olarak 39-82 yaşları arasında olan 25 olgu alındı. AMİ'li olgulardan, Mİ'nün başlangıcından sonraki 5. günde kan alındı. cTnI ve miyogloblin düzeyleri kemilüminescent immüno-fotometrik yöntemle ölçüldü. AMİ geçirip KY gelişen gruptaki cTnI düzeyleri, AMİ geçirip KY gelişmeyen gruba kıyasla daha yüksek bulundu ($p<0.05$). AMİ geçirip KY gelişen gruptaki miyogloblin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistikî yönden anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$). Aynı gruptaki cTnI yüksekliği ile miyogloblin düşüklüğü arasında anlamlı negatif bir korelasyon tespit edildi ($r=-0.611$, $p=0.002$).

Sonuç olarak, AMİ sonrası 5. günde KY gelişen olgulardaki cTnI düzeylerinin, KY gelişmeyen olgulara göre daha yüksek düzeylerde bulunduğu, miyogloblin düzeylerinin ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü.

AMİ'nde KY'ne gidişin sebebinin infarkt sahasının büyüklüğü olduğu ve buna bağlı olarak yetersizliğe girenlerde cTnI düzeylerinin yetersizliğe girmeyen AMİ'lere göre daha yüksek düzeyde seyrettiği; bununla beraber miyogloblin düzeylerindeki anlamlı azalmanın KY'ne gidişin patogenezinde rolünün olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Kalp yetersizliği, Kardiyak troponin I, Miyogloblin

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:267-275

Geliş Tarihi: 03.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.M. Emin AVCI

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD, VAN

Summary

In the course of acute myocardial infarction (AMI), development of heart failure is one of the most important factors that determines the mortality and prognosis. Understanding of the mechanism of post-AMI heart failure and its early detection will be useful in decreasing mortality and morbidity. We studied the changes of serum cTnI and myoglobin levels after myocardial infarction that whether or not developed heart failure. Twenty four cases aged between 42-69 who developed post-AMI heart failure together with 22 cases aged between 35-75 who didn't develop heart failure after AMI and 25 healthy cases aged between 39-82 as a control group were analysed. In the fifth day of the AMI, blood samples were taken. cTnI and myoglobin levels have been determined chemiluminescent immuno-fotometric method. In the AMI with heart failure group, the cTnI levels is higher than AMI without heart failure group ($p<0.05$). In the AMI with heart failure group, myoglobin levels were found lower than the control group ($p<0.05$). A negative correlation was found between cTnI and myoglobin ($r=-0.611$, $p=0.002$) in the AMI with heart failure group.

In conclusion at the fifth day after AMI for patients with heart failure the cTnI levels were found to be higher when compared to those without heart failure. In addition mean myoglobin level of patient with heart failure was lower than the healthy control group. According to these findings it was thought that serum cTnI and myoglobin levels can be used for early detection of progression to heart failure after AMI. It may be said that there is a role of myoglobin depletion in the pathogenesis of the development of heart failure after AMI. However further studies were needed in order to clarify the mechanism of heart failure after AMI and the precise role of troponin and myoglobin in this condition. Thus with this knowledges more efficient therapies may be developed for decreasing the mortality of AMI.

Key Words: Acute myocardial infarction, Heart failure, Cardiac troponin I, Myoglobin

T Klin J Cardiol 2001, 14:267-275

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) 'nün tanısı ve takibinde kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB izoenzimi, laktat dehidrogenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzimleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte son zamanlarda yeni biyokimyasal belirleyiciler ortaya konmuştur. Bunlar arasında ön sıralarda troponinler yer almaktadır. Miyokard hücrelerinin miyofibriler yapısında kontraksiyonu düzenleyen proteinlerden biri olan TnI'nın akut miyokard hasarının belirlenmesinde yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir (1,2). AMİ geçiren olguların yıllık ölüm oranı %6-10 arasındadır. Bu ölümlerin yarısından fazlasında, infarkt sonrası ilk üç ay içerisinde KY geliştiği saptanmaktadır (3). KY, AMİ sonrası gelişen en önemli komplikasyonlardan biridir. KY ve hipotansiyon gelişen AMİ'li hastalarda erken ölüm oranının, yetersizliği olmayan ve kan basıncı normal olan olgulara göre yüksek olduğu belirtilmektedir (3). Kardiyak troponin I (cTnI) seviyelerinin aynı zamanda AMİ sonrası gelişen ölüm oranını ve prognozu değerlendirmede iyi bir indikatör olabileceği bildirilmiştir (3,4). Kardiyak troponinler, CK-MB ve miyogloblin gibi kardiyak markerlerin aksine sağlıklı bireylerin serumlarında bulunmayıp, sadece miyokardiyal hasarlanmada ortaya çıktıklarından, çok küçük olan miyokardiyal nekrozun bile tespitine yardımcı olmaktadır. Bunlar arasında da kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT)'ye göre daha spesifik kabul edilmektedir (1,5). Serum cTnI seviyelerinin hem miyokardiyal hasarın olup olmadığını göstererek AMİ'nin teşhisine olanak sağlayabileceği, hem de AMİ geçirmiş olan olguların kısa ve uzun vadeli prognozlarında yol gösterici olabileceği bildirilmektedir (1,3,4,6).

