

Akut miyokard infarktüsünden sonra oluşan nörohormonal değişiklikler

Dr. Nadir Kaya

Ondokuz Mayıs Üni.Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) nöroendokrin sistemde önemli değişiklikler olmaktadır. Bunlar sempatik sinir sisteminin, renin-angiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu ve antidiüretik hormon (ADH) ile atriyal natriüretik peptidin (ANP) salınımının artmasıdır⁽¹⁾.

AMİ'de oluşan dolaşım bozuklukları değişen nöroendokrin yanıt ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle son yıllarda AMİ tedavisinde artmış nöroendokrin yanıtın düzeltilmesinin önem kazandığı görülmektedir.

Bu derlemede AMİ'de oluşan nöroendokrin aktivasyon, sonuçları ve tedavisindeki yeni yaklaşımların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Sempatik sinir sistemi: AMİ'den sonra sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ilk kez 1952' Forssman ve ark⁽²⁾. tarafından gösterilmiş; takiben artmış plazma ve üriner katekolaminlerle ilgili raporlar çıkmaya başlamıştır.

AMİ'de ağrı ve stress sonucu sempatik sinir sistemi aktive olur, adrenal medulla ve post ganglionik sempatik sinirlerden epinefrin ve norepinefrin salınımı artar⁽³⁾. Aynı zamanda miyokardiyal iskemide ve nekroz da norepinefrin boşalmasına yol açar⁽⁴⁾.

Plazma epinefrin ve norepinefrin düzeyleri infarktüstten sonra 2 saat içinde yükselir. 12 saat içinde en yüksek düzeye ulaşır⁽⁵⁾.

Renin-angiotensin sistemi: AMİ'de RAS'ide aktive olmaktadır. AMİ'den sonra yaklaşık üç gün içinde plazma renin ve angiotensin II düzeyleri yükselmekte kalp yetmezliği yoksa 10 güne kadar normale dönmektedir⁽²⁾.

AMİ'de RAS aktivasyonu iki yolla olmaktadır. Bunlar adrenerjik uyarılma veya düşük kardiyak debi ve renal vasokonstriksiyona bağlı renal perfüzyon bozukluğudur^(6,7). Gerçekten plazma norepinefrin düzeyleri ve renin aktivitesi arasındaki ilişki bu açıklamaları desteklemektedir⁽⁸⁾. Ancak son çalışmalar renin salınımını kontrol eden renal baro reseptörlerin sempatik uyarı olmaksızın da RAS'ni aktive ettiğini göstermiştir⁽⁹⁾.

Kalpde RAS'ın bulunduğu son yıllarda gösterilmiştir. kalbin RAS'nin hedef organı olduğu ve sistemi regüle ettiği kabul edilmektedir. ^(10,11). Ertl⁽¹²⁾ köpeklerde 30 saniye süre ile koroner arterin bağlanması renin aktivitesinde ve angiotensin II düzeylerinde artmaya yol açtığını göstermiştir.

Arginin vazopressin: AMİ'de arginin vazopressin düzeyleri erken dönemde artmakta, 48 saat içerisinde ise hızla düşmektedir. bu nedenle AMİ'den sonra ilk 24 saatte belirgin antidiürezis olmaktadır. Ortalama 764 ml kadar sıvı artışı saptanmıştır⁽²⁾. Vazopressin düzeylerindeki artışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sol kalp yetmezliğinde artabileceği gösterilmiştir. Yine bazı hastalarda morfin alınmasının vazopressin salınımını artırdığı kabul edilmektedir ^(1,8,13).

Atriyal natriüretik peptit: AMİ'de sol atriyal basıncındaki artışın ANP düzeylerindeki yükselme ile beraber olduğu bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Akut dönemden sonra ise artmış sol ventrikül doluş basıncı normale dönmekte, ANP düzeyleri azalmaktadır.

Troid hormonları: AMİ'de plazma triiyodo tironin ⁽¹³⁾ düzeyleri azalmaktadır. Bu düşme genellikle şok varlığında olmakta, hızlanmış metabolik süreci göstermektedir⁽¹⁵⁾.

İnsülin: Plazma insülin düzeyleri AMİ'den sonra birkaç saat içinde azalmaktadır. Adrenerjik uyarılma ile insülin sekresyonu suprese olmakta aynı zamanda kortizol, büyüme hormonu ve serbest yağ asitleri artmakta, böylece periferik insülin rezistansı oluşmaktadır. Bu nedenle diyabetik olmayan hastalarda bile geçici hiperglisemi gözlenmektedir^(2,15).

