

Akut koroner sendromlu hastalarda serum miyeloperoksidaz düzeyi ile erken dönemdeki majör kardiyak olaylar arasındaki ilişki

The relationship between serum myeloperoxidase levels and major cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome

Dr. Şakir Arslan,¹ Dr. M. Kemal Erol,¹ Dr. Ahmet Kızıltunç,² Dr. Engin Bozkurt,¹ Dr. H. Yekta Gürlertop¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kardiyoloji Anabilim Dalı, ²Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum

Amaç: Bu çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda serum miyeloperoksidaz (MPO) düzeyleri ile erken dönem majör kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışma planı: Akut koroner sendromlu ardışık 243 hastada (153 akut miyokard infarktüsü, 90 kararsız angina pectoris) başvuru sırasında ELISA tekniğiyle serum MPO düzeyleri ölçüldü. Hastanede yatış sırasında ve yatıştan itibaren 30 gün içinde görülen tekrarlayan angina, infarktüs, ventrikül aritmileri (ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu), supraventriküler aritmiler (atriyum fibrilasyonu, supraventrikül taşikardisi), ileri atriyoventriküler blok, klinik kalp yetersizliği ve ölüm majör kardiyak olaylar olarak tanımlandı ve bunların MPO düzeyleriyle (n=173, ≤350 µg/l; n=70, >350 µg/l) ilişkisi değerlendirildi. Majör kardiyak olay riskinin tahmininde *Cox proportional hazard* regresyon modeli kullanıldı.

Bulgular: Yüksek MPO düzeyi saptanan hastalarda hiperkolesterolemi oranı anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.008). Ayrıca, bu grupta hastanede yatış süresi boyunca (risk oranı 3.91, %95 güven aralığı 1.12-13.6; p=0.03) ve 30 günlük takipte (risk oranı 5.08, %95 güven aralığı 1.64-15.7; p=0.005) ölüm riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Aritmi ve tekrarlayan infarktüs, tekrarlayan angina ve klinik kalp yetersizliği açısından yüksek ve düşük MPO düzeyi olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Bulgularımız yüksek MPO düzeylerinin akut koroner sendromlu hastalarda hastanede yatış süresi ve 30 günlük takip boyunca gelişecek ölümün bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Biyolojik belirteç/kan; göğüs ağrısı/enzimoloji; koroner hastalık/kan/enzimoloji; koroner tromboz; inflamasyon mediyatörü/kan; izoenzim/kan; miyokard infarktüsü; peroksidaz/kan.

Objectives: This study was planned to assess the relationship between serum myeloperoxidase (MPO) levels and major cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome.

Study design: Serum MPO levels were measured by ELISA on admission of 243 consecutive patients with acute coronary syndrome (153 acute myocardial infarction, 90 unstable angina). Major cardiac events that occurred during hospitalization and 30-day follow-up period included recurrent angina, reinfarction, ventricular (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation) and supraventricular (atrial fibrillation, supraventricular tachycardia) arrhythmias, complete atrioventricular block, clinical heart failure, and death. Correlations were sought between high (n=70, >350 µg/l) and low (n=173, ≤350 µg/l) MPO levels and major events. Relative risks were estimated using the *Cox proportional hazards* regression model.

Results: The incidence of hypercholesterolemia was significantly higher in patients with high levels of MPO (p=0.008). A significant association was found between high levels of MPO and increased mortality risk during both hospitalization (hazard ratio-HR, 3.91; 95% CI 1.12-13.6; p=0.03) and 30-day follow-up period (HR 5.08, 95% CI 1.64-15.7; p=0.005). No significant differences were observed between patients with high and low MPO levels with respect to the development of arrhythmia, reinfarction, recurrent angina, and clinical heart failure (p>0.05).

Conclusion: The results of this study demonstrate that elevated MPO levels predict death during hospital stay and 30-day follow-up period in patients with acute coronary syndrome.

Key words: Biological markers/blood; chest pain/enzymology; coronary disease/blood/enzymology; coronary thrombosis; inflammation mediators/blood; isoenzymes/blood; myocardial infarction; peroxidase/blood.

