

Akut myokard infarktüsülü hastalarda trombolitik tedavinin serum TNF-alfa düzeylerine etkisinin incelenmesi

The effect of thrombolytic therapy on serum TNF-alpha concentrations in patients diagnosed with acute myocardial infarction

Fatih BORLU, Çiğdem YAZICI ERSOY, Hüseyin YAŞAR, B. Tolga KONDUK

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: TNF-alfa'nın akut myokard infarktüsü (AMİ)'ndeki tanımı değeri ve trombolitik tedavinin TNF-alfa düzeyine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil polikliniğine AMİ klinik ve laboratuvar bulguları ile ilk 8 saat içinde başvurup koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 8 kadın, 22 erkek hasta alındı. Yaşları 24 ile 69 arasında değişen ve trombolitik tedavi endikasyonu bulunan hastalarda, trombolitik tedavi öncesi ve tedavinin 48. saati TNF-alfa düzeyleri bakıldı; elde edilen değerler birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm AMİ'li hastalarda 0 ile 8. saat arasında bakılan TNF-alfa değerleri yüksek bulundu. Anterior ve inferior AMİ grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Trombolitik tedavi sonrası 48. saatte TNF-alfa düzeyleri, ilk 8 saatteki düzeylere göre anlamlı düşüş kaydetti (Anterior AMİ'de $p=0.016$, inferior AMİ'nde $p=0.03$). 48. saat TNF-alfa düzeyleri anterior AMİ grubunda 48. saat CRP değerleri ile ($p=0.003$), inferior AMİ grubunda ise ilk 8 saatlik CRP düzeyleri ile anlamlı derecede ($p=0.028$) paralellik gösterdi.

Sonuç: Serum TNF-alfa düzeyi, miyokard nekrozunun değerli bir diagnostik göstergesi olduğu gibi, trombolitik tedaviyle sağlanan reperfüzyonun da non-invaziv bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü (AMİ), trombolitik tedavi, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa)

SUMMARY

Objective: In this study, the diagnostic value of TNF-alpha in myocardial infarction and the effect of thrombolytic therapy on TNF-alpha is assessed.

Study Design: Eight female and 22 male patients were enrolled in this study, who had attended to Şişli Etfal Hastanesi emergency service within the first eight hours of initiation of chest pain, in whom AMI was diagnosed with clinical evaluation and laboratory workup. The patients were, then, referred to coronary care unit. TNF-alpha concentrations, before thrombolytic therapy and in the 48th hour of thrombolytic therapy, were evaluated in the patients with ages ranging between 24 and 69, who had the indication of thrombolytic therapy.

Results: TNF-alpha concentration within the hours of 0 and 8, was high in all patients who had the diagnosis of AMI. No significant difference was found between the anterior and inferior AMI subgroups. TNF-alpha concentrations in the 48th hour of the thrombolytic therapy was apparently lower when compared with the concentrations in the first eight hours ($p=0.016$ in anterior AMI, $p=0.03$ in inferior AMI). There was a significant parallel correlation between the 48th hour of TNF-alpha and CRP concentrations of anterior AMI group ($p=0.003$), and the first eight hours of CRP concentrations in the inferior AMI group ($p=0.028$).

Conclusions: Plasma TNF-alpha concentrations can be accepted as both a valuable diagnostic indicator of myocardial necrosis and an indicator of reperfusion provided by thrombolytic therapy, as well.

Key Words: AMI, thrombolytic therapy, tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa)

GİRİŞ

AMİ'nün tanısında ve prognozunun belirlenmesinde rutin olarak kullanılan CK-MB, AST, LDH gibi enzimlerin yanında nekroz alanının büyüklüğünü ve tedavi sonrası sağlanan

reperfüzyonu belirlemek amacı ile miyokard perfüzyon sintigrafisi, invaziv olarak koroner anjiyografi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Son zamanlarda nekrozun büyüklüğünü ve tedaviyle sağlanan reperfüzyonu belirlemek amacı ile sitokinler içerisinde tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) üzerinde durulmaya başlanmıştır(1).

