



ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART ENFARKTÜSÜ İLE BAŞVURAN HASTALARDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYİNİN KISA VE UZUN DÖNEM PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

The Relationship Between Asymmetric Dimethylarginine Level and Short- and Long-Term Prognosis in Patients Presented with ST Segment Elevated Myocardial Infarction

Ayça TÜRER CABBAR¹ , Mehmet EREN² 

¹ Yeditepe Üniversitesi, Kardiyoloji Departmanı, İstanbul, TÜRKİYE.

² Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE.

Bu çalışma Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik komitesinin onayı ile gerçekleştirilmiştir (Karar numarası: 23.07.2010-01).

Öz

Amaç: ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) bir akut koroner sendrom türü olarak kabul edilir. Bununla birlikte, STYME hastalarının ölüm oranı yüksektir. Asimetrik dimetilarginin (ADMA), insanlarda nitrik oksit biyosentezinin ana inhibitörüdür. Araştırmalar, artmış plazma ADMA seviyelerinin endotel disfonksiyonu ve artmış ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada saptanan ADMA düzeyinin STYME hastalarında prognoz ile ilişkisi gösterilmeye çalışılacaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya primer perkütan koroner girişim (PKG) yapılan STYME tanısı konmuş 45 (40 erkek, 5 kadın) hasta dahil edildi. Demografik veriler, kan testleri, hastaların tıbbi öyküleri, yapılan girişim ile ilgili veriler, hastane içi ve hastane dışı takip kaydedildi. Giriş kateterinin uygulamasından hemen sonra 10 cc kan örneği alındı. ADMA seviyeleri ELISA kiti ile incelendi. Anlamlılık derecesi %95 olarak belirlendi.

Bulgular: Takip süresi 42,837±14,343 aydı. Ortalama yaş 52,4±7,8 olarak bulundu. ADMA düzeyleri ile kalp hızı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi (p=0,025). Demografik verilerle diğer ilişkiler, STYME için risk faktörleri, majör advers kardiyovasküler olay, kalp yetmezliği, hedef damar revaskülarizasyonu, reenfarktüs, devam eden miyokart iskemisi gibi takipteki olaylar, hastane içi olaylar, müdahale yapılan arter, girişim tipi, pre-TIMI, enjeksiyon fraksiyonu, tirofiban, anterior veya inferior miyokart enfarktüsü için istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). ADMA düzeyleri ile kronik kalp yetmezliği arasında pozitif bir ilişki gözlemlense de, anlamlı değildi.

Sonuç: Kalp yetmezliği ile bir ilişki olmasına rağmen, tek anlamlı ilişki ADMA düzeyleri ile kalp hızı arasında bulundu. Daha kesin sonuçlar elde etmek için daha büyük ölçekte çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ADMA, STYME, 42 ay takip, mortalite ve morbidite.

Abstract

Aim: ST segment elevated myocardial infarction (STEMI) is regarded as a type of acute coronary syndrome. However, the mortality of STEMI patients is substantial. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is the major inhibitor of nitric oxide biosynthesis in humans. Studies have shown that increased ADMA levels are associated with endothelial dysfunction and increased atherosclerosis. It is aimed to show the relationship between ADMA and prognosis of STEMI.

Materials and Methods: The study population was 45 (40 male, 5 female) patients with a diagnosis of STEMI, who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI). Demographic data, blood tests, medical history, data related to interventions, in-hospital and out-hospital follow-up of the patients were recorded. Ten cc of blood samples were collected following sheath application. ADMA levels were studied by ELISA kit.

Results: The follow-up period was 42.837±14.343 months. The mean age was 52.4±7.8. Only significant relation was observed between ADMA levels and heart rate (p=0.025). Other relations with demographic data, risk factors for STEMI, follow-up events such as major adverse cardiovascular events, heart failure, target vessel revascularization, reinfarction, ongoing myocardial ischemia, in-hospital events, intervention artery, type of intervention, Pre-TIMI, ejection fraction, use of tirofiban, anterior or inferior MI were not statistically significant (p>0.05). Although, a positive relation was observed between ADMA levels and chronic heart failure, it was not significant.

Conclusion: Although, there was a relation with heart failure, the only significant relation was found between ADMA levels and heart rate. Further studies with greater number of participants should be performed for drawing strict conclusions.

Keywords: ADMA, STEMI, 42 months follow-up, mortality and morbidity.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Ayça TÜRER CABBAR

Adres: Yeditepe Üniversitesi, Kardiyoloji Departmanı, İçerenköy Mah. Hastane Sok. 4/4/1 34752 Ataşehir / İstanbul / TÜRKİYE.