Geliş tarihi: 21.06.2005 Kabul tarihi: 27.09.2005

Yazışma adresi: Dr. Şakir Arslan, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 25240 Yenişehir, Erzurum.
Tel: 0442 - 316 63 33 Faks: 0442 - 316 63 40 e-posta: sarslan@atauni.edu.tr

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmelere karşın akut koroner sendrom hala önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Kararsız angina ve miyokard infarktüsünü içeren ve ani iskemik ölümlere yol açan akut koroner sendrom, yırtılan aterosklerotik plak üzerinde gelişen trombüsün neden olduğu değişik derecelerdeki koroner tıkanıklıklardan kaynaklanır. Akut koroner sendrom gelişiminde plağın erozyona uğraması veya yırtılması, plağın şekli, yapısı, lipid içeriği zengin trombojenik çekirdek üzerini kaplayan fibröz tabakanın kalınlığı gibi bazı faktörlere bağlıdır.^[1-3]

İnflamasyon, başlangıçtaki lipid birikiminden plak yırtılması ve trombotik komplikasyonlara kadar, aterosklerotik olayın tüm evrelerinde rol almaktadır. Kararsız anginalı hastalarda lökosit aktivasyonu ve degranülasyonu olduğu^[4-6] ve tromboze plaklarda fisür içine aşırı monosit ve nötrofil infiltrasyonu bulunduğu saptanmıştır.^[7,8] *In vitro* çalışmalar, akut koroner sendromlarda lökositlerin birçok mekanizmayla plak stabilitesini etkileyebildiğini göstermiştir. Bunlardan en önemlisi lökosit enzimi olan miyeloperoksidazdır (MPO). Bu enzim aktivitesinin, anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan ve koronerlerinde yırtılmaya eğilimli lezyonu olan kişilerde arttığı gösterilmiştir.^[9,10]

Akut koroner sendromlu hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) ile ilgili birçok çalışma yapılmış, artmış CRP aktivitesinin kötü prognoz işareti olduğu gösterilmiştir.^[11,12] Ancak, serum MPO aktivitesinin akut koroner sendromlu hastalarda ileride gelişebilecek akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve ölüm gibi kardiyak olayların belirleyicisi olup olmadığı hakkında yayın sayısı azdır.^[13-16]

Bu çalışmada, akut koroner sendromlu hastalarda başvuru sırasında ölçülen serum MPO düzeyinin, hastanede yatış süresi boyunca ve ilk bir ayda istenmeyen kardiyak olaylarla (tekrarlayan angina, aritmi, infarktüs tekrarı, klinik kalp yetersizliği ve ölüm) ilişkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Mayıs 2004 - Ağustos 2004 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne akut koroner sendrom (kararsız angina pektoris, ST yükselmeli veya yükselmez AMİ) tanısıyla yatırılan ardışık 243 hasta (193 erkek, 50 kadın; ort. yaş erkeklerde 59.9±11.9, kadınlarda 66.1±1.5) alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı. Çalışma için etik kurul onayı alındı ve

uygulanmış işlemlerde Helsinki Deklarasyonu ilkelere uyuldu.

Kararsız angina pektoris tanısı Braunwald sınıflamasına göre,^[17] AMİ tanısı Dünya Sağlık Örgütü ölçütlerine göre kondu.^[18]

Kanser, kollajen doku hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, viral enfeksiyon, bakteriyal enfeksiyon, parazit infestasyonu, böbrek yetersizliği, organ nakli olanlar ve son iki ay içinde miyokard infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar, hastanede yatış boyunca günlük olarak fizik muayene ve elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirildi. Geçirilen kardiyak olaylar kaydedildi. Klinik durumlarına göre verilen standart tedavi yanı sıra uygun hastalara trombolitik tedavi veya primer anjiyoplasti uygulandı. İlk başvurudan bir ay sonra hastalar telefonla aranarak durumları kaydedildi.

Birincil sonlanım durumları hastane içinde tekrarlayan angina, infarktüs tekrarı, aritmi, kalp yetersizliği ve ölüm; ikincil sonlanım durumu ise bir ay içinde meydana gelen ölüm idi.

Tekrarlayan angina tanısı, AMİ'nin ilk 24 saat sonrası ile hastanın taburcu olduğu dönem arasında tipik göğüs ağrısının görülmesiyle kondu. Tekrarlayan infarktüs tanısı aşağıdaki durumlardan en az ikisinin bulunması ile kondu: İnfarktüsün ilk 24 saatinden sonra, istirahatte ağrının 20 dakikadan uzun süreli olarak tekrarlanması; yeni gelişen ST-T dalgası değişikliği veya yeni gelişen patolojik Q dalgası; kreatin kinaz (CK) normal üst sınırının ikinci kez aşılması veya CK düzeyinde %20'den fazla artış olması. Supraventriküler (supraventrikül taşikardisi, atriyum fibrilasyonu) ve ventriküler (ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu) aritmilerle atriyoventriküler (2. veya 3. derece) bloklar aritmi olarak değerlendirildi. Killip sınıflamasına göre III veya IV olarak değerlendirilen durumlar kalp yetersizliği olarak kabul edildi. Ölüm olarak kalp nedenli ölümler alındı.