TNF-alfa, endotoksin, inflamatuvar mediyatörler ve diğer birçok sitokinin uyarımı sonucu retikuloendotelial sistemde özellikle mononük-

Yazışma Adresi:

Fatih Borlu
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. İç Hastalıkları Kliniği

leer fagositler ve T hücrelerinden salınan, temel hedefi nötrofiller ve endotel hücreleri olan bir sitokindir. TNF-alfa'nın miyokard iskemisinde ve reperfüzyon zedelenmesinde önemli rol oynadığına ilişkin çeşitli çalışmalar vardır. Bunlar TNF-alfa'nın, AMİ patogenezi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (1).

TNF-alfa'nın hem ateroskleroz gelişiminde hem de aterosklerotik zeminde trombus oluşumuna etkili olduğu düşünülmektedir (2). Monositler TNF-alfa için önemli bir kaynaktır (3). Monositler ateroskleroz patogenezinde yağlı çizgilenmenin başlamasında etkilidir. Ateroskleroz patogenezinde önemli role sahip İL-1'in endotel ve damar düz kas hücrelerinden salınımını TNF-alfa aracılığı ile olmaktadır (3).

TNF-alfa, AMİ esnasında lökositlerin miyokard dokusuna infiltrasyonunu artırır (4). Bunu takip eden günlerde İL-1, İL-6, İL-8, E-selektin, İCAM-1 ve adezyon moleküllerinin doku hasarı mekanizmasında önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne AMİ tanısı ile yatırılan, yaşları 24-69 arasında değişen 8 kadın, 22 erkek olmak üzere toplam 30 hasta alınmıştır.

İnfarktüs lokalizasyonuna göre 14 hasta anterior, 16 hasta inferior AMİ olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya göğüs ağrısının başlangıcından itibaren ilk 8 saat içinde başvuranlar dahil edilmiştir. Çalışmada dışlama kriteri olarak: 70 yaş ve üzeri olanlar, geçirilmiş AMİ öyküsü olanlar, valvülopatisi olanlar, kardiyomiyopatisi olanlar, kalp yetersizliği nedeniyle tedavi alanlar, kronik karaciğer veya kronik renal hastalığı olanlar, enfeksiyon geçirmekte olan hastalar, malignitesi veya romatizmal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalara AMİ tanısı klinik, EKG ve laboratuvar bulguları ile konulmuştur. Tüm hastalara trombolitik tedavi uygulanmıştır.

Tablo 1:

Parametre	Anterior AMİ(n=14)	İnferior AMİ(n=16)	Tüm Hastalar(n=30)
TNF-1 *(pg/ml)	95.3 ±58.9	58±33.2	75.4 ±49.8
TNF-2*(pg/ml)	50.4 ±35.2	33.6± 20.3	41.4 ±29
Trombolitik zamanı(saat)	3.5 ±1.5	3.8 ±1.6	3.6 ±1.6
CK-MB-1(U/L)	36.3±29.8	41.5±35	39±32
CK-MB-2(U/L)	78.4±66.1	60.6±35	68±51
CRP-1(mg/dl)	15.5±24	10±14.6	12±19
CRP-2(mg/dl)	77.5±67.2	46±44.4	61±57
Fibrinojen-1(mg/dl)	385±134	357±104	370±140
Fibrinojen-2 (mg/dl)	340±142	332±104	336±121
SKB-1**(mmHg)	140±35	133±38	137±36
SKB-2 (mmHg)	120±17	121±57	121±17
DKB-1***(mmHg)	89±25	82±26	85±25
DKB-2 (mmHg)	75±11	70±10	72±10
Yaş (yıl)	47±11	52±11	50±11

*Tablodaki parametrelerin yanındaki 1 ve 2 rakamları sırasıyla 0-8 saat ile 48. saatleri ifade etmektedir.