E-posta: turerayca@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 29.04.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 27.05.2020

GİRİŞ

ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) vakaları literatürde akut koroner sendromun bir alt tipi olarak incelenmekte ve en yaygın patofizyolojik nedeni olarak aterom plak yırtılması ya da erozyonunu takiben gelişen trombüs gösterilmektedir. Klinik bulguların iskeminin genişliği ve şiddetine göre değiştiği bildirilmekle birlikte ¹, kısa veya uzun dönem prognozu yüksek advers olay riski ile karakterizedir ^{2,3}. Perkutan koroner girişimlerde (PKG) gözlenen gelişmelere ^{1,4} rağmen %7 ile %12 hastane içi ve %10 bir yıllık mortalite göstermektedir ^{5,6}.

Güncel literatür aterosklerozun patofizyolojisinin içinde endotel disfonksiyonun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Endojen antiaterosklerotik molekül olarak bilinen nitrik oksit (NO), major endotel kaynaklı vazoaktif bir mediatördür. NO sentezinde L-arjininden NO sentetaz enziminin görev aldığı gösterilmektedir ⁷. NO'nun vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi, antiaterosklerotik özellikleri de rapor edilmektedir ⁸. Antiaterosklerotik etkisinin prostasiklinle birlikte trombosit agregasyonunu, immün sistem hücrelerinin adezyonunu inhibe ederek ve düz kas çoğalmasını önleyerek oluştuğu gösterilmektedir ⁹. Bu nedenle NO eksikliğinde ateroskleroz gelişimi hızlanmaktadır. Çeşitli endojen NO sentetaz inhibitörleri bulunmakla birlikte N^G-dimetil-L-arjinin (ADMA) NO biyosentezinin majör intrinsik inhibitörüdür ¹⁰.

ADMA artışının endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogenezde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir^{8,11}. Çalışmalarda ADMA yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak bildirilmektedir. Koroner arter hastalarının incelendiği AtheroGene çalışmasında yüksek ADMA düzeylerinin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bildirilmiştir¹². Çok merkezli CARDIAC çalışmasında plazma ADMA düzeyinin kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde olmayan bireylere göre %20 yüksek olduğu gözlenmiştir ¹³. Şen ve ark. akut miyokart enfarktüsünde (ME) ADMA değerlerinin artması ile miyokardiyal kan akımının azalması ve bir yıllık mortalitenin artması arasında anlamlı ilişki olduğunu rapor etmiştir ¹⁴. Bununla birlikte ADMA/NO oranının anjina pectoris veya ME riski olan kardiyovasküler hastalarda, hastalığın şiddetinin bir belirteci olduğu da bildirilmiştir ¹⁵. Bu nedenle ADMA düzeylerindeki artış ile NO sentezinin azalması sonucu endotel disfonksiyonunun ve aterogenezin artması ile STYME'nin prognozu da etkilenebileceğinden, bu çalışmada PKG öncesi ADMA düzeylerindeki değişimler ile STYME hastalarının mortalite ve morbiditesinin olası ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Helsinki bildirgesi prensipleri ile uyumlu olarak lokal etik komitenin onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmaya Ekim 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran STYME teşhisi konan ve PKG yapılan hastalar dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; en az 30 dk. süren tipik göğüs ağrısı olması, semptomların başlamasından itibaren 12 saat içinde hastanın başvurmuş olması, EKG'de ardışık 2 derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST yükselmesi olması veya yeni saptanmış tam sol dal bloğu olmasıydı. Takibe katılmayan veya ulaşılamayan hastalar, 18 yaşın altındakiler, hamileler, 3, 4 veya 5 seviye kronik renal hastalığı olanlar ve kanser hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların fizik muayenesi, ailesel ve tıbbi geçmişi de içeren ayrıntılı klinik değerlendirmesi yapıldı. Laboratuvar testleri, 12 derivasyonlu EKG, yatakta düzenli non-invaziv