Miyogloblin oksijen bağlayan bir protein olup, miyokardiyal nekroz sonrası salınan kardiyak markerlerden biri olarak kabul edilmektedir (7,8,9). Miyogloblin düzeyleri ile infarkt alanının büyüklüğü arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (10,11). AMİ'daki tanısal değerine ek olarak, hastalığın ciddiyeti ve prognozunun değerlendirilmesinde faydalı olabileceği kaydedilmiştir (8). Miyogloblinin AMİ'da göğüs ağrısının başlangıcından itibaren hızla yükseldiği (2-4 saat), hızla pik yaptığı (8-10 saat) ve yine çok hızlı bir şekilde (18-24 saat) serumdan uzaklaştırıldığı bilin-

mektedir (2,9,12,13). Ancak AMİ sonrası gelişen KY'lerinde miyogloblin düzeylerinin nasıl değişim gösterdiği bilinmemektedir. Bununla birlikte kronik KY 'lerinde miyokard liflerindeki miyogloblin azalmasının, kronik KY'nin oluşumunda rolünün olduğu, hatta düşük miyogloblin düzeyinin miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun derecesi ile korale olduğu bildirilmiştir (14-17). AMİ geçiren olgularda erken dönemde cTnI ve miyogloblin düzeylerine bakılarak, hangi olgularda yetersizlik gelişeceğinin tahmin edilebileceği düşünülmektedir. Bu vakaların yetersizlik gelişimine karşı profilaktik tedavisi ve sıkı takibinin yapılması ile erken ölüm oranlarının ve AMİ'ne bağlı yıllık mortalitenin daha aşağılara çekileceği ümit edilmektedir.

Çalışmamızda, AMİ geçirip KY gelişen ve AMİ geçirip KY gelişmeyen olgulardaki cTnI ve miyogloblin düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve diğer biyokimyasal markerlerle kıyaslanması amaçlanmıştır.

Materyel ve Metod

Hastalar: Bu çalışma Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanı kriterleri (1) kullanılarak AMİ tanısı konulan ve bu sebeple kardiyoloji kliniği yoğun bakım ünitesi'ne yatırılan 46 vaka ile yürütülmüştür. Buna göre AMİ tanısı, iskemik tipte göğüs ağrısı, seri olarak alınan EKG'lerdeki değişiklikler ve kardiak enzimlerdeki (CK/CKMB) yükselme ve daha sonra düşme şeklindeki üç temel tanı kriterlerinden en az ikisinin varlığı halinde konuldu. Olguların herbirinin yaş, cinsiyet, koroner risk faktörleri, daha önceden aldıkları tedaviler ile hastanede aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastanede yatış dönemi esnasında gelişen kalp yetersizliği (Killip sınıflaması II-IV), ventriküler aritmi, tekrarlayan iskemi, reinfarkt gibi komplikasyonlar ve ölüm oranları kaydedildi. Olgular KY gelişmesine göre iki alt gruba ayrıldı:

1-AMİ geçiren ve KY gelişen grup (grup 1): AMİ geçirdikten sonra KY gelişen ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bu grupta; toplam 24 olgu (15 erkek,9 kadın) ele alındı. Bu olgular 42-69 yaşları arasında olup yaş ortalaması 57.1±8.1 idi.

2-AMİ geçiren ve KY gelişmeyen grup (grup 2): AMİ geçirdikten sonra KY gelişmeyen

Tablo.1. AMİ geçirip kalp yetersizliği gelişen (Grup I), kalp yetersizliği gelişmeyen (Grup II) olgular ile kontrol grubuna (Grup III) ait bulgular