Risk faktörleri olarak, 65 yaş üzerinde olma, erkek cinsiyet, diyabetes mellitus (açlık kan şekeri >126 mg/dl), hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg), hiperkolesterolemi (total kolesterol >200 mg/dl ve/veya LDL kolesterol >130 mg/dl), sigara, aile öyküsü (birinci derece yakınlarında, erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaş öncesinde koroner kalp hastalığı varlığı), koroner arter hastalığı öyküsü ve revaskülarizasyon (koroner anjiyoplasti ve koroner baypas) öyküsü değerlendirildi.

Laboratuvar incelemeleri. Miyeloperoksidaz düzeyi ölçümü için tüm hastalardan yatış anında alınan 5 ml venöz kan örnekleri, 15 dakika içinde, oda sıcaklığında 3500 devir/dak hızda beş dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Serum MPO düzeyi hazır ticari kit kullanılarak (Immun Diagnostik, Almanya) ELISA yöntemiyle µg/l olarak ölçüldü.

Hastalar serum MPO düzeylerine göre iki gruba ayrıldı: Serum MPO düzeyi ≤350 µg/l olan 173 hasta grup I'i, >350 µg/l olan 70 hasta grup II'yi oluşturdu.^[13]

İstatistiksel analiz. İstatistiksel değerlendirme, SPSS 11.5 paket bilgisayar programıyla yapıldı. Sayısal değerler ortalama ± standart sapma olarak, kategorik veriler yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arası sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Student t-testi, kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Kardiyovasküler olay riskinin tahmininde *Cox proportional hazards* regresyon modeli kullanıldı. Yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı öyküsü, aile öyküsü ve revaskülarizasyon öyküsü olması temel risk belirleyicilerinin etkilerinden sorumlu olan diğer değişkenler olarak kullanıldı. Risk oranları, *Cox* regresyon modeline göre %95 güven aralığıyla belirlendi. Zaman içinde majör kardiyovasküler

olay oranları Kaplan-Meier eğrileriyle gösterildi. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 90'ını (%37.0) kararsız angina pektorisli, 153'ünü (%62.9) AMİ'li olgular oluşturuyordu. Yüz elli bir hastaya (%62.1) revaskülarizasyon yapılmayıp standart tıbbi tedavi uygulandı, 25 hastaya (%10.3) trombolitik tedavi verildi. Elli iki hastaya (%21.4) primer anjiyoplasti, iki hastaya (%0.8) da koroner baypas cerrahisi uygulandı. On üç hastada (%5.4) ise rekanalizasyon kendiliğinden gelişti.

Hastanede kalış süresi ortalaması 120.8±44.9 saat idi. Bu süre kararsız angina pektorisli hastalarda 105.9±40.7 saat, AMİ'li hastalarda 129.6±45.2 saat bulundu.

Hastanede yatış süresi boyunca 12 hasta (%4.9) hayatını kaybetti; 43 hastada (%17.7) tekrarlayan angina, 28 hastada (%11.5) aritmi (5 supraventriküler, 16 ventriküler, 7 AV tam blok) gelişti. Yedi hastada tekrarlayan infarktüs, bir hastada yeni AMİ olmak üzere sekiz hastada (%3.3) infarktüs; 16 hastada (%6.6) klinik kalp yetersizliği gelişti. Hastaneye yatıştan itibaren bir ay süreyle takip edilen 162 hastanın 14'ü (%8.6) takip sırasında hayatını kaybetti.

Tablo 1. Grupların temel özellikleri

	Grup I (n=173) (Miyeloperoksidaz ≤350 µg/l)			Grup II (n=70) (Miyeloperoksidaz >350 µg/l)			p*
	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	
Yaş (yıl)	61.5±11.5			60.5±12.8			
Erkek (%)		134	77.5		59	84.3	
Tanımlar (%)							
Kararsız angina		64	37.0		26	37.1	
Miyokard infarktüsü		109	63.0		44	62.9	
Revaskülarizasyon (%)							
Yapılmayanlar		107	61.9		44	62.9	
Primer anjiyoplasti		33	19.1		19	27.1	
Koroner baypas		2	1.2		0	–	
Trombolitik		20	11.6		5	7.1	
Kendiliğinden rekanalizasyon		11	6.4		2	2.9	
Miyokard infarktüsü başvurma (saat)	11.1±16			10.6±18			
Risk faktörleri (%)							
Diyabetes mellitus		25	14.5		9	12.9	
Hipertansiyon		62	35.8		19	27.1	
Sigara kullanımı		81	46.8		36	51.4	
Aile öyküsü		20	11.6		14	20.0	
Koroner arter hastalığı öyküsü		45	26.0		17	24.3	
Hiperkolesterolemi		74	42.8		43	61.4	0.008
Revaskülarizasyon öyküsü		20	11.6		7	10.0	

p*: Anlamlı olmayan özellikler için boş bırakılmıştır (p>0.05).

