

ORJİNAL YAZI

Trombolitik Tedavi Uygulanarak Reperfüzyon Sağlanan Akut Miyokard İnfarktüsü Olgularında Periferik Monositoz ile Miyokard Hasarının İlişkisi

İbrahim BARAN, Aysel AYDIN KADERLİ, Bülent ÖZDEMİR,
Ertuğrul MEHMETOĞLU, Sümeyye GÜLLÜLÜ, Ali AYDINLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü sonrası infarktüs alanının iyileşmesinde monosit ve makrofajların rolü olduğu bilinmektedir. Ortaya çıkan iyileşme ile miyokardın yerine bağ dokusu geçerek sol ventrikül fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Çalışmamız, akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası sol ventrikül fonksiyonları ile periferik kandaki monositoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere planlandı.

Çalışmaya akut Mİ tanısıyla yatırılıp, trombolitik tedavi uygulanan ve reperfüzyon sağlanan 30 olgu alındı. Olgulara başvuruda, 2-4'üncü günlerde hemogram, 3-5. günler arasında ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastaların bazal ve 4. günde periferik kanda bulunan monosit, nötrofil yüzdeleri, lökosit sayıları ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırıldı. Ejeksiyon fraksiyonu, olguların 17'sinde %45'in altında (grup I), 13'ünde % 45'ten yüksek (grup II) bulundu. Grup I'de 4. gündeki monosit yüzdesinde bazale göre anlamlı miktarda artış (grup I'de %5.2±4.4-%10.8±3.0, p<0.001) izlenirken, grup II'de anlamlı farklılık gözlenmedi (Grup II %7.3±3.1-7.7±2.5, p<0.001).

Sonuç olarak akut Mİ sonrası periferik kandaki monosit oranı artışının, sol ventrikül hasarının göstergesi olabileceği görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü. Monositoz. Remodeling.

The Association of Peripheral Monocytosis with Myocardial Injury in Patients Reperfused Acute Myocardial Infarction Treated by Thrombolysis

ABSTRACT

Monocytes and macrophages are known to play a role in recovery of infarct zone after myocardial infarction. Connective tissue replaces myocardium and in turn causes deterioration of the ventricular functions. This study was planned to investigate the association of left ventricular functions with monocytosis in peripheral blood in myocardial infarction (MI) with acute ST elevation.

In the study were enrolled 30 patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis in success of reperfusion of the artery involved. Hemograms were evaluated at baseline, at 2-4 days. Echocardiography was performed at 3-5 days. Baseline and the fourth day values of the monocyte count, percent of neutrophils, leucocyte count and left ventricular ejection fraction were compared. Ejection fraction was below 45% in 17 cases (Group I), above 45% in 13 cases (Group II). While in group I a significant increase in monocyte percent at 4th day compared to baseline was noticed (in group I %5.2±4.4-%10.8±3.0, p<0.001), there was no significant change in group II (Grup II %7.3±3.1-7.7±2.5, p<0.001).

As a result, it was concluded that the increase in monocyte increase in peripheral blood after acute MI may be an indicator of left ventricular damage.

Key Words: Acute myocardial infarction. Monocytosis. Remodeling.

Geliş Tarihi: 18.04.2005

Kabul Tarihi: 19.12.2005

* Bu çalışma 18. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde (5-8 Ekim 2002, Antalya) poster olarak tebliğ edilmiştir.

Dr İbrahim BARAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
16059, Görükle/BURSA
Tlf: 0 224 4428400-1201
Faks: 0 224 4428187
e-mail: ibaran@uludag.edu.tr

Akut miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası gelişen mortalite ve morbiditeyi belirleyen temel mekanizmalardan biri sol ventrikül "remodeling"dir¹⁻². Miyokardiyal remodeling, infarkt alanının genişlemesiyle ilişkili olarak progresif sol ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonuna neden olan¹⁻⁴, istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili, zamana bağlı ve dinamik bir süreçtir². Akut Mİ'den sonra iyileşme, infarktüs bölgesinde enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile başlar. İlk enflamatuvar yanıt erken dönemde nötrofillerce gösterilmektedir. Daha sonra endotelial