Çalışılan parametre	n	Grup I		n	Grup II		n	Grup III	
		ort±SE	SD		ort±SE	SD		ort±SE	SD
Troponin I (ng/mL)	24	4.79±0.41	2.04	22	2.90±0.15	0.72	25	0.16±0.02	0.10
Miyogloblin (ng/mL)	24	25.42±2.39	11.7	22	29.1±2.53	11.9	25	34.47±2.24	11.24
CK-MB (U/L)	24	23.72±1.81	8.88	22	21.68±1.33	6.28	25	17.88±1.09	5.47
CPK (U/L)	24	159.2±8.52	41.7	22	143.1±13.9	65.2	25	116.4±9.43	47.18
AST (U/L)	24	35.0±1.28	6.30	22	33.54±1.51	7.09	25	29.32±1.32	6.61
ALT (U/L)	24	37.25±1.75	8.58	22	35.36±1.62	7.61	25	30.84±1.51	7.55
LDH (U/L)	24	426.3±25.2	123.	22	413.5±28.8	135.	25	219.8±8.29	41.48
Kolesterol (mg/dL)	24	217.8±6.74	33.06	22	209.0±4.64	21.8	25	187.9±4.16	20.42
Trigliserid (mg/dL)	24	209.2±15.1	73.98	22	185.72±5.01	23.5	25	168.16±5.48	26.88
HDL-Kol. (mg/dL)	24	30.39±1.30	6.26	22	31.40±1.45	6.81	25	40.86±1.45	6.89
LDL-Kol. (mg/dL)	23	143.04±5.97	28.65	22	139.31±5.30	24.9	25	113.73±4.20	20.17

ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları %40'ın üstünde olan bu grupta toplam 22 olgu(15 erkek, 7 kadın) ele alındı. Bu olgular 35-75 yaşları arasında olup yaş ortalaması 55.3 ± 12.1 olarak hesaplandı.

AMİ'li olgularda kararsız angina, kardiak cer-rahi, primer valvüler hastalık, primer pulmoner hastalık, kardiyomiyopati, böbrek yetmezliği (kreatin düzeyi>1.3ng/ml), ciddi sistemik hastalık veya iskelet kası hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. AMİ sonrası reinfarkt veya ölüm gelişmesi çalışmadan çıkarılma kriteri olarak alındı.

3-Kontrol grubu (grup 3): Kardiyovasküler veya başka bir hastalığın klinik verisi olmayan, diğer gruplarla yaş ve cinsiyet yönüyle uyumlu 25 sağlıklı gönüllü (14 erkek,11 kadın) kontrol grubu olarak ele alındı. Bu olgular 39-82 yaşları arasında olup, yaş ortalaması 58.8 ± 9.3 idi.

Çalışmaya katılanlardan, çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı. AMİ tanısı ile koroner yoğun bakıma yatışın 5. günü hastalardan aç karnına alınan venöz kanda spektrofotometrik yöntemle AST, ALT, CK, CK-MB, LD, Total Kolesterol, Trigliserid ölçümleri yapıldı. cTnI ve miyogloblin analizleri "Immulate-Troponin I ve Immulate-Miyogloblin' ticari kitleri kullanılarak, kemiluminesent metodla (İMMULITE hormon analizöründe) gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz: Bulguların istatistiksel analizinde, önce dağılımın homojenite testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen cTnI, LD, CK-MB,

total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol parametreleri logaritmik dönüşümle normalize edildi. Daha sonra gruplar arası parametrik sonuçların değerlendirilmesinde One-Way ANOVA testi kullanıldı. Post-hoc multipl karşılaştırmalar için Tukey HSD, parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları için Pearson'un korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Bu çalışmada Grup I ve Grup II, Grup III ile karşılaştırıldı. Çalışmada ele aldığımız üç gruptan elde ettiğimiz tüm bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre Grup I'de ortalama cTnI 4.79 ± 0.41 ng/mL, miyogloblin 25.42 ± 2.39 ng/mL olarak bulundu. Grup II'de ise ortalama cTnI 2.90 ± 0.15 ng/mL, miyogloblin 29.05 ± 2.53 ng/mL olarak tespit edildi. Grup III'de ise ortalama cTnI 0.16 ± 0.02 ng/mL, miyogloblin 34.47 ± 2.24 ng/mL olarak bulundu. Grup I ve II'deki olguların istatistiksel olarak karşılaştırması Tablo 2'de, Grup I ve Grup III'deki olgular Tablo 3'te, ve yine Grup II ve Grup III'deki olgular Tablo 4'te gösterilmiştir. Ayrıca bu üç gruptaki Troponin I ve miyogloblin düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 5'te görülmektedir.