Tablo 2. Akut koroner sendromlu hastalarda hastanedeki kalış süresince ve hastaneye yatıştan itibaren bir ay içinde ölüm açısından Cox proportional hazard regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Hastanede kalış süresince			Hastaneye yatıştan itibaren 1 ay içinde		
	Risk oranı	%95 güven aralığı	p	Risk oranı	%95 güven aralığı	p
Yaş >65	2.40	0.64 - 9.07	0.20	2.81	0.81 - 9.71	0.10
Erkek cinsiyet	9.71	2.02 - 46.6	0.005	9.07	2.09 - 39.2	0.003
Diyabetes mellitus	0.87	0.09 - 8.13	0.91	0.94	0.10 - 8.57	0.95
Hipertansiyon	0.14	0.03 - 0.75	0.02	0.22	0.05 - 1.01	0.05
Hiperkolesterolemi	0.42	0.12 - 1.52	0.19	0.55	0.17 - 1.75	0.31
Sigara	0.42	0.09 - 1.99	0.28	0.85	0.25 - 2.86	0.79
Aile öyküsü	0.01	0.01 - 0.05	0.98	0.01	0.01 - 0.05	0.96
Koroner arter hastalığı öyküsü	0.09	0.01 - 1.96	0.13	0.33	0.04 - 2.76	0.31
Revaskülarizasyon öyküsü	26.6	1.13 - 627.6	0.04	7.91	0.62 - 101.4	0.11
Miyeloperoksidaz >350 µg/l	3.91	1.12 - 13.6	0.03	5.08	1.64 - 15.7	0.005

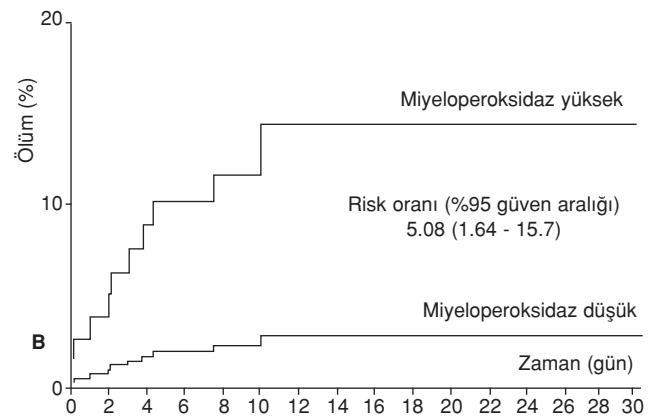
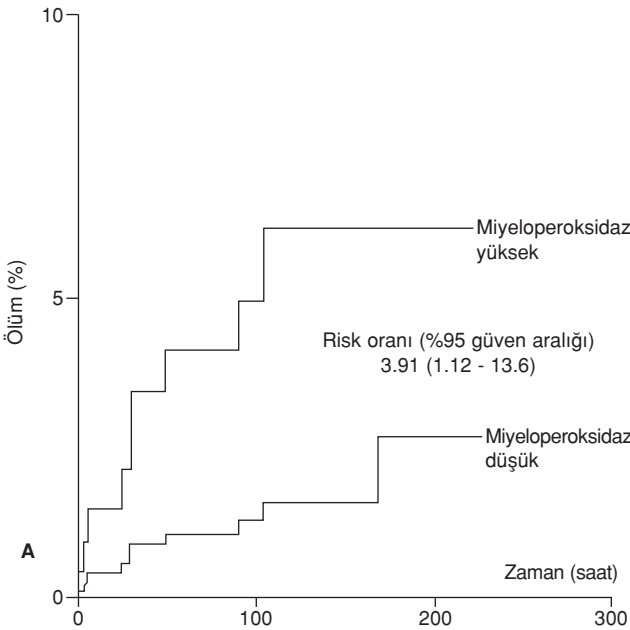
Miyeloperoksidaz grupları arasında yaş, cinsiyet, revaskülarizasyon oranları, geliş tanıları, AMİ'li hastalarda başvurma saati ile diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, aile öyküsü, koroner arter hastalığı öyküsü ve revaskülarizasyon öyküsü açısından fark bulunmazken ($p>0.05$), grup II'deki hastalarda hiperkolesterolemi oranı yüksekti ($p=0.008$). Miyeloperoksidaz gruplarının temel özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Serum MPO aktivitesi ile erken dönem majör kardiyak olaylar arasındaki ilişki. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama MPO düzeyi 282 ± 228 µg/l bulundu. Altgrup analizi yapıldığında, AMİ'li hastaların serum ortalama MPO düzeyi kararsız angi-

nalı hastalardan bir miktar yüksek bulunmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, 320 ± 221 µg/L ve 277 ± 242 µg/L, $p>0.05$).

