

STREPTOKİNAZ UYGULANAN AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜNDE, MALONDİALDEHİT DÜZEYİ İLE PROGNOZUN İLGİSİ

THE PROGNOSTIC VALUE OF SERUM MALONDIALDEHYDE LEVELS IN MYOCARDIAL INFARCTION TREATED BY STREPTOKINASE

Vildan ÖĞÜT
Murat AKYURT
Sevgi TÜZÜN
Eser SÖZMEN
Didem DERELİ
Ziya GÜNAL

SUMMARY

Recently, malondialdehyde(MDA) has emerged as a marker and mid- product of lipid peroxidation caused by free oxygen radicals. In order to investigate the peroxidation damage of thrombolytic therapy, we separated fifty patients who had had acute myocard infarction into two different groups. The first one consisted of the patients who had received thrombolytic therapy and the second the patients who not. We took their serums for MDA measurements at 0.,2.,6.,24. hours. And then we had followed up the patients in view of prognosis, left ventricular measurements, wall motions and diastolic function parameters by Doppler echocardiogram. Finally we compared the results between two groups. But the MDA levels in patients from patients who had received thrombolytic therapy had been higher at 2. and 6. hours.(p:0.01 and p:0.02) However we could not find any statistically significant difference between the two groups, in view of prognosis, left ventricular measurements, wall motions and diastolic function parameters.

(Key Words: Lipid peroxidation, Thrombolytic therapy, Prognosis)

3. Dahiliye Kliniği (Uz.Dr.Z Günal Kli. Şefi, Uz.Dr M Akyurt,
Uz.Dr.V Öğüt, Dr.D Dereli)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi İZMİR
Biyokimya A.B.D. (Uz.Dr.E Sözman, Dr.S Tüzün)
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İZMİR

Yazışma: Uz.Dr.M Akyurt

ÖZET:

Malondialdehit (MDA), serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu lipid peroksidasyonunun bir ara ürünü ve göstergesi olarak ortaya çıkmıştır. Biz akut miyokard enfarktüsü geçiren toplam elli hastayı, trombolitik tedavi alanlar ve almayanlar olarak ayırdıktan sonra 0, 2, 6 ve 24 üncü saatlerde serum MDA düzeylerini ölçüp, 4 aylık izleme prognoz, duvar hareket bozukluğu, diyastolik fonksiyonlar açısından takip ederek, MDA düzeyleriyle bu parametrelerin ilişkisini değerlendirdik. Akut miyokard enfarktüsü (AMI) tüm hastalarda MDA düzeyleri yüksek bulundu. ($p=0,01$; $p=0,011$) trombolitik tedavi alan hastalarda 2. saatte daha belirgin olmak üzere ($p=0,011$) 6. saatte de MDA ($p=0,02$) düzeyleri yüksek bulundu.

Ancak MDA düzey farklarının prognoz, sol ventrikül (LV) ölçümleri, hareket kusurları ve diyastolik fonksiyon parametreleri üzerinde istatistiksel açıdan etkisi anlamsızdı.

(Anahtar Sözcükler: Lipid peroksidasyonu; Trombolitik tedavi; Prognoz.)

Akut miyokard enfarktüsü (AMI), ciddi ve uzun süreli iskeminin yol açtığı geri dönüşümsüz hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tarif edildi. Hemen hemen tüm AMI'leri kronik arterlerin aterosklerozundan ve bunların üzerine eklenen akut kronik trombozdan kaynaklanır. Akut kronik tıkanması 15-20 dakikadan uzun sürecek olursa geri dönüşümsüz kalp hasarı başlar. Miyokard hasarının endokardtan epikarda yayılması 4-6 saatte tamamlanır. Bu nedenle koroner kan akımının ilk saatlerde düzeltilmesi miyokard dokusundaki nekrozun yayılmasını önlemektedir. Bu amaçla kullanılan plazminojen aktivatörlerin özellikle ilk saatlerde uygulanması ile ventriküler fonksiyonlar düzelmekte, enfarktüs sonrası erken ve geç mortalite azalmaktadır.