Tartışma

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada yaygın olan bir hastalık grubu olup, ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır. Bu grup içerisinde özellikle en büyük kısmı teşkil eden

Tablo 2. Grup I ve II'ye ait bulguların karşılaştırılması

Parametreler	Birim	Grup I ort±SE	Grup II ort±SE	p
Troponin I	(ng/mL)	4.79±0.41	2.90±0.15	0.021
Miyogloblin	(ng/mL)	25.42±2.39	29.05±2.53	0.543
CK-MB	(U/L)	23.72±1.81	21.68±1.33	0.837
CPK	(U/L)	159.25±8.52	143.09±13.9	0.545
AST	(U/L)	35.0±1.28	33.54±1.51	0.741
ALT	(U/L)	37.25±1.75	35.36±1.62	0.701
LDH	(U/L)	426.33±25.2	413.59±28.8	0.842
Total kolesterol	(mg/dL)	217.8±6.74	209.04±4.64	0.596
Trigliserid	(mg/dL)	209.20±15.1	185.72±5.01	0.532
HDL-kolesterol	(mg/dL)	30.39±1.30	31.40±1.45	0.866
LDL-kolesterol	(mg/dL)	143.04±5.97	139.31±5.30	0.917

Tablo 3. Grup I ve Grup III'e ait bulguların karşılaştırılması

Parametreler	Birim	Grup I ort±SE	Grup III ort±SE	p
Troponin I	(ng/mL)	4.79±0.41	0.16±0.02	0.0001
Miyogloblin	(ng/mL)	25.42±2.39	34.47±2.24	0.022
CK-MB	(U/L)	23.72±1.81	17.88±1.09	0.017
CK	(U/L)	159.25±8.52	116.4±9.43	0.014
AST	(U/L)	35.0±1.28	29.32±1.32	0.011
ALT	(U/L)	37.25±1.75	30.84±1.51	0.017
LDH	(U/L)	426.33±25.2	219.80±8.29	0.0001
T. Kolesterol	(mg/dL)	217.8±6.74	187.91±4.16	0.0004
Trigliserid	(mg/dL)	209.20±15.1	168.16±5.48	0.024
HDL-kolest.	(mg/dL)	30.39±1.30	40.86±1.45	0.0005
LDL-kolest.	(mg/dL)	143.04±5.97	113.73±4.20	0.0003

Tablo 4. Grup II ve Grup III'e ait bulguların karşılaştırılması

Parametreler	Birim	Grup II ort±SE	Grup III ort±SE	p
Troponin I	(ng/mL)	2.90±0.15	0.16±0.02	0.0001
Miyogloblin	(ng/mL)	29.05±2.53	34.47±2.24	0.254
CK-MB	(U/L)	21.68±1.33	17.88±1.09	0.082
CK	(U/L)	143.09±13.9	116.4±9.43	0.191
AST	(U/L)	33.54±1.51	29.32±1.32	0.084
ALT	(U/L)	35.36±1.62	30.84±1.51	0.133
LDH	(U/L)	413.59±28.8	219.80±8.29	0.0001
Total kolesterol	(mg/dL)	209.04±4.64	187.91±4.16	0.012
Trigliserid	(mg/dL)	185.72±5.01	168.16±5.48	0.274
HDL-kolesterol	(mg/dL)	31.40±1.45	40.86±1.45	0.0003
LDL-kolesterol	(mg/dL)	139.31±5.30	113.73±4.20	0.001

Tablo 5. Grup I, II ve III'e ait troponin I ve miyoglobin değerlerinin kendi periyotlarına ait diğer parametrelerle ilişkisi

Parametreler	Grup I		Grup II		Grup III	
	r	p	r	p	r	p
Troponin I-miyoglobin	-0.611	0.002	-0.350	0.110	-0.173	0.408
Troponin I-CKMB	0.188	0.380	0.060	0.790	0.090	0.667
Troponin I-CK	0.194	0.363	0.264	0.236	-0.134	0.523
Troponin I-AST	0.262	0.217	0.081	0.719	-0.034	0.873
Troponin I-ALT	0.256	0.228	0.179	0.425	0.200	0.337
Troponin I-LDH	0.628	0.001	0.693	0.0003	-0.260	0.209
Troponin I-total kolesterol	0.584	0.003	0.580	0.005	0.138	0.520
Troponin I-trigliserid	0.390	0.059	0.053	0.815	0.158	0.460
Troponin I-HDL kolesterol	-0.510	0.013	-0.450	0.036	0.275	0.204
Troponin I-LDL kolesterol	0.588	0.003	0.580	0.005	-0.016	0.941
Miyoglobin-CKMB	-0.222	0.298	0.215	0.336	-0.156	0.455
Miyoglobin-CK	-0.065	0.763	0.262	0.239	0.304	0.139
Miyoglobin-AST	-0.219	0.305	-0.043	0.850	-0.119	0.570
Miyoglobin-ALT	-0.134	0.531	-0.051	0.823	-0.187	0.372
Miyoglobin-LDH	-0.395	0.056	-0.201	0.370	0.330	0.107
Miyoglobin-kolesterol	-0.498	0.013	-0.432	0.045	-0.196	0.358
Miyoglobin-trigliserid	-0.331	0.114	-0.032	0.888	-0.008	0.971
Miyoglobin-HDL kolesterol	0.248	0.254	0.245	0.272	0.101	0.647
Miyoglobin-LDL kolesterol	-0.425	0.043	-0.440	0.040	-0.229	0.293

AMİ, tüm insanların yaklaşık dörtte birinde görülen ve bunların da dörtte birinin ölümüne sebep olan çok ciddi bir hastalıktır (6,18).