**SKB= Sistolik kan basıncı

***DKB= Diastolik kan basıncı

Tablo 2:

	0-8. saat TNF-alfa değeri	48. saat TNF-alfa değeri	p değeri
Anterior AMİ	95.3±58.9	50.4±35.2	0.016
İnferior AMİ	58±33.2	33.6±20.3	0.003
Tüm çalışma grubu	75.4±49.8	41.4±29	0.001

Tablo 3:

	Parametre	p değeri
Anterior AMİ Grubu	CK-MB	0.056
	CRP	0.006
	Fibrinojen	0.417
	CK-MB	0.102
İnferior AMİ Grubu	CRP	0.010
	Fibrinojen	0.501

Hastalardan trombolitik tedaviye başlamadan önce ve 48. saatte TNF-alfa ölçümü için serum örnekleri alınmıştır. ELISA metodu ile TNF-alfa düzeyleri pg/ml olarak ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. Mann-Whitney U, eşleştirilmiş t testi, Wilcoxon işaret testi, Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hasta gruplarının ve incelenen tüm parametrelerin dağılımı Tablo-1 de özetlenmiştir.

Çalışma gruplarına bakıldığında en yüksek TNF-alfa değerinin anterior AMİ geçiren grupta (0-8 saatte 95.3 pg/ml, 48. Saatte ise 50.4 pg/ml) olduğu görülmektedir. Anterior AMİ ve inferior AMİ grupları arasında 0-8 saat ve 48. saat TNF-alfa değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur. Ancak anterior AMİ ve inferior AMİ gruplarının kendi içlerinde 0-8 saat ile 48. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 2).

Her 2 çalışma grubunda da TNF-alfa düzeyleri ile AMİ seyri esnasında gelişen komplikasyonların varlığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Yine aynı şekilde, AMİ öncesi anjina

hikayesi varlığı ile TNF-alfa değerleri arasında bir korelasyon bulunmadı.

Çalışma gruplarının 0-8 saat ve 48. saat CRP, CK-MB ve fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında, sadece her 2 grubun CRP düzeylerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 3).

Anterior ve inferior AMİ grupları CRP, CK-MB ve fibrinojen düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece 48. saat CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Anterior AMİ grubunun 48. saat CRP değeri inferior AMİ grubuna nazaran anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (Tablo 4).

Çalışma gruplarında TNF-alfa değerleri ile diğer parametreler arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmış ve 48. saat TNF-alfa değerlerinin anterior AMİ grubunda 48. saat CRP değerleri ile; inferior AMİ grubunda ise 0-8 saat CRP değerleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Miyokarddaki nekroz alanının büyüklüğünü ortaya koymak açısından invaziv ve maliyeti yüksek (koroner anjiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi) yöntemlerin yanında, sito-

Tablo 4:

	Parametre	p değeri
0-8 saat değerleri	CK-MB	0.533
	CRP	0.209
	Fibrinojen	0.755
48.saat değerleri	CK-MB	0.519
	CRP	0.021
	Fibrinojen	0.220

Tablo 5:

	Parametre	TNF-alfa 1(p) değeri	TNF-alfa 2(p) değeri
Anterior AMİ Grubu	CK-MB 1	0.199	0.139
	CK-MB 2	0.605	0.100
	CRP 1	0.940	0.169
	CRP 2	0.186	0.003
	Fibrinojen 1	0.175	0.374
	Fibrinojen 2	0.277	0.478
İnferior AMİ Grubu	CK-MB 1	0.447	0.680
	CK-MB 2	0.974	0.278
	CRP 1	0.167	0.028
	CRP 2	0.745	0.976
	Fibrinojen 1	0.557	0.414
	Fibrinojen 2	0.542	0.370

kinlerin ölçümü ile bilgi edinme eğilimi son zamanlarda giderek artmaktadır.

TNF-alfa bunlardan biri olup, hem ateroskleroz gelişiminde hem de aterosklerotik zeminde trombüs oluşmasına etkilidir (2). Aterosklerozda ilk aşama olan yağlı çizgilenme, intimaya göç eden monositlerce başlatılır. Bu monositler TNF-alfa'dan zengin bir kaynaktır (3). İlk kez Maury ve Teppo insanlarda AMİ sonrası TNF-alfa düzeyinin yükseldiğini saptamışlardır (6). Uzamış göğüs ağrısı olan ve AMİ geçiren hastalarda TNF-alfa düzeylerine bakılmış ve AMİ geçiren hastalarda diğer gruba nazaran anlamlı derecede yüksek değerler bulunmuştur.