Miyeloperoksidaz aktivitesi yüksek olan gruptaki hastalarda erken dönem ölüm oranı, düşük olan gruba göre daha fazla bulundu. Hastanede yatış süresi boyunca, MPO aktivitesi düşük olan grupta %4 olan ölüm oranı, MPO aktivitesi yüksek olan grupta %7.1 idi. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Diğer yandan, yatıştan itibaren bir aylık takip sırasındaki ölüm oranı ise MPO aktivitesi yüksek olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla, %15.6 ve %6, $p=0.04$).

Regresyon analizi ise, hastanede yatış süresince (risk oranı 3.91, %95 güven aralığı 1.12-13.6, $p=0.03$) ve hastaneye yatıştan itibaren bir ay içinde (risk oranı 5.08, %95 güven aralığı 1.64-15.7, $p=0.005$) ölüm riski açısından, yüksek MPO aktivitesinin anlamlı bir risk faktörü olduğunu gösterdi (Tablo 2, Şekil 1a, b).



Şekil 1. Akut koroner sendromlu hastalarda miyeloperoksidaz grupları ile (A) hastanede yatış süreleri boyunca ve (B) hastaneye yatıştan itibaren bir ay içinde olan ölüm yüzdeleri arasındaki ilişkiyi gösteren Kaplan-Meier eğrileri.

Hastanede yatış süresince, tekrarlayan angina riski açısından yüksek MPO aktivitesi gösteren hastalarla düşük MPO aktiviteli hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, %12.9 ve %19.7; $p>0.05$). Benzer şekilde, hastanede yatış süresince aritmi riski açısından da MPO düzeyinin yüksek ve düşük olduğu hastalar arasında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla, %12.9 ve %11; $p>0.05$).

Hastanede yatış süresince infarktüsün tekrarlama riski MPO aktivitesinin yüksek bulunduğu hastalarda daha yüksekti; ancak, bu fark anlamlı değildi (sırasıyla, %4.3 ve %2.9; $p>0.05$).

Başvuru anında MPO aktivitesinin yüksek olmasının hastanede yatış süresince klinik kalp yetersizliği gelişme riski açısından da anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü (sırasıyla, %2.9 ve %8.1; $p>0.05$).

TARTIŞMA

Akut koroner sendromlar zedelenmiş veya yırtılmış plaklar üzerinde gelişen trombüse bağlı ani miyokard iskemisiyle ortaya çıkarlar. İskemi ve sonrasında gelişen miyokard nekrozunun klinik yansıması, koroner arter dolaşımındaki tıkanmanın süre ve yaygınlığına bağlıdır.^[3] Yoğun tıbbi tedaviye karşın, koroner trombüs kardiyak olayların gelişmesine neden olabilir.^[19-21] Kreatin kinaz izoenzimi ve kardiyak troponinler tek başına veya CRP ile birlikte miyokard infarktüsünün tanılma ve prognostik biyolojik belirleyicileri olarak kullanılmaktadır.^[11,22]

Miyokard hücre hasarının sadece trombosit aktivasyonu değil, aynı zamanda lökosit ve özellikle de polimorfonükleer nötrofillerin aktivasyonu ve toplanmasıyla oluştuğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır.^[6,23,24] Akut koroner sendromda, polimorfonükleer nötrofillerin koroner dolaşımda degranülasyona uğradığı gösterilmiştir.^[6] Bu degranülasyon sırasında salınan ana mediyatörlerden biri de MPO'dur. Miyeloperoksidaz genel olarak mikrobisit aktiviteye sahip bir hemoprotein olarak bilinmesine karşın, aynı zamanda güçlü pro-aterojenik özellikler de gösterir. Örneğin, LDL kolesterolü okside edebilir ve böylelikle, makrofajlar tarafından kolesterol alımı provoke edilir; bu da köpük hücre oluşumunu artırır.^[25] Ayrıca, MPO'nun metalloproteinazları aktive ettiği, plak stabilizasyonunu bozduğu ve aterosklerotik plağın yırtılmasına neden olduğu gösterilmiştir.^[26] Anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan kişilerde ve yırtılmaya eğilimli hassas plakların içinde MPO aktivitesi nin arttığı bilinmektedir.^[9,10]