Bilindiği gibi AMİ'nün erken safhasında hafif bir sol ventrikül yetersizliği sık olarak gelişmektedir (3). Bu yetersizlik genellikle geçici olup, engeç 72. saatte ortadan kalkmaktadır. Çünkü koroner arterlerdeki tıkanmadan dolayı oluşan iskemi, tıkanmanın arkasındaki bölgenin tamamının nekroze olmasına neden olmamaktadır. Bu bölgenin ancak %60-70'i nekroze olmakta ve bu sebeple kronik sol kalp yetersizliğinden farklı olarak olguların üçte ikisinde ventrikül fonksiyonlarında 24 ile 72 saat içerisinde toparlanma gözlenmektedir (6). Bu geçici KY'lerini ayırdetmek amacıyla, beşinci günde halen KY devam eden AMİ'li olgular çalışmamızda "yetersizlik gelişen AMİ'li olgular" olarak kabul edilmiştir.

AMİ'li hastalarda yetersizlik gelişiminin oluşum mekanizması halen tam anlaşılabilmiş değildir. Ancak yetersizlik oluşumunun infarkt sahasının büyüklüğüne bağlı olduğu bilinmektedir (6). Genellikle önemli düzeyde miyokard hasarı olan anterior ve multipl infarktüsli vakalarda sol

ventrikül disfonksiyonu gelişmekte ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altına düşmektedir. Ayrıca taburcu olduktan sonra bu olguların yıllık mortalite düzeylerinin de daha yüksek olduğu bilinmektedir (3). Dolayısıyla AMİ'de cTnI ve miyoglobin düzeyleri infarktüs sahasının büyüklüğünün tahmini, yetersizlik gelişip gelişmeyeceği, prognozun ne olacağı ve medikal tedavinin nasıl yönlendirileceği hakkında fikir verebilir.

Çalışmamızda, AMİ olup yetersizlik gelişen ve AMİ olup yetersizlik gelişmeyen olgulardaki serum cTnI düzeyleri kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$). Serum cTnI düzeylerindeki değişimin miyokard hasarı için oldukça özgül olduğu bildirilmiştir (6,7). Troponin I hem çizgili hem de kalp kasında bulunmakla birlikte, çizgili ve kalp kasındaki gen ve aminoasit dağılımı farklı olduğundan, özgün antikorlarla kolaylıkla spesifik kardiyak izoformları ayırdedilmektedir. Bu spesifik kardiyak antikorların (cTnI) değerlendirilmesinin kalbe özgün en hassas tanı yöntemlerinden biri olduğu bildirilmektedir (1,19,20,22). CK ve CK-MB akut renal yetmezlik (23), kronik renal yetmezlik (24)akut ve

kronik iskelet kas hasarı (1) gibi miyokard dışı doku hasarında da yükselmektedir. Yine cTnT'nin iskelet kasında bulunduğu, akut ve kronik renal yetmezliği olan kişilerde arttığı gösterilmiştir (24). CTnI'nı ise yetişkin iskelet kasında ve fetal gelişim esnasında iskelet kasında bulunmadığı (25) ve bundan dolayı CK, CK-MB ve cTnT'ye kıyasla miyokard dokusuna özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirtilmektedir (24,26). Bu durum böbrek yetmezliği ve iskelet kas hasarı olan kişilerde miyokardiyal doku hasarını düşündüren hastalıkların ayırıcı tanısında cTnI'nın kullanımının avantajını ortaya koymaktadır.

Serum cTnI düzeylerinin AMİ sonrası 4-6 saatte yükselip, 10-14 günde serumda tespit edilemeyecek düzeylere indiği bilinmektedir (1,7,22). Bu sebeple AMİ'li gruplarda 5. günde cTnI düzeylerinin yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