Tromboliz, koroner açıklığın düzeltilmesinde başarılı olduğunda bile, bir dereceye kadar bölgesel sol ventrikül (LV) disfonksiyonu yaygın görülen bir durumdur. Bu rezidüel LV bozulması iskemik periyod süresince meydana gelen harabiyetin sonucu olabildiği gibi reperfüzyon esnasındaki harabiyete bağlı olma olasılığında vardır (2).

İskemi ve reperfüzyon sonrası doku hasarının oluş mekanizmasında aktif olarak serbest oksijen radikalleri (SOR) araştırılmaktadır. Reperfüze miyokardiyumda SOR'un salınımı ve nötrofil birikimi reperfüzyon hasarının mekanizmalarını arasındadır. Yüksek konsantrasyondaki oksijen, öncelikle oksijenden fakir dokulara taşınır (3). SOR

oluşumu, hücre membranında lipid peroksidasyonuna sebep olarak membrana zarar verir; Mitokondri ve sarkoplazmik retikulum etkileyerek geri dönüşümsüz hasarın gelişmesine katkıda bulunur(4).

Lipid peroksidasyonu özellikle poliansatüre yağ asitlerinin oksijene bağımlı yıkımı olup, dallanan bir zincir reaksiyonudur. MDA, bu reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerden biri olup, son zamanlarda lipid peroksidasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır(5-6).

Biz bu çalışmada, AMI nedeniyle trombolitik tedavi almış ve almamış hastalarda MDA düzeylerini ve bu düzeylerle, erken ve geç LV fonksiyon parametrelerini karşılaştırdık. Böylece tromboliz sırasındaki lipid peroksidasyonunun rezidüel hasarlı doku miktarı ve fonksiyonun etkilerini katkıda bulunup bulunmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız lokalizasyon ve yaşlarına bakılmaksızın Acil Servis'te akut miyokard enfarktüsü (AMI) tanısı alan 50 hastadan oluştu. Bu hastaların yarısı-na streptokinaz (SK) tedavisi uygulanırken, diğer yarısı geciktikleri için bu tedaviyi alamadılar. SK alan hastaların 0,2,6 ve 24'üncü saatlerde, SK almayanların ise sadece ilk başvurduklarında bir kez malondialdehit (MDA) ölçümü için serumlar ayrılıp, saklandı.

Hastalara standart olarak 150 mg asetil

salisilik asit ve heparin verildi. Bunun yanısıra hemodinamik durumlarına göre ağızdan veya parenteral değişebilen dozlarda nitrat, dobutamin, amiodoron, MgSO₄ infüzyonu, morfin veya dolantin ve diazepam 5 mg uygulandı. Bunun dışında ilaç verilmedi.

Tüm hastalarda taburcu olmadan önce miyokard infarktüsü sonrası 3. -5. gün arası ve taburcu olduktan 4 ay sonra sol ventrikül (LV) ölçümleri, 10 segmentte diskinezi, akinezi, belirgin hipokinezi ve hafif hipokinezi olmak üzere duvar hareketleri ve LV diyastolik (E/A, İVRT) parametreleri incelendi ve kaydedildi.

Ayrıca sağlıklı bir kontrol grubunda MDA düzeyleri bakıldı. Sonuçlar derlendi ve varyans analizi yöntemi ile değerlendirildi.

SONUÇ VE BULGULAR

Akut miyokard enfarktüsü (AMI) tanısı alan streptokinaz (SK) uygulanmayan 25 hastadan oluşan I. Grup, SK uygulanan 25 hastadan oluşan grup II. Grup, 25 sağlıklı kişiden oluşan grup III Grup olarak belirlendi.