Kortizol: AMİ'de stress nedeniyle sempatik sistem aktivasyonu olmakta, kortizol düzeyleri artmaktadır⁽²⁾.

NÖROHORMONAL UYARI ETKİLERİ:

AMİ'de nöroendokrin sistemin aktivitesindeki artışın klinik önemi büyüktür. sempatik sinir sistemi ve RAS'ın uyarılmasının vasküler ve kardiyak olumsuz etkileri deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir.

Gavros ve ark.⁽¹⁶⁾ tavşanlarda aşırı miktardaki ekstrasellüler norepinefrin ve angiotensin II'nin toksik etkilerini araştırmış, norepinefrin ve angiotensin infüzyonu ile multifokal miyokardiyal nekroz oluştuğunu göstermişlerdir.

Prakash ve ark.⁽¹⁷⁾ AMİ sonrası üriner katekolamin düzeyleri ile şok, ani ölüm, sol kalp yetmezliği ve aritmiler arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Komplikasyon oluşan AMİ'lü olgularda üriner katekolamin düzeyleri komplikasyonsuz olan olgulara göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Vaney ve ark.⁽⁶⁾ AMİ sonrası plazma katekolamin düzeylerinde ve renin aktivitesindeki artış ile infarktüs alanı arasında pozitif ilişkiyi göstermişlerdir.

Sempatik sinir sistemi ve RAS'ın uyarılmasının etkileri tablo 1 ve 2'de görülmektedir. katekolaminlerin ve angiotensin II'nin yapmış olduğu vazokonstriksiyon art yükü artırır. Aynı zamanda oluşan venokonstriksiyon da kanın venöz rezervuarlardan kalbe dönüşünü artırır. Sonuçta miyokardiyal kontraksiyon artar. Bu iki neden miyokardiyal oksijen tüketimini artırır. Angiotensin II etkisi ile oluşan koroner vazokonstriksiyon sonucu koroner arterlerde kolletral kan akımı azalır. Böylece infarkt bölgesi genişler, tekrarlayan iskemi ve infarktüsler, kalp yetmezliği ve aritmiler oluşur^(1,2).

Angiotensin ve norepinefrinin diğer bir etkisinde erken miyokardiyal protein sentezini artırarak miyokard hipertrofisi oluşturmalarıdır⁽¹⁾.

RAS'nin aktivasyonu plazma aldosteron düzeylerinde artışa yol açar. Sodyum ve su retansiyonu oluşabilecek kalp yetmezliğini olumsuz olarak etkiler. Deneysel olarak köpeklerde koroner tıkanma oluşturulduktan sonra aldosteron verilmesinin iskemik bölgede sodyum potasyum oranlarında değişiklik yaparak vnetriküler aritmileri provoke ettiği gösterilmiştir⁽²⁾.

Arginin vazopressin antidiüretik etkisinin yanında kuvvetli vazokonstriktördür. Eksojen verilmesinin koroner spazm ve iskemiyi oluşturduğu bilinmektedir^(1,2). Vazopressin serbest su reabsorpsiyonunu artırır ve sistemik vazokonstriksiyona yol açar⁽¹⁸⁾. Tablo 3'de bu etkiler özetlenmiştir.

ANP ise renal sodyum reabsorpsiyonunu, sempatik sinir sistemi cevabını, RAS ve arginin vasopressin serbestleşmesini inhibe eder(tablo 4).

AMİ'de nörohormonal uyarılma direkt olarak ventriküler taşikardi ve fibrilasyona yol açabilir. Bu olumsuz etkiler tablo 5'de özetlenmiştir.

Görüldüğü gibi AMİ'de nörohormonal aktivasyon önemli hemodinamik bozukluklara yol açmakta mortaliteyi artırmaktadır. bu nedenle oluşan etkilerin giderilmesine yönelik tedaviler önem kazanmaktadır.

TEDAVİ:

AMİ'de artan katekolaminlerin oluşturduğu etkiler beta reseptör antagonistleri ile önlenmektedir. Beta bloker tedavisinin faydalı etkisinin katekolamin bağımlı miyokardiyal harabiyeti önlemesi veya miyokardiyal beta reseptör blokajı ile kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağlanması ile ilgili olduğu düşünülmektedir⁽¹⁹⁻²²⁾.