duvar boyunca migrasyon gösteren monositler, adhezyon moleküllerinin yardımıyla infarkt alanına geçerler ve makrofaja dönüşürler. Makrofajlar ve monositler enflamatuvar sitokinleri salgılayarak periferik kanda monosit artışı ve nekroze olmuş miyokarda monosit infiltrasyonu ile birlikte infarkt iyileşmesinde önemli role sahip olan fibroblast proliferasyonunu indüklerler⁵. Takiben ortaya çıkan fibroblast proliferasyonu ve kollajen deposisyonu ile bağ dokusu gelişir. Gelişen bağ dokusu kasılma fonksiyonuna sahip olmadığından, ventrikül geometrisini bozar ve miyokardiyal remodeling gelişimine neden olur²⁻⁶.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, total lökosit sayıları gibi sistemik enflamasyon göstergelerinin akut koroner sendromlarla ilişkili olduğu ve akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen sol ventrikül remodelinginde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir⁷⁻⁸. C-reaktif protein, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa gibi monosit kaynaklı sitokinlerin uyarısıyla karaciğerde sentez edilmektedir¹⁻². Yapılan çalışmalarla akut Mİ'li olgularda kan monosit sayısının arttığı, monosit ve makrofajlardan salgılanan bir sitokin olan interlökin-6 düzeylerinin serum CRP düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır^{1,9}. Ancak akut Mİ sonrası periferik kandaki monositoz ile sol ventrikül remodelingi arasındaki ilişki henüz ortaya konulmamıştır. Bu çalışma trombolitik tedavi uygulanarak reperfüzyon sağlanmış akut ST elevasyonlu Mİ sonrası erken dönemdeki sol ventrikül fonksiyonları ile periferik kandaki monositoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere planlandı.

Materyal ve Metod

Çalışma Grubu: Çalışmaya Aralık 2001-Nisan 2002 tarihleri arasında acil polikliniğine göğüs ağrısı nedeniyle başvurup akut ST elevasyonlu Mİ saptanan, koroner yoğun bakım ünitesinde yatırılarak trombolitik tedavi uygulanan ve klinik reperfüzyon bulguları izlenen 30 olgu alındı. Daha önceden bilinen sol ventrikül disfonksiyonu veya Mİ geçirme hikayesi olan, revaskülarizasyon prosedürü uygulanmış, trombolitik tedavi için kontrendikasyonu bulunan, trombolitik tedavi sonrası reperfüzyon kriterleri saptanmayan, böbrek veya karaciğer yetersizliği, kollajen doku hastalığı veya sistemik enfeksiyonu olanlar ile son monosit sayımı yapılmadan ölen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Reperfüzyon kriterleri; intravenöz streptokinaz uygulaması sonrası 1-2 saatte, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) uygulanması sonrası ilk saatte ağrının ve ST elevasyonunun %50'den fazla azalması, trombolitik tedavi sonrası kreatin kinaz (CK) ve CK-MB düzeylerinin 6-12. saatte tepe noktasına ulaşması ve 24 saatte düşme sürecine girmesi olarak kabul

edildi¹⁰. Yukarıdaki üç kriter de bulunan olgularda trombolitik tedavinin başarılı olduğu, klinik olarak reperfüzyon sağlandığı kabul edildi.

Çalışma Protokolü: Çalışmaya alınan olguların tümünde trombolitik tedaviden hemen önce, total lökosit sayısı, lökosit formülü, plazma CK, CK-MB düzeyleri bakıldı. Olgularda klinik reperfüzyon kriterlerini değerlendirmek için her 6 saatte CK, CK-MB düzeylerine bakıldı. Elektrokardiyogramlar ilk 6 saat saat başı, 24 saat boyunca 6 saat aralarla çekildi. Ağrının şiddeti, ilk iki saat 30 dakikada bir, yatak başında, hastaya sorularak değerlendirildi. Olgular yaş, cinsiyet, daha önceden varolan angina, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, aile anamnezi ve obezite gibi koroner risk faktörleri açısından sorgulandı.

Lökosit sayımı ve formülasyonu otomatik hematoloji analizörü (Abboth cell-dyn 3700) ile başvuru anında ve 2-4. günlerde olmak üzere toplam üç kez yapıldı. Sol ventrikül fonksiyonları ekokardiyografi ile 3-5. günler arasında olmak üzere bir kez değerlendirildi. Ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, boyutları, duvar hareketleri, kapak yapısı ve akımları değerlendirildi, ejeksiyon fraksiyonu (EF) modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanarak en az üç ölçümün ortalaması alındı. Olguların hiçbirinde ciddi kapak patolojisi saptanmadı. Ekokardiyografi sonucuna göre olgular; EF %45 ve altında olanlar grup I, EF %45'in üzerinde olanlar grup II olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında bazal ve 4. günlerdeki total lökosit sayısı, lökosit formülündeki nötrofil ve monosit oranları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz: Olgulardan elde edilen veriler, ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizde Mann-Whitney Test ve student t-testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 27'si erkek, 3'ü kadın toplam 30 olgu alındı. Onbeşine doku plazminojen aktivatörü, diğer 15'ine streptokinaz olmak üzere, olguların tümüne Mİ'nin ilk 6 saatinde trombolitik tedavi uygulandı ve reperfüzyon kriterleri gözlemlendi. Olguların yaş ortalaması 58.7±11 idi. EF'si %45'in altında olan 17 olgu grup I, %45'ten yüksek olan 13 olgu ise grup II'ye dahil edildi. Grup I ve II arasında yaş, cinsiyet, hastaneye geliş ve trombolitik tedavi uygulama süresi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Miyokard nekrozunun derecesiyle ilişkili olan zirve CK ve CK-MB düzeyleri grup I'de istatistiksel anlamlılık (p<0.05) düzeyinde daha yüksek olarak bulundu (Tablo I).