Serum ortalama MDA'ları: (gm/H)

GRUP	0.Saat	2.Saat	6.Saat	24.Saat
1	29.9	30.7	30.8	30.0
2	38.8	60.7	55.6	36.4
3	17.5	-	-	-

Eko Doppler Ölçümleri Başlangıç:

	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP
FS	24.52	27.04	34
EF	44.80	51.04	65
E/A	1.28	0.92	1.56
LVd	49.68 mm	47.28 mm	45 mm
LVs	38.24 mm	37mm	32 mm
İVRT	81.32 msn	85.72 msn	72 msn
R-R	791 msn	769.4msn	840 msn

FS : Fonksiyonel Kısalma

LVd : Diyastolik Sol Ventrikül Çapı

İVRT : İzovolemik Gevşeme Zamanı

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

LVs : Sistolik Sol Ventrikül Çapı

E/A:

R-R:

Eko Doppler Ölçümleri 4 Ay Sonra:

	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP
FS	26.05	27.96	34
EF	49.32	52.29	45
E/A	1.12	0.85	1.56
LVd	50.41 mm	49.25 mm	45 mm
LVs	37.05 mm	37.12 mm	32 mm
İVRT	84.77 msn	87.25 msn	72 msn
R-R	804 msn	783.3 MSN	804 msn

Kinezi kusurları:

I. GRUP	Başlangıç	4. Ay
Orta derece hipokinezi	%52	%40
İleri derecede hipokinezi	%12	%16
Diskinezi ve Akinezi	%12	%20
Hafif hipokinezi ve normal	%8	%24

Kinezi kusurları:

II. GRUP	Başlangıç	4. Ay
Orta derecede hipokinezi	%56	%20
İleri derecede hipokinezi	%12	%16
Diskinezi ve akinezi	%12	%21
Hafif hipokinezi ve normal	%20	%52

3 Grup arasındaki MDA değerlerinin karşılaştırılması:

0. Saatte:

3 grup arasındaki fark önemli (p=0.05)

I. Grup ile II. Grup arasındaki fark önemsiz

I. Grup ile III. Grup arasındaki fark önemli (p=0.0164)

II. Grup ile III. Grup arasındaki fark önemli (p=0.002)

2. Saatte:

3 Grup arasındaki fark önemli ($p=0.05$)

I. Grup ile II. Grup farkı önemli ($p=0.011$)

II. Grup ile III. Grup farkı önemli ($p=0.0002$)

6. Saatte:

3 Grup arasındaki fark önemli ($p=0.05$)

I. Grup ile II. Grup farkı önemli ($p=0.0238$)

II. Grup ile III. Grup arasındaki fark önemli ($p=0.002$)

24.Saatte:

3 Grup arasındaki fark önemli ($p=0.05$)

I. Grup ile II. Grup farkı önemsiz ($p=0.74$)

II. Grup ile III. Grup farkı önemli ($p=0.048$)

I. ve II. Grupta MI'nın lokalizasyonu nedeniyle MDA Kıyaslandığında;

I. Grupta istatistiki olarak anlamsız olmakla beraber ileri derecede hipokinezi, diskinizi, akinezi olanlarda MDA daha yüksekti. II. Grupta ise herhangi bir fark görülmedi.

TARTIŞMA:

Reperfüzyonun amacı iskemik sahanın küçültülmesidir. İskemi sonrası miyokardiyum hasarını sınırlamak gerekli olmakla birlikte, değişik hayvan modellerinde de gösterildiği gibi reperfüzyonun bazı dezavantajları vardır. Reperfüzyonun başlangıcında büyük miktarda serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin oluşumu, miyokard dokusunun geriye dönüşümsüz peroksidatif zararının en azından bir bölümünden sorumlu tutabilir. Bu konuyla ilgili çalışmaların bir çoğunda SOR ile ilgili doku zararının saptanması, lipid peroksidasyonunun göstergesi kabul edilen malondialdehit (MDA)'in izlenmesi ile yapılmaktadır (7).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında, ate-

roklerozlu hasta grubunda MDA 'nin belirgin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (8).

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızdaki 3 grup arasındaki MDA ortalamaları farkı akut miyokard enfarktüs (AMI) 'lü hastalardan oluşan I. ve II. Grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.0164$, $p=0.0002$) Ayrıca MDA ortalamaları farkı da istatistiksel olarak anlamlıydı.