AMİ olup KY gelişen grup ile yetmezlik gelişmeyen grup arasındaki cTnI seviyeleri anlamlı fark gösterirken ($p<0.05$), diğer parametreler yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bu bulgu, AMİ sonrası KY gelişen gruptaki infarkt sahasının daha geniş olduğunu ve diğer kardiyak markerlerden farklı olarak AMİ sonrası KY'nin ortaya konmasında cTnI seviyelerinin bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Mair ve ark (27) 15 AMİ'li hastada sintigrafik metotla miyokardiyal skar büyüklüğünü ölçerek, serum içine salgılanan cTnI düzeyleri ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta AMİ'li hastalarda cTnI salınımının, infarkt sahasının büyüklüğü ile korale olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, literatürde AMİ'li olgularda yetersizlik gelişimi ile cTnI düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla, cTnI düzeylerinin yetersizlik gelişiminin bir göstergesi olabileceği sonucuna ulaşmak için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Bununla beraber Missov ve ark (21) 35 kronik konjestif KY'li hastada serum cTnI düzeylerini önemli düzeyde yüksek olarak bulmuşlardır. Yine Kaumann ve ark (28) ile Bodor ve ark (29) kronik KY'li hastalarda cTnI düzeylerinin yüksek olduğunu, La Vecchia ve ark (30) ise kalp dışı hastalıklara sekonder olarak gelişen KY'de cTnI düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Setsuda ve ark (31) cTnI ile genel-

likle paralel olarak yükseldiği bilinen cTnT düzeylerinin kronik KY'nde yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Rao ve ark (32) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan 50 AMİ'li hastada yaptıkları bir çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile cTnT düzeyleri arasında güçlü negatif bir korelasyon tespit etmişlerdir. Buna göre infarkt sahasının genişliğine bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonu düşebilmekte, cTnT düzeyleri aynı oranda yükselmektedir. Bu sebeple AMİ'li hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gözönünde bulundurularak, cTnT düzeylerinin ölçülmesinin faydalı olacağını belirtmişlerdir. Ayrıca serum cTnT düzeyinin yüksek olduğu olgularda tedaviye ACE inhibitörlerinin eklenmesini önermişlerdir. Bununla birlikte miyokardiyal hasarın tespitinde serum cTnI düzeyleri ölçümünün, serum cTnT ölçümünden daha duyarlı olduğu bilinmektedir (5). Dolayısıyla bu çalışmadaki cTnI düzeyleri, AMİ'li olgularda yetersizlik gelişiminin bir belirtisi olarak görülüp, tedavinin yönlendirilmesinde de kullanılabilir.

Sol ventrikül fonksiyonunun AMİ sonrası bireysel mortalitenin en iyi göstergesi olduğu bildirilmiştir (33). Pfeffer ve ark (34) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan ve KY gelişen AMİ'li hastalarda uzun süreli (1-4 yıl) ACE inhibitörü tedavisi ile mortalitenin %27 düştüğünü göstermişlerdir. Serum cTnI düzeyleri ile mortalite ilişkisini ortaya koymak amacıyla Antman ve ark (4) AMİ'li hastaları 42 gün takip etmiş ve serum cTnI seviyeleri yükselmesinin gelişebilecek muhtemel ölüm oranını tahmin etmede iyi bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, 42 günün sonunda cTnI düzeyleri 1 ng/mL olan AMİ'li olgulardaki ölüm oranını %1.7, 2 ng/mL olanlarda %3.4, 9 ng/mL olanlarda %6 ve >9 ng/mL olanlarda %7.5 olarak tespit etmişler ve prognoz tayininde cTnI'nın kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Çalışmamızda geç dönem mortalite takibi yapılmadığından, bu bilgileri kesin olarak destekleyen verilere ulaşılamamıştır. Ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altına düştüğü ve KY'nin geliştiği AMİ'li gruptaki cTnI seviyelerinin yetersizlik olmayan gruptan daha yüksek olması, serum cTnI düzeylerinin AMİ geçiren hastaların geç dönem mortalitesi hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda AMİ geçirip KY gelişen gruptaki serum miyogloblin değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Yetersizlik gelişmeyen AMİ'li olgulardaki serum miyogloblin düzeyleri ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). AMİ sonrası infarkt sahasından miyogloblin salınımına bağlı olarak ilk 4 saat içerisinde serum miyogloblin düzeylerinin arttığı ve 24 saat içerisinde normal seviyesine döndüğü bilinmektedir (2,9,12). Ancak çalışmamızda numune alımı 5. günde gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla AMİ olup yetersizlik gelişmeyen gruptaki serum miyogloblin düzeylerinin normal düzeylerine döndüğünü söyleyebiliriz. AMİ sonrası KY gelişen grupta ise, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Literatürde yetersizlik gelişen AMİ'li olguların serum miyogloblin düzeyleri hakkında herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Ancak kronik KY'nde, miyogloblin azalmasının rol oynadığı, hatta düşük miyogloblin düzeyinin miyokardiyal disfonksiyonun derecesi ile korale olduğu bildirilmiştir (14,15). O'Brein ve ark (14) değişik hayvan modellerinde yaptıkları deneysel çalışmalarda konjestif KY olan olgulardaki miyogloblin düzeylerini araştırmış ve yetersiz kalplerin miyokardında miyogloblin seviyesinin tüm bu modellerde %50 azaldığını göstermişlerdir. Dolayısıyla, KY'nin oluşumunda miyogloblin eksikliğinin yetmezliğe zemin hazırlayan bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Yine Heinke ve ark (15) köpeklerde yaptıkları çalışmada ventriküler pacing sonrası gelişen KY'nde miyokard hücreleri içindeki mitokondri ve enerji üretimi ile ilişkili proteinlerin, miyogloblin de dahil olmak üzere, azaldığını göstermişlerdir. Weil ve ark (17) sığırlarda kardiyomyopatiye bağlı olarak gelişen KY'nde, sağ ve sol miyokardiyumunda miyogloblinin %47 azaldığını göstermişler ve miyogloblin azalmasının, KY'ndeki enerji üretimi ve harcanması arasındaki dengesizliğe iştirak ettiğini belirtmişlerdir. Takatsu ve ark (35) kronik KY olan hastalarda çeşitli sebeplerle (enfeksiyon, diüretik alımının kesilmesi, aşırı sıvı alımı gibi) ortaya çıkabilen akut KY atakları sırasında miyokard liflerinden miyogloblinin çok yoğun ve hızlı bir şekilde kaybolduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda sadece AMİ sonrası KY gelişen gruptaki serum miyogloblin seviyesinin