Trombolitik Tedavi

Tablo I. Hastaların başvuru anındaki özellikleri ve miyokard hasarının biyokimyasal göstergeleri

	Grup I (EF<%45)	Grup II (EF>%45)	p
Yaş	60,1±10,8	54,3±9,9	AD
Cinsiyet	15E/2K	11E/1K	AD
Başvuru saati	3.3±1.7	2.7±1.5	AD
CK	2246.9±653.7	1627.2±891.2	<0.05
CK-MB	250.7±51.4	167.3±31.8	<0.05

E: Erkek, K: Kadın, AD: Anlamli değil, CK: Kreatin kinaz

Her iki gruptaki olguların başvuru anında ve 4. günde hemoglobin değerlerinde farklılık olmadığı görüldü. Total lökosit sayısının başlangıçta her iki grupta benzer miktarda yüksek olduğu, 4. günde ise normal düzeylere gerilediği saptandı. Erken enflamatuvar cevaptan sorumlu olan nötrofillerin başvuru sırasında her iki grupta da yüksek olduğu, 4. günde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (Başlangıçta grup I: %71.8±12.4, grup II: 65.6±13.5, 4. günde grup I: 56.2±11.1, grup II: 59.8±8.5, p<0.001) (Tablo II). Lökosit formülasyonu ile değerlendirilen bir başka parametre olan monosit yüzdesi başvuru anında grup I'de %5.2±4.4 iken, 4. günde %10.8±3.0 olarak ölçüldü, bazal değerlere göre 4. gündeki monosit oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p<0.001) yüksek bulundu. Grup II'de başvuru anındaki hemogramda monosit oranı %7.3±3.1 olarak ölçüldü, 4. günde oran 7.7±2.5'e yükseldi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo II).

Tablo II. Başlangıç ve 4. gündeki hemogram parametreleri

	Başlangıç	4. gün	p
Hemoglobin			
Grup I (EF<%45)	14.9±1.4	13.9±1.1	AD
Grup II (EF>%45)	14.1±1.5	13.2±2.0	AD
Total Lökosit			
Grup I (EF<%45)	12622.2±1262.6	8237.7±731.9	<0.05
Grup II (EF>%45)	11052.9±913.9	7838.2±578.9	<0.05
Nötrofil (%)			
Grup I (EF<%45)	71.8±12.4	56.2±11.1	<0.05
Grup II (EF>%45)	65.6±13.5	59.8±8.5	<0.05
Monosit (%)			
Grup I (EF<%45)	5.2±1.8	10.8±2.3	<0.05
Grup II (EF>%45)	7.2±2.2	7.7±1.9	AD

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, AD: Anlamli değil

Tartışma

Çalışmamız sonucunda, reperfüze akut Mİ sonrası 3-5. günlerde yapılan ekokardiyografi ile EF'si %45 ve daha az ölçülen olgularda kan monosit oranında bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış

olduğu görüldü. EF'nin %45'ten fazla olduğu olgularda monositoz yanıtı belirgin değildi. Bu durum reperfüze akut Mİ sonrası infarktüs iyileşmesi ve sol ventrikül remodelinginde monositlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Görüşümüzü, kardiyak hasarın göstergeleri olan CK, CK-MB düzeylerinin grup I'de daha fazla artması da desteklemektedir.