kardiyak monitörizasyon ve kan oksijen saturasyon takibi yapıldı. Merkezde PKG 24 saat mümkün olduğu için hastalara trombolitik tedavi başlanmadı. Hastaların demografik verileri, vital verileri, kardiyovasküler risk faktörleri, yapılan girişimle ilgili veriler, hastane içi ve hastane dışı takipleri kayıt edildi.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $GFR (ml/dk) = (140 - \text{hastanın yaşı}) \times \text{hastanın kilosunu/serum kreatinin (mg/dl)} \times 72$ formülü ile hesaplandı. Sorgulanan kardiyovasküler risk faktörleri sırası ile Diyabetes Mellitus (DM): Amerikan DM Birliği kriterlerine göre plazma açlık glikozu ≥ 126 mg/dl (veya 2 saat postprandiyal glikoz > 200 mg/dl) ve/veya DM ilacı kullananlar; hipertansiyon: kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya ≥ 90 mmHg ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı; aile hikayesi: babası 55, annesi 65 yaşından önce kardiyovasküler olay geçirmiş kişiler; hiperlipidemi: National Cholesterol Education Program (ATP III) kriterleri esas alınarak LDL kolesterol seviyesine göre, risk faktörü bulunmayanlarda ≥ 160 mg/dl, 65 yaş üstü ve hipertansiyonu olanlarda ≥ 130 mg/dl ve bilinen koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve DM bulunanlar ile 3 ya da daha fazla risk faktörü olanlarda ≥ 100 mg/dl olanlar; sigara ve alkol kullanımı: son bir yıl içinde bu maddeleri kullananlar olarak kabul edildi. Hastaların önceki ME hikayeleri kayıt edildi.

Yapılan girişimle ilgili veriler olarak girişim yapılan koroner arter (sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA) ve/veya sol inter-mammarian arter (LIMA), damara yapılan işlemler (perkütan koroner anjiyoplasti (PTCA), stent uygulaması veya PTCA ile birlikte stent uygulaması), ve PKG öncesi damar içi akım TIMI (thrombolysis in myocardial infarction flow grade) akım derecelendirmesine göre hesaplandı. Bu skorlama sistemine göre 0: *Kaybolmuş distal akım*, kontrast madde geçişi olmaz; I: *Kötü distal akım*, kontrast maddenin bir kısmı arter boyunca ilerler fakat distal segmentte opasite tam oluşmaz; II: *İyi Distal Akım*, kontrast madde distal segmentte opasite oluşturur fakat akım proksimal segmente göre yavaştır ve/veya kontrast madde distal segmentten başka bir damarın aynı segmentine oranla daha yavaş temizlenir; III: *Normal distal akım*, kontrast madde distal segmente istenilen hızda gider ve hızlıca temizlenir, olarak skorlandı. IV tirofiban uygulaması varlığı kayıt edildi. ME gelişen bölge kayıt edildi (anterior ME veya inferior ME).

Hastane içi takipte gelişen kalp yetmezliği (KY) (kardiyak output ve/veya kalp içi basıncın artması nedeniyle tipik semptom ve bulgularının bulunması), reenfarktüs, hedef damarın vaskülarizasyonu (TVR), transfüzyon gerekliliği ve majör advers klinik olay (MACE) kayıt edildi. Hastane dışı takipte ise bu verilere ek olarak ispatlanmış devam eden iskemi (İDEİ), başka bir damara girişim (BBDG), diğer damara koroner arter baypas cerrahisi (DDR-KABG), ve diğer damara PKG yapılması (DDR-PKG) kayıt edildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası MACE gelişimi olarak belirlendi. MACE; ölüm, ME, koroner revaskülarizasyon, serebrovasküler olay (SVO) ve KY nedeniyle hospitalizasyon olarak kabul edildi.

ADMA Ölçümü

Koroner anjiyografi laboratuvarında hastaların kan örnekleri femoral artere giriş kateteri yerleştirildikten hemen sonra alındı. İlk 10 cc kan dışarı alındıktan sonra ADMA düzeyi çalışılması için 10 cc kan daha alındı. Örnekler en çok 10 dk bekledikten sonra 5000 devirde 5 dk santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Kriyotüplere konan serumlar -20°C de saklandı.

ADMA değerleri, ADMA-ELISA (DLD DIAGNOSTIKA GMBH) kiti kullanılarak ölçüldü. Bu kitte ADMA için spesifik poliklonal antikorlar mikroplaklar üzerine kaplanmıştır. ADMA mikroplak formatın katı fazına bağlanmaktadır. Örnek içindeki ADMA ile katı faza bağlanan ADMA, standart seviyede tavşan anti-ADMA antiserum bağlayan bölgesi ile asilasyona ve yarışmaya girmektedir. Sistem dengeye geldiğinde serbest antijen ve serbest antijen-antiserum kompleksi yıkanarak uzaklaştırılmaktadır. Katı faz ADMA'ya bağlanan antikorlar anti-tavşan peroksidaz ile saptanmaktadır. Substrat peroksidaz reaksiyonu ile 450 nm de monitörize edildi. Katı faz ADMA bağlı antikor miktarı ile örnek içerisindeki ADMA konsantrasyonu ters orantılıydı. ADMA değerleri μmol cinsinden sunuldu.

İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS), sayılar (n) ve yüzdesel dağılım (%) olarak sunuldu. Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Standart sapma) kullanıldı. Hipotez testleri olarak Non-Parametrik testlerden Kruskal Wallis H-Testi, Mann Whitney U testi ve Spearman Korelasyon analizleri yapıldı. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında 0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 45 hasta (yaş ortalaması: 52,432 \pm 7,843 (33-71), 5 kadın ve 40 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 42,837 \pm 14,343 ay olarak bulundu. Hastaların ortalama GFR değerleri 119,074 \pm 122,772 mL/min/1,73 m², hastane yatış süresi 7,568 \pm 3,337 gün, sistolik kan basıncı 115,659 \pm 21,913 mmHg, diyastolik kan basıncı 72,756 \pm 14,568 mmHg, kalp hızı 79,341 \pm 16,670 atım/dk, kütle vücut indeksi 27,345 \pm 3,750 kg/m² olarak gözlemlendi. Bu veriler ile ADMA değerlerinin ilişkisi incelendiğinde kalp atım hızının yüksekliği ile ADMA değerlerinin anlamlı şekilde arttığı görüldü (r=-0,350 p=0,025). Diğer verilerde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kardiyovasküler risk faktörleri ile ADMA seviyelerinin ilişkisi tablo 1'de gösterilmektedir. Risk faktörlerinin varlığı ile PKG öncesi ADMA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. PKG sonrası hastane içi takipte 1 hastada reenfarktüse bağlı MACE geliştiği gözlemlendi. Hastane içi takipte hastaların %26,67 tanesinde KY geliştiği görüldü. Bu hastaların ortalama ADMA değerleri 0,632 \pm 0,209 μmol , KY gelişmeyen hastaların ADMA değerleri ise 0,573 \pm 0,228 μmol bulundu (p=0,440). Hastaların %8,89'una kan transfüzyonu yapıldığı gözlemlendi ancak ADMA değerleri açısından bir fark izlenmedi (sırasıyla 0,473 \pm 0,307 μmol ve 0,601 \pm 0,214 μmol , p=0,277). Hiçbir hastada ventriküler taşikardi veya atriyal fibrilasyon izlenmedi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile ADMA seviyeleri arasında negatif yönde bir ilişki gözlenirse de bu ilişki anlamlı bulunmadı (r=-0,051, p=0,752). Hastalara %64,44 oranında IV tirofiban tedavisi uygulandığı görüldü. IV tirofiban alan hastaların ADMA (0,559 \pm 0,222 μmol) seviyeleri ile almayanlar (0,647 \pm 0,219 μmol) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,213). Başvuran STYME hastalarının %61,364 oranında inferior ME, %38,636 oranında da anterior ME olduğu görüldü. ADMA seviyeleri incelendiğinde inferior ME ADMA seviyesi 0,571 \pm 0,241 μmol , anterior ME ADMA seviyesi 0,617 \pm 0,191 μmol olarak ölçüldü. Ancak bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,510).

Tablo 1. ADMA ile risk faktörleri arasındaki ilişki

Gruplar	Var	Yok	P
	Ort±SS (µmol)	Ort±SS (µmol)	
DM (%15,56 n=7)	0,577±0,195	0,591±0,229	0,881
HT (%22,22 n=10)	0,578±0,232	0,592±0,223	0,863
Aile hikayesi (%20 n=9)	0,536±0,264	0,603±0,212	0,426
HL (%13,33 n=6)	0,522±0,329	0,599±0,205	0,432
Sigara (%75,56 n=34)	0,583±0,222	0,608±0,233	0,761
ME hikayesi (%8,89 n=4)	0,545±0,203	0,593±0,226	0,684

DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; ME, miyokart enfarktüsü.

PKG'nin LAD, Cx ve RCA'ya uygulandığı gözlenirken, en sık etkilenen damarın RCA olduğu görüldü. LMCA ve LIMA'ya hiç girişim yapılmamıştı. Ancak ADMA seviyeleri ile girişim yapılan koroner arter tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,634$). Koroner artere yapılan işlem tipleri incelendiğinde en sık yapılan işlemin PTCA olduğu görüldü. İşlem tipleri ile ADMA seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,413$). Girişimlerin çoğunda (%88,636) girişim öncesi kaybolmuş distal akım olduğu görüldü (TIMI 0). PKG sonrası tüm hastalarda TIMI III akım sağlandığı gözlemlendi. Ancak PKG öncesi TIMI akımı derecesi ile ADMA seviyeleri ilişkili bulunmadı ($p=0,271$) (Tablo 2).