AMİ'de erken intravenöz beta blokör uygulanmasının mortaliteyi %15 oranında düşürdüğü gösterilmiştir⁽²⁾. Yine beta blokör tedavisi ile yaşam süresinin uzadığı, reinfarktüs oranının azaldığı plasebo kontrollü çalışmalar ile saptanmıştır^(21,22). AMİ sonrası trombolitik tedaviyi takiben hemen ve 6 gün sonra olmak üzere metaprolol verilmiş,

hemen verilen metaprolol ile infarktüs ve iskemi tekrarlarının azaldığı bulunmuştur⁽²⁰⁾.

AMİ tedavisinde RAS blokajı için angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE) de kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda ADE inhibitörü captopril'in miyokardiyal infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir⁽²³⁾. Yine captopril angiotensin II'nin miyokardiyal toksik etkisini ortadan kaldırır, koroner arterlerde kolleteral akımı arttırarak iskemik miyokardiyumu korur. Captopril'in AMİ sonrası oluşan sol ventrikül yetmezliğini de önlediği klinik çalışmalarla gösterilmiştir^(24,25). Pfeffer ve ark.⁽²⁶⁾ AMİ sonrası ADE inhibitörleri verdikleri hastaların egzersiz kapasitelerinde artma gözlemişlerdir.

AMİ'de nörohümorale aktivasyon sonucu oluşan vazokonstriksiyon, infarktüsle ventrikülde istenen ve istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Eğer diastolik fonksiyon bozukluğu sistolik fonksiyon bozukluğundan önemli ise vazokonstriksiyon sol ventrikül fonksiyonunu etkilemeden koroner perfüzyonu artırır. Bu nedenle vazokonstriksiyonun inhibisyonu faydasızdır. Bazı infarktüslerde ise sistolik fonksiyon bozukluğu öndedir. Vazokonstriksiyon sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu artırır. Progresif subendokardiyal iskemiye yol açabilir. Bu nedenle vazodilatör tedavi faydalıdır^(1,27). Vazodilatör tedavi için uygun hasta seçimi gerekmektedir.

Vazokonstriksiyonun ortadan kaldırılması amacı ile AMİ'li hastalarda ilk 24 saat içinde sodyum nitroprussid kısa süreli infüzyon ile verilmiş, plaseboya göre sodyum nitroprussid alanlarda 1 yıllık izlemde mortalitenin anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur⁽²⁸⁾. Yine AMİ'den sonra ilk 10 saat içinde uygulanan intra venöz nitrogliserin tedavisinin mortaliteyi düşürdüğü rapor edilmiştir^(29,30).

Bu bilgilerin ışığında, komplikasyonları azalttığı ve yaşam süresini uzattığı için AMİ'de artmış nörohümorale yanıtı önleyici tedavinin mutlaka ve özenle uygulanması gerekmektedir.

Tablo-1 Sempatik sinir sistemi uyarılmasının fizyolojik etkileri

Miyokard kontraktilitesinde artış
Taşikardi
Atriyal ve ventriküler aritmiler
Koroner vazokonstriksiyon
Vasküler kompliansta azalma
Vasküler rezistansta artma
Miyokardiyal hipertrofi
Bölgesel kan akımı redistribüsyonu

Tablo-2 Renin- Angiotensin Sisteminin Uyarılmasının Fizyolojik etkileri

Norepinefrin salınımının presinaptik uyarılması
Arteriyal kompliansta azalma
Arteriyal rezistansta artma
Renal sodyum tutulumu
Renal potasyum kaybı
Susuzluk
Bölgesel kan akımı redistribüsyonu
Miyokardiyal hipertrofi

Tablo-3 Anti diüretik hormon (vazopressin) salınımının fizyolojik etkileri

Serbest su reabsorbsiyonunun artışı
Koroner vazokonstriksiyon
Sistemik vazokonstriksiyon
Bölgesel kan akımı redistribüsyonu

Tablo -4 Atriyal Natriüretik Peptit Salınımının Fizyolojik Etkileri

Bölgesel vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon
Renin-angiotensin, vazopressin ve sempatik uyarılmanın inhibisyonu
Renal sodyum reabsorbsiyonunun inhibisyonu

Tablo -5 Akut Miyokard İnfarktüsünde Oluşan Nörohümorale Uyarılmanın Zararlı Etkileri.