Reperfüzyon sonrası, gerek CRP gerekse TNF-alfa düzeylerinin başarılı reperfüzyonla düştüğü bir çalışmada gösterilmiştir (7). AMİ sonrası persiste eden yüksek TNF-alfa düzeyle-

rinin ise miyosit kaybına ve kardiyak dekom-pansasyona gidişin işareti olduğu bildirilmiştir (8). Bu hastalarda duvar hareket indeksi ve talyum sintigrafisinde nekroz alanı ile TNF-alfa düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda TNF-alfa düzeylerinin göğüs ağrısının başlangıcından 4 saat sonra yükseldiği ve 48 saat içinde normal değerlere indiği gözlenmiştir. Ancak kalp yetmezliği ile komplike olmuş AMİ'lerde veya post Mİ anjina, perikardit, papiller adele disfonksiyonu veya ciddi aritmi gibi ilave komplikasyonların görüldüğü AMİ'lerde serum TNF-alfa düzeylerinin 12 saat içinde değişmediği ve 33-76 saat içinde arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda trombolitik tedavi alan hiçbir hastada reinfarkt ve kardiyak yetmezlik görülmemiş; TNF-alfa değerleri 48. saatte anlamlı

düşüş göstermiştir. TNF-alfa değerlerinin bütün hastalarda ilk saatlerde yüksek olması, TNF-alfa'nın miyokard nekrozunun güvenilir bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda hem anterior hem de inferior AMİ gruplarında trombolitik tedaviyi takiben 48. saat TNF-alfa değerleri, 0-8. saat TNF-alfa değerlerinden anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Bu sonuç, tüm hastaların trombolitik tedaviden yararlandıklarının bir göstergesi olarak düşünülmüştür. TNF-alfa'nın bu seyri, her 2 grupta da çok sayıda parametre ile karşılaştırıldığında, CRP ile paralellik göstermiştir. TNF-alfa'nın hemo-

dinamik ve elektrofizyolojik komplikasyonların daha fazla olduğu büyük infarktlerde daha yüksek düzeyde olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde, trombolitik tedavi alan tüm hastalarda fatal veya ciddi hiçbir komplikasyon gelişmemiş ve geç dönemde (48. saatte) TNF-alfa düzeylerinde düşüş kaydedilmiştir.

Sonuç olarak, AMİ'nün ilk saatlerinden sonra düşüş kaydeden TNF-alfa değerlerinin AMİ'de reperfüzyon sağladığına ilişkin non-invaziv bir parametre olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kart H. et al.: Tümör nekroz faktörün genel özellikleri ve akut iskemik sendromlarla ilişkisi. Kardiyoloji Bülteni: Cilt 4, sayfa 27, 1995.
2. Başaran Y: TNF-alpha in acute MI and unstable AP. Angiology 4: 333-7, 1993.
3. Abbas A: Cellular and molecular immunology 2 nd Ed. Page 243, WB Saunders, 1994.
4. Lissoni Pand et al: Enhanced secretion of tumor necrosis factor in patients with myocardial infarction. Eur J Med Sep; 1 (5): 277-80, 1992.
5. Pudil R, Pidrman V and et al: Cytokines and adhesion molecules in the course of myocardial infarction. Clin Chim Acta Feb; 280(1-2): 127-34, 1999.
6. Maury CPJ, Teppo AM: Circulating tumor necrosis factor-alpha (cachectin) in myocardial infarction. J Int Med 225: 336-6, 1989.
7. Pudil R, Pidrman V et al: The effect of reperfusion on plasma tumor necrosis factor alpha and C reactive protein levels in the course of acute myocardial infarction. Acta Medica; 39(4): 149-153, 1996.
8. Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yar A, Dawood F, Wen W-H, Shou Z, Liu P: Tissue expression and immunolocalisation of tumor necrosis factor alpha in postinfarction dysfunctional myocardium. Circulation 99: 1492-1498, 1999.