Bir çalışmada, okside LDL kolesterolün inflamatuar sürecin patogeneğinde anahtar rol oynadığı

gösterilmiştir.^[27] Başka bir çalışmada, AMİ'li, kararsız anginalı, kararlı anginalı hastalarda ve kontrol grubunda plazma okside LDL kolesterol düzeylerine bakılmış ve AMİ'li hastalarda bu düzeyler diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^[28] Öte yandan, anılan bu hasta grupları arasında serum HDL ve LDL kolesterol düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Bu bulgular, artmış plazma okside LDL kolesterol düzeyleri ile akut koroner sendromun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir.^[28] Bu süreçte, MPO enzimi okside LDL kolesterol üretimini artırarak aterogenezi tetiklemekte ve plak stabilitesini bozmaktadır. Plak stabilitesinin bozulması akut koroner sendromların oluşumunu hızlandırmaktadır. Çalışmamızda, AMİ'li hastalarda MPO aktivitesi kararsız anginalı hastalardan, anlamlı derecede olmasa da, daha yüksek bulunmuştur.

Normal endotel, nitrik oksid, prostasiklin gibi vazodilatörlerle, endotelin, anjiyotensin II gibi vazokonstriksiyon yapan vazoaaktif molekülleri sentez eder.^[29,30] Aterosklerozda ve ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında, vazodilatör yanıtlardaki azalmanın, sağlıklı endotel tarafından üretilen ve temel vazodilatör sinyal moleküllerinden biri olan nitrik oksid üretiminin azalması ve inaktivasyonunun artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksidin inflamatuar hücrelerde, endotelial yapışmayı azaltıcı etkisi, antitrombosit ve damar düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkiler gibi biyolojik etkileri de vardır.^[31,32] Miyeloperoksidaz, katalizör olarak endotelden üretilen nitrik oksidi kullanmaktadır.^[33,34] Bu nedenle, MPO aktivitesinin artması nitrik oksid inaktivasyonunun artmasına; bu da nitrik oksidin vazodilatör ve anti-inflamatuar etkilerinin azalmasına neden olarak plak stabilitesini bozmaktadır. Oluşan hassas plaklar ise akut koroner sendrom gelişme riskini artırmaktadır.

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda serum total kolesterol düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve kardiyak olay arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.^[35,36] Çalışmamızda hiperkolesterolemili hasta sayısı MPO aktivitesi yüksek olan grupta daha fazlaydı.

Göğüs ağrısıyla gelen çoğu hastada CK izoenzimi ve kardiyak troponinler normal düzeyde olmakta; ancak, bu hastaların takibinde miyokard infarktüsü gelişebilmekte veya ölüm görülebilmektedir. Bu nedenle, plak hassasiyetini gösterebilecek ek biyokimyasal ölçümlere ihtiyaç vardır. Bunlardan biri aktif lökositlerden salınan MPO enzimidir. Yapılan bir çalışmada, göğüs ağrısıyla acil servise başvuran ve gelişte troponin değeri negatif olan hastalarda, yüksek MPO aktivitesi

ile 30 günlük ve altı aylık dönemde majör kardiyak olay ve miyokard infarktüsü gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^[14] Anılan çalışmada, miyokard nekrozunun kanıtlarından bağımsız olarak, MPO aktivitesinin ileride gelişebilecek majör kardiyak olayların belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır.^[14]

Kararsız angina pectoris, AMİ ve ani ölümleri kapsayan akut koroner sendromlu hastalarda inflamasyonun işareti olan CRP ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve yüksek CRP düzeylerinin kötü prognoz işareti olduğu gösterilmiştir.^[11,12] Ancak serum MPO aktivitesinin akut koroner sendromlu hastalarda ileride gelişebilecek kardiyak olayların belirleyicisi olup olmadığı hakkında az sayıda çalışma vardır. Brennan ve ark.nın^[14] çalışmasında, göğüs ağrısıyla acil servise başvuran ardışık 604 hastanın başlangıç plazma MPO aktivitesinin ileride gelişebilecek majör kardiyak olayların (AMİ, revaskülarizasyon ihtiyacı ve ölüm) belirleyicisi olup olmadığı araştırılmış ve hastalar majör kardiyak olaylar açısından 30 gün ve altı ay boyunca takip edilmiştir. Anılan çalışmada, göğüs ağrısıyla gelen hastalarda başlangıçta bir kez bakılan plazma MPO aktivitesinin 30 günlük ve altı aylık dönemde majör kardiyak olay ve miyokard infarktüsü riskinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise, akut koroner sendrom tanısı konan hastalar hastanede yatış boyunca ve yatıştan itibaren 30 gün süreyle takip edilmiş; ölüm ve AMİ'ye ek olarak, tekrarlayan angina, aritmi ve klinik kalp yetersizliği gibi kardiyak komplikasyonlar da değerlendirilmiştir. Çalışmamızda da, hastanede yatış süresince ve yatıştan itibaren 30 günlük takipte yüksek MPO aktivitesinin ölüm için bağımsız bir belirleyici olduğu bulundu. Hastanede yatış süresince tekrar infarktüs geçirme riski MPO değeri yüksek olan grupta daha fazla olmasına rağmen, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmadı.