Günümüzde enflamasyon ile ateroskleroz ve akut koroner sendromlar arasındaki ilişki bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar akut Mİ sonrası kan lökosit düzeyindeki artışın istenmeyen olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir⁷⁻¹¹. Bu olaylar arasında epikardiyal kan akımında azalma, miyokard perfüzyonu ile birlikte konjestif kalp yetersizliği ve ölüm sayılabilir. Erken enflamatuvar cevapta rol alan başlıca hücreler nötrofillerdir. Kyne ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile nötrofil yüzdesindeki artışın kalp yetersizliği için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı lökosit sayısı ve formülasyonu için seri ölçümler yapılmamasıdır¹². Bilindiği gibi enflamasyonun erken döneminde nötrofiller, miyokard dokusunda fagositoz yaptıktan sonra debriz haline gelirler, dolayısıyla devam eden infarkt iyileşmesi sürecinde rol almadıkları düşünülür. Bizim çalışmamızın sonucunda da başlangıçta tüm olgularda nötrofil sayısının yüksek olduğu, 4. günde ise oranın her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. Oranlardaki değişiklik EF ile ilişkili bulunmadı.

Monositler ve makrofajlar hem Mİ gelişiminde, hem de infarktüs alanının iyileşmesi ve buna bağlı remodelingde rol alan diğer enflamatuvar hücrelerdir. Freeburn ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda periferik kandaki monosit sayısı ve monositle ilişkili sitokinler ile akut Mİ gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir¹³. Akut Mİ gelişimiyle monositler önce dolaşıma, ardından infarkt alanına geçerek makrofajlara dönüşürler. Mİ sonrası 2-4 günler arasında doku onarımında major rol oynarlar¹⁴. Makrofajlar bir yandan nekrotik dokuyu fagosite ederken, diğer yandan onarımda önemli role sahip olan sitokinlerin üretimini kolaylaştırır. Salınan sitokinler ise monosit düzeyini arttırıcı yönde etki gösterirler. Maekawa ve arkadaşları akut reperfüze Mİ'li olgularda periferik monosit sayısı ile ventrikülografi ile belirlenen sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu, sol ventrikül anevrizması ve ölüm arasında ilişki olduğunu göstermiş, akut Mİ sonrası periferik monositlerin kötü prognozla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir¹⁵. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu görüşü desteklemektedir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi reperfüzyonun anjiyografik olarak gösterilmemesidir. Diğer kısıtlılık ise monosit ve makrofajlarla ilişkili (özellikle IL-6, M-CSF, MCP-1 gibi) sitokinler ve bu sitokinlerce karaciğerde sentezlenmesi indüklenen, koroner arter hastalığı, akut koroner sendromların teşhis ve takibi

binde kullanılan C-reaktif protein düzeylerinin ölçülmemesi sayılabilir.

Sonuç olarak ST elevasyonlu reperfüze akut Mİ'li olgularda rutin olarak yapılan bir tetkik olan hemogramın bir parçası olan lökosit formülünde bulunan monosit oranı, sol ventrikül disfonksiyonu ve "remodeling"ini işaret edebilir. Dolayısıyla yoğun tedavi ve takip ve erken müdahale için yol gösterici olabilir. Ancak bu görüşün yapılacak daha geniş olgu sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1990;81: 1161-72.
2. Jugdutt BI. Prevention of ventricular remodeling post-myocardial infarction: Timing and duration of therapy. *Can J Cardiol* 1993; 9: 103-14.
3. White HD, Norris RM, Brown MA, Left ventricular end-diastolic volume as the major determinant of the survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76:44-51.
4. Zardini P, Marina P, Golia G, Anselmi M, Castelli M. Ventricular remodeling and infarct expansion. *Am J Cardiol* 1993; 72: 98G-106G.
5. Schuster EH, Bulkly BH. Expansion of transmural myocardial infarction: A pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979; 60:1532-38.
6. Jugdutt BI, Amy RW. Healing after myocardial infarction in the dog: changes in infarct hydroxyprolin and topography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 91-102.
7. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-84.
8. Baron HV, Cannon CP, Murphy SA, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: A thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000; 102: 2329-34.
9. Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, et al. Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Moll Cell Cardiol* 1992; 24: 579-84.
10. Enar R: Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda reperfüzyonun klinik değerlendirmesi. R. Enar. Trombolitik Tedavi. 1. baskı İstanbul: Tatlıdil Matbaa; 1998. 133-46.
11. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ: White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularisation. *Heart* 2003;89:389-92
12. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY: Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139:94-100.
13. Freeburn JC, Wallace JM, Strain JJ, et al. Monocyte tissue factor-like activity in post-myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;102: 605-8.
14. Meisel SR, Puzner H, Shechter M, Zeidan Z, David D: Peripheral monocytosis following acute myocardial infarction: incidence and its possible role as a bedside marker of the extent of cardiac injury. *Cardiology* 1998; 90:52-7.
15. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al: Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: A possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:241- 6.