Ventriküler aritmiler
Taşikardi
İskemik miyokard da perfüzyonun azalışı
Ventriküler doluş basıncının artışı
Aortik direnç artışı
Miyokardiyal oksijen tüketiminin artışı
Su ve sodyum atılımının azalışı

KAYNAKLAR

- Chon JN. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 65:28-31:1990.
- McAlpine HM, Cobbes SM. Neuroendocrine changes in acute myocardial infarction. *Am J Med.* 84 (suppl 3A): 61-66.
- Oliver MF. Metabolic response during impending myocardial infarction. II. Clinical implications. *Circulation* 45:491:1972.
- Levine TB. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 65:32-34:1990.
- Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of acute myocardial infarction: Relation to infarct extent and mortality. *Am Heart J.* 102:24-29:1981.
- Vaney C, Waeber B, Turini G, Margalith D, Brunner HR, Perret C. Renin and the complications of acute myocardial infarction. *Chest.* 86:40-43:1984.
- Ertl G, Meesmann M, Kochsiek K. On the mechanism of renin release during experimental myocardial ischemia. *Eur J Clin Invest.* 15:375-381:1985.
- McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumely A, Gillen G, Dargie HJ. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 60:117-124:1988.
- Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. Dissociation of the responses of the renin-angiotensin system and sympathetic nervous system to a vasodilator stimulus in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 8:973-977: 1986.
- Zanchett A. The renin -angiotensin system. and the heart. *Am J Med.* 84(suppl 13A):1-2:1988.
- Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system and functional aspects. *Am J Med.* 84(suppl 3A):22-27:1988.
- Ertl G. Coronary vasoconstriction in experimental myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 9(suppl 12):9-17:1987.
- Schaller MD, Nussberger J, Feihl F, Waeber B, Brunner HR, Perret C et al. Clinical and hemodynamic correlates of elevated plasma arginine vasopressin after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 60:1178-1181:1987.
- Tomoda H. Atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 62:1122-1123:1988.
- Ceremuzynski L. Hormonal and metabolic reactions evoked by acute myocardial infarction. *Circ Res* 48:767-776:1981.
- Gavros H, Kremer D, Brown JJ, Gray B, Lever AF, McAdam RF et al. Angiotensin and norepinephrin induced myocardial lesions. Experimental and clinical studies in rabbits and man *Am Heart j.* 89:321-332:1990.
- Prakash R, Parmley WW, Horvat M, Swan HJC. Serum cortisol plasma free fatty acids and urinary catecholamines as indicators of complications in acute myocardial infarction. *Circulation.* 45:736-745:1972.
- Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AN, Goldenberg IF, Cohn JN. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *JACC* 8:779-783:1986.
- Beta-Blocker Heart Attack Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA.* 247:1707-1714:1981.
- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G et al. Effect of mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2:823-827:1981.
- First International Study of Infarct Survival Collaborative Group: Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-1. *Lancet.* 11:57-66:1986.

22. Miami Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAM): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J.* 6:199-226:1985.
23. Ertl G, Kloner R, Alexander RW, Brownwald E: Limitation of experimental infarct size by an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Circulation.* 65:40-48:1982.
24. Levine TB, Olivari MT, Simon AB, Cohn JN. Angiotensin converting inhibition in congestive heart failure: A comparison of captopril and enapril. *Am J Med.* 81:36-39:1986.
25. Giles TD, Katz R, Sullivan JM. Short and long activating angiotensin converting enzyme inhibitors: A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *JACC.* 13:1240-1250:1989.
26. Pfeffer MA, Gervasio A, Lamas MD, Vaughan DE, Porisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 319:80-86:1988.
27. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani F et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 314:1147-1152:1986.
28. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R et al. Effect of short term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure. *N Engl J Med.* 306:1129-1135:1982.
29. Flaherty JT, Reid PR, Keily KT, Taylor DR, Weisfalt ML, Pitt B. Intravenous nitroglycerine in acute myocardial infarction. *Circulation.* 51:132:1975.
30. Bonen GW, Branconi JM, Goldstein RA, Cain ME, Broderick SM, Geltman EM, Jaffe AS, Amlos HD, RÜberts R. A randomized prospective study of the effects of intravenous nitroglycerin in patients during myocardial infarction. *Circulation.* 53(60):11-70:1979.