Baldus ve ark.^[13] CAPTURE çalışmasının (C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) bir alt analizinde kararsız anginası olan 547 hastanın altı aylık takibi sonucunda yüksek MPO aktivitesinin ölüm ve miyokard infarktüsü geçirme açısından bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu bildirmişlerdir.^[13] Bu çalışmanın sonuçları da bulgularımızı destekler niteliktedir.

Son yıllarda yayınlanan makalelerde, akut koroner sendromlu hastalarda iskeminin saptanması ve kardiyovasküler olay riskinin belirlenmesinde yeni biyolojik belirteçlerden bahsedilmektedir.^[15,16] İnflamatuar sitokinler, hücrel adezyon molekülleri, plak stabilitesinin bozulduğu durumlarda ve plak yırtılması ile salınan belirteçler ve iskemi belirteçleri gibi göstergeler, riskli hastaların önceden belirlenmesinde ve erken revaskülarizasyonun yapılmasında önem kazanmaktadır. Plak stabilitesinin bozulmasıyla salınan belirteçlerden biri MPO'dur. Miyeloperoksidaz iskemi bulguları oluşmadan salınmakta; bu nedenle, akut koroner sendromlu hastalarda erken dönemde risk belirlenmesinde önem kazanmaktadır.

Akut miyokard infarktüsünde, ilk 12-24 saat içinde görülen süresiz ventrikül taşikardileri, hızlanmış idiyoventriküler ritim dışındaki ventrikül fibrilasyonu, sürekli ventrikül taşikardileri, yüksek dereceli atriyoventriküler blok ve hemodinamik bozukluğa yol açan her türlü aritmi ve ileti bozuklukları yüksek risk göstergeleri olarak bilinmektedir. Çalışmamızda aritmi gelişme riski de araştırıldı ve MPO aktivitesi yüksek olan grupta hastanede yatış süresince daha yüksek oranda (sırasıyla, %12.9 ve %11) aritmi gelişmesine rağmen, MPO aktivitesinin aritmi gelişmesine etkisi anlamlı bulunmadı.

Akut koroner sendromlu hastalarda iskeminin devam edip etmediği ve iskeminin şiddeti farklı risk göstergeleriyle saptanabilir. Göğüs ağrısı devam eden, hastaneye ilk başvuruda istirahat EKG'sinde ST-T değişiklikleri olan hastalarda risk daha yüksektir. Elektrokardiyografide, en az üç derivasyonda 2 mm'den daha fazla ST çökmesi olan hastalarda Q dalgasız miyokard infarktüsü gelişme riski 3-4 kat artmaktadır. TIMI-III çalışmasında (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) 0.5 mm'den fazla ST değişikliği olan hastalarda, sadece T değişikliği olan veya EKG değişikliği olmayanlara göre miyokard infarktüsü ve ölüm riskinde iki kat artış bildirilmiştir.^[37] Elektrokardiyografi değişiklikleri enzim değişiklikleriyle birlikte değerlendirildiğinde, her ikisinin de prognoz belirleyici değerleri daha da artmaktadır. İstirahat radyonüklid perfüzyon sintigrafisi de iskemi varlığı ve derecesini objektif olarak göstererek prognozu belirlemede yardımcıdır. Kararsız anginalı hastalarda tekrarlayan angina olması iskeminin devam ettiğini göstermektedir. Ancak, kararsız angina tanısı konan hastaların %10-20'sinde koroner anjiyografi normal bulunmaktadır. Göğüs ağrısının iskemi göstermedeki duyarlılığı ve özgüllüğü, göğüs ağrısı öyküsünü veren kişinin sosyokültürel düzeyine göre değişmektedir. Göğüs ağrısı subjektif bir gösterge olduğu için, EKG ve kalp nekrozu belirteçleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Çalışmamızda takip edilen kardiyak olaylardan biri de tekrarlayan angina idi. Tekrarlayan angina gelişme riski açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı.