6. Saatte iki grup arasındaki anlamlılık devam etti($p=0.02$).

24. Saatte I. veII. Grup arasında istatistiki anlamlılık yoktu.

İlk saatlerde MDA 'nın zirve yapması etkin reperfüzyonun bu saatlerde olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki amacımız, trombolitik tedavi sırasında gelişen reperfüzyon hasarından sorumlu tutulan lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerini zamana bağlı takip ederken; Trombolitik tedaviye bağlı reperfüzyon hasarının sol ventrikül (LV) sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerindeki erken ve geç etkilerinin MDA ile ilişki gösterip göstermediğini araştırmaktır. Bu nedenle hastaların başlangıçta ve 4 ay sonraki LV sistolik ve diyastolik parametreleri ölçüldü. MDA ortalama değerleri ile başlangıç ve 4 ay sonraki LV sistolik ve diastolik parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Reperfüzyonun özellikle ilk saatlerinde organizma için zararlı olan lipid peroksidasyonunun büyük miktarda olduğu gösterilmiştir (2-8). İnvivo ve invitro çalışmalarda oksijen metabolitlerinin miyokardiyal fonksiyonları bozdukları gösterilmiştir (9). Çalışmamızda istatistiki anlamlılık düzeyinde olmamakla birlikte trombolitik tedavi alan grupta sonuçlar daha iyiydi. Ancak buna uygun olarak MDA seviyesi daha yüksek olanlarda prognoz kötüleşmesi ile karşılaşmadık.

Tromboliz koroner açıklığın düzeltilmesinde başarılı olduğunda bile, bir dereceye kadar bölgesel LV disfonksiyonu yaygındır. Bu disfonksiyon kısmen düzelebilir.

Fakat bölgesel disfonksiyonun bir bölümü aylar sonra bile sebat etmiştir. Rezidüel LV bozulması iskemik dönemdeki harabiyete bağlı olabilir. Fakat reperfüzyon sırasındaki harabiyetten de kaynaklanmaktadır. Çünkü iskemi süresince SOR oluşumunun reperfüzyonun ilk saatlerindeki düzeyi ile karşılaştırıldığında çok düşük düzeylerde

olduğu gösterilmiştir (2).

Büyük yararları olarak; İyi reperfüze olan hastalarda daha önceki çalışmalar (2;10) MDA düzey artışının daha anlamlı olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda MDA düzeylerinin diyastolik fonksiyon kıstasları, LV ölçümleri, kinezi kusurları ile bağlantılı olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. İlçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalm Ş, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları*; 1996 ; 322.

2. Davies SW, Ranjadayan K, Wichens DG, Dormandy TL, Timmis AD. Lipid peroxidation associated with successful thrombolysis. *Lancet*; 1990 ; 335 : 71- 43.

3. Wahle KWJ, Rice-Evans C, Bruckdorfer KR. Lipids, lipoproteins and antioxidants in cardiovascular dysfunction. *Cardiovascular Dysfunction* 1990 : 18.

4. Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 1992

5. Ballogi-Pardony G, Richter J, Koltai M. Is malondialdehyde a marker of the effect of oxygen free radicals in rat heart tissue? *Basic Research Cardiol*. 1991 ; 86 : 226- 72.

6. Plackta H, Bartnikowska E, Obara A. Lipid peroxides in blood from patients with atherosclerosis of coronary and peripheral arteries. *Clinica Chimica Acta*. 1992 ; 211 : 101-112.

7. Giardina B, Penco M, Lazzariona G, Effectiveness of thrombolysis is associated with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993 ; 71 : 788-93.

8. Di Prierro D, Tavoazzi B, Lazzariona G, Giardina B. Malondialdehyde is a biochemical marker of oxidative damage in isolated reperfused rat heart ; *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1992 ; 116 : 193-6.

9. Bell D, Jackson M, Nicolli SJ. Inflammatory response, neutrophil activation and free radical production after acute myocardial infarction : effect of thrombolytic treatment. *Br Heart J*. 1990 ; 63 : 82-7.

10. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RK. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary artery disease with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996 ; 178(1) : 1-8.