düşük bulunması, KY ile ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Miyogloblin seviyeleri ile cTnI düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0.611$, $p<0.01$). Bu da infarkt alanı büyüdükçe cTnI düzeylerinin daha yüksek, miyogloblin düzeylerinin ise daha düşük düzeylere inmiş olduğunu göstermektedir. İnfarkt sahası geniş olan AMİ'li olgularda, serum içine yoğun miyogloblin salınımı ve bunun vucuttan hızla elimine edilmesi sebebi ile, miyokardiyal miyogloblin seviyesi azalabilmektedir. Bu azalma ile, miyokard hücreleri hipoksiye daha duyarlı hale gelmekte ve kalbin mekanik fonksiyonunun azalması ile KY'ne girebilmektedirler. Nitekim Bouget ve ark (11) stoplazmik oksijen kaynağı olan miyogloblinin kalbin mekanik fonksiyonunu hipoksiye karşı koruduğunu göstermişlerdir.

Miyogloblin salınımının en yüksek düzeylerinin infarkt alanının büyüklüğüne bağlı olarak yaygın miyokard infarktüslerinde (özellikle yaygın anterior) olduğu, en düşük düzeylerinin ise subendokardiyal infarktüslerde olduğu bildirilmiştir (10,36). Delanghe ve ark (10) infarktüs alanı ile serum içine salınan miyogloblin değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Uusimaa ve ark (37) ise AMİ sonrası sol ventrikül fonksiyonunun, infarktüs alanının büyüklüğüne bağlı olarak bozulduğunu ve semptomatik KY haline geldiğini bildirmişlerdir. Bu bulgular kronik KY'nin ortaya çıkmasında miyogloblin azalmasının rolünün olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadaki sonuçlarımız da AMİ'ne bağlı olarak gelişen kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasında miyogloblin azalmasının rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, KY gelişen AMİ'li olgulardaki cTnI ve miyogloblin düzeylerindeki değişim önemlidir. Bu bilgi KY'nin oluşum mekanizmasının anlaşılmasının yanısıra, yetersizlik gelişimi açısından yüksek riskli AMİ'li hastaların ortaya çıkarılmasını da sağlayacaktır. Çalışmamızda, KY gelişen AMİ'li olgulardaki cTnI düzeylerinin KY gelişmeyen AMİ'li olgulara nispetle daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiş, AMİ geçirip KY gelişen gruptaki serum miyogloblin düzeyleri ise kontrollere göre düşük bulunmuştur. miyogloblin düzeylerindeki düşmenin KY'ne gidişte predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca, cTnI düzeyleri ile miyoglobin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. CTnI düzeylerindeki bu artışın ve miyoglobin düzeylerindeki azalmanın AMİ geçiren hastalarda KY'ne gidişin bir göstergesi olabileceği düşünülmüş ve erken dönemde yetersizliğin tahmin edilerek profilaktik tedavi ile mortalitede azalma sağlanabileceği kanaatine varılmıştır. Bununla beraber daha geniş çaplı ve uzun süreli prognozu inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adams III JE, Bodor GS, Roman VGD, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88 (1): 101-6.
- Bhayana V., Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. *Clinical Biochemistry* 1995; 28(1):1-29.
- Mahley RV, Palaoglu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research* 1995; 36:839-59.
- Antman EM, Tansijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
- Löfberg M, Tahtela R, Harkönen M. Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis. *Clin Chem* 1996; 42: 1120-21.
- Enar R, Kültürsay H, Pehlivanoğlu S, Öngen Z. Akut Miyokard infarktüsü El Kitabı. 1st ed. Mİ Kulübü. İstanbul, 1998.
- Mair J, Morandell D, Genser N, Lechneitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase izoform ratios and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1995; 41(9): 1266-72.
- Kost GJ, Kirk JD, Omand K. A strategy for the use of cardiac injury markers (troponin I and T, creatinine kinase MB mass and izoforms, and miyoglobin) in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122 (3): 245-51.
- Adams III JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatinine kinase the choice for the 1990s?. *Circulation* 1993; 88 (2): 750-63.
- Delanghe JR, De Buyzere ML, Cluyse LP, Thierens HM, Clement DL. Acute myocardial infarction size and myoglobin release into serum. *Eur J Clin Chem.* 1992; 30 (12): 823-30.