Akut miyokard infarktüsü sonrası pompa yetersizliği infarktüsün ilk saatlerinde ortaya çıkabileceği gibi, günler sonra veya miyokardın yeniden şekillenmesine bağlı olarak yıllar sonra da görülebilmektedir. Tıkanan arterin beslediği miyokard alanı büyük ise, çoğunlukla ilk saatlerde hastalarda pompa yetersizliği belirtileri görülmeye başlar. Bununla birlikte, önceden tekrarlayan iskemi veya geçirilmiş infarktüsler nedeniyle miyokard önemli ölçüde hasara uğramışsa, küçük bir infarktüs de kalp yetersizliğine yol açabilmektedir. Pompa yetersizliğinin en ağır şekli, doku perfüzyonunun ileri derecede bozulduğu kardiyojenik şoktur. Kalp yetersizliğinin şiddeti arttıkça ölüm oranları da artmaktadır. Miyokard infarktüsü sonrası kalp yetersizliği bulgusu olmayan hastalarda ölüm oranı %5'lerde iken, kalp yetersizliğinin en ağır şekli olan kardiyojenik şokta ölüm oranı %70'lere çıkmaktadır. Miyeloperoksidaz ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi^[13,14] çalışmamızın bulguları da artmış MPO aktivitesinin ölümün bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızdaki iki grup arasında, MPO aktivitesi ile klinik kalp yetersizliği gelişimi arasında anlamlı ilişki ortaya koyan bir fark saptanmadı. Klinik kalp yetersizliği 16 hastada (%6.6) gelişti. Bunların 14'ü AMİ'li (AMİ'li hastaların %9.2'si), sadece ikisi kararsız anginalı (kararsız anginalı hastaların %2.2'si) hastalardı.

Yapılan bir çalışmada plazma MPO aktivitesinin en yüksek düzeye semptomların başlamasından 4-9.6 saat sonra ulaştığı gösterilmiştir.^[14] Çalışmamızda kalp yetersizliği gelişen hastalarda ortalama göğüs ağrısı süresi 4.7 ± 1 saat iken, kalp yetersizliği gelişmeyen miyokard infarktüslü hastalarda bu süre ortalama 11.3 ± 17 saattir. Buradan hareketle, kalp yetersizliği gelişen hastaların önemli bir kısmından serum örnekleri, serumdaki MPO aktivitesi en yüksek düzeye çıkmadan alınmıştır. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda MPO düzeyinin düşük çıkmasını bu zaman farkı etkilemiş olabilir. Bu sonuca, çalışmamızdaki kalp yetersizliği olgularının sayıca azlığı da katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, akut koroner sendromlu hastalarda başlangıçta bir kez bakılan serum MPO düzeyinin hastane içi ve ilk bir aylık takipteki ölüm riskinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Serum MPO aktivitesinin diğer kardiyak olayların (miyokard infarktüsü, aritmi, angina, kalp yetersizliği) belirleyicisi olup olmadığının saptanması için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82(3 Suppl):II38-46.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
3. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90: 2126-46.
4. de Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Angoli L, et al. Expression of neutrophil and monocyte CD11B/CD18 adhesion molecules at different sites of the coronary tree in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996;78:564-8.
5. Dinerman JL, Mehta JL, Saldeen TG, Emerson S, Wallin R, Davda R, et al. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1559-63.
6. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
7. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
8. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2894-900.
9. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286:2136-42.
10. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158: 879-91.
11. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
12. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
13. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
14. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V,

- Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-604.
15. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:810-24.
 16. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. Acute coronary syndrome and inflammation. Biomarkers for diagnostics and risk stratification. *Herz* 2004;29:769-76. [Abstract]
 17. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4.
 18. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984;108:150-8.
 19. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
 20. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
 21. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
 22. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
 23. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
 24. Biasucci LM, Liuzzo G, Caligiuri G, van de Greef W, Quaranta G, Monaco C, et al. Episodic activation of the coagulation system in unstable angina does not elicit an acute phase reaction. *Am J Cardiol* 1996;77:85-7.
 25. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest* 2000;105:1095-108.
 26. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem* 2001;276:41279-87.
 27. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-92.
 28. Ueda M, Ehara S, Kobayashi Y, Naruka T, Shirai N, Hai E, et al. Plaque instability in human coronary atherosclerotic lesions: roles of oxidized LDL and neutrophils. *International Congress Series* 2004;1262:75-8.
 29. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
 30. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
 31. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86(6 Suppl III):12-19.
 32. Harrison DG. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production: a potential target for risk factor management. *Cardiol Clin* 1996;14:1-15.
 33. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002;296:2391-4.
 34. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem* 2000;275:37524-32.
 35. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
 36. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:69C-77C.
 37. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-40.