- Bouget J, Daubert JC, Catheline M. Value of serum myoglobin in acute myocardial infarction. Kinetic study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981; 74 (10): 1205-15 (Abstr.).
- Kaplan LA, Pesce AJ. *Clinical Chemistry Theory, Analysis, and correlation.* 3rd ed. Missouri: Mosby-Year Book, Inc. 1996: 593-612, 1056-85.
- Vaananen HK, Syrjala H, Rahkila P. Serum carbonic anhydrase III and myoglobin concentrations in acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1990; 36 :635-8.
- O'Brien PJ, O'Grady M, McCutcheon LJ. Myocardial myoglobin deficiency in various animals models of congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24 (7): 721-30.
- Heinke MY, Wheeler CH, Yan JX. Changes in myocardial protein expression in pacing induced canine heart failure. *Electroforezis* 1999; 20 (10): 2086-93.
- Horike K, Fujiwara H, Matsuda M. Relation between myoglobin and cardiac dysfunction in myocarditis-immunohistochemical study of endomyocardial biopsy specimens. *Jpn Circ J* 1991; 55 (1): 24-32 (Abstr.).
- Weil J, Eschenhagen T, Magnusson O. Reduction of myocardial myoglobin in bovine cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 743-51.
- Tungstall-Pedoe H, Kuulasma K, Amouyel P, Arvesler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organization Monica project; registration procedures event rates and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90(1) :583-612.
- Keffer JH. Myocardial markers of injury. Evolution an insights. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(3): 305-20.
- Galvani M. Are Cardiac Troponins the Myocardial Markers for the New Millennium?. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (6): 605-6.
- Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulation cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-58.
- Adams JE, Schectman KB, Landt J. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994; 40: 1291-95.
- Bhayana V, Gougolias T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponinT and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41(2), 312-7.
- Mclaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, Cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin Texpression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43(6),976-82.
- Bodor GS, Porterfield D, Joss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995; 41, 1710-15.
- Mair J, Genser N, Morandell D, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 1996; 245, 19-38.
- Mair J, Wagner I, Marass B, et al. Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995 Nov; 33 (11): 869-72.
- Kaumann A, Bartel S, Molenaar P. Activation of b2 adrenergic receptors hastens relaxation and mediates phosphorylation of phospholamban, troponin I, and C-protein in ventricular myocardium from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1993; 99: 65-72.
- Bodor GS, Oakeley AE, Allen PD. Troponin I phosphorylation in the normal and failing adult human heart. *Circulation* 1997; 96: 2953-58.

30. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90.
31. Setsuda K, Seino Y, Takahashi N. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-11.
32. Rao ACR, Collinson PO, Canepa-Anson P, Joseph SP. Troponin T measurement after myocardial infarction can identify left ventricular ejection of less than 40%. *Heart* 1998; 80: 223-5.
33. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-6.
34. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
35. Takatsu A, Kawai T, Sigeta A, Abe M, Shoji M, Ishiyama I. Diagnostic value of deletion of myoglobin from myocardial fibres in acute cardiac failure. *Acta Med Leg Soc* 1986; 36 (1): 107-12 (Abstr.).
36. Almog C, Isakov A, Ayalon D, Burke M, Shapira I. Serum myoglobin in detection of myocardial necrosis in patient with "coronary insufficiency". *Clin Cardiol* 1987; 10(5): 347-9.
37. Uusimaa P, Ristelli J, Niemelea M. Collagen scar formation after acute myocardial infarction. Relationship to infarct size, left ventricular function and coronary artery patency. *Circulation* 1997; 96: 2565-72