Tablo 2.Yapılan girişim özellikleri ile ADMA seviyelerinin ilişkisi

Gruplar	ADMA (µmol)			p
	Ort.	SS		
Girişim yapılan arter	LAD (% 35,56 n=16)	0,624	0,195	0,634
	Cx (%15,56 n=7)	0,609	0,171	
	RCA (%46,67 n=21)	0,555	0,258	
Damara yapılan işlem tipi	PTCA (%44,44 n=20)	0,637	0,185	0,413
	Stent (%26,67 n=12)	0,563	0,195	
	PTCA ve Stent (%27,272 n=12)	0,535	0,296	
PKG öncesi TIMI	0 (%86,67 n=39)	0,573	0,224	0,271
	1 (%6,67 n=3)	0,630	0,165	
	2 (%4,44 n=2)	0,830	0,156	

LAD, sol ön inen arter; Cx, sirkumfleks arter; RCA, sağ koroner arter; PTCA, perkütanöz koroner anjiyoplasti; PKG, perkütanöz koroner girişim; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Hastaların PKG öncesi ADMA değerleri ile hastane dışı takipte karşılaştıkları olayların ilişkisi tablo 3'de gösterilmektedir. Bir hastanın PKG sonrası 19. ayda öldüğü görüldü. STYME ve PKG sonrası takip döneminde görülen olaylar ile PKG öncesi ADMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,005$).

Tablo 3. ADMA değerlerinin hastane dışı takipteki olaylarla ilişkisi

Gruplar	Var	Yok	P
	Ort±SS (µmol)	Ort±SS (µmol)	
KKY (%37,78 n=17)	0,650±0,222	0,550±0,218	0,150
Reenfarktüs (%13,33 n=6)	0,538±0,189	0,597±0,228	0,555
TVR (%31,11 n=14)	0,593±0,190	0,587±0,239	0,936
MACE (%22,22 n=10)	0,548±0,194	0,599±0,230	0,540
İDEİ (%28,89 n=13)	0,595±0,230	0,586±0,223	0,901
BBDG (%35,56 n=16)	0,582±0,250	0,593±0,209	0,877
DDR-KABG (%22,22 n=10)	0,558±0,286	0,598±0,204	0,687
DDR-PKG (%17,78 n=8)	0,603±0,195	0,586±0,230	0,850

KKY, konjestif kalp yetmezliği; TVR, hedef damarın vaskülarizasyonu; İDEİ, ispatlanmış devam eden iskemi; BBDG, başka bir damara girişim; DDR-KABG, diğer damara koroner baypas cerrahisi; DDR-PKG, diğer damara PKG yapılması.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ADMA düzeyi ile hastaların demografik özellikleri, hastalarda mevcut olan koroner arter hastalığı risk faktörleri, ME tipi, hastane içi olay ve mortalite, hastane dışı takipte mortalite ve morbidite ve primer PKG de saptanan bulguların ilişkisi araştırılmış olup kalp hızı ve ADMA ilişkisi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Hastane dışı takipte istatistiksel olarak anlamlı olmamak üzere KY ile ADMA arasında bir ilişki gözlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ADMA düzeyi ile hastaların yaşı, GFR düzeyi, geliş sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızının ilişkisi değerlendirildiğinde, ADMA'nın ventriküler kontraksiyonu ve kalp hızını azaltıcı etkisi bildirilmiş olmasına rağmen ADMA düzeyi yüksek olan hastalarda kalp hızının anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir ^{16,17}. Kalp hızı ile gözlenen bu ilişkinin nedeni, STYME olgularında artan ADMA seviyelerine adrenerjik stimülasyon artışının eşlik ediyor olması ve ADMA'nın gösterilmiş negatif inotropik etkisini baskılayabileceği olabilir.

Kardiyovasküler risk faktörleri olan HT, HL, sigara, DM, cinsiyet, aile hikayesi, koroner arter hastalığı eşdeğeri başka majör damar hastalığı (SVO, periferik arter hastalığı) ile ADMA düzeyi yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki literatürde gösterilmiş olmasına rağmen ^{13,14,17}, bu çalışmada ADMA değerleri açısından fark saptanmamıştır. Literatürde koroner arter hastalarında ADMA düzeyinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir ¹². Bununla birlikte ADMA düzeyinin kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylere göre %20 artmış olduğu gözlenmiştir ¹³. Yapılan araştırmalarda ADMA düzeyinin kollateral dolaşım üzerine de olumsuz etkisi olduğu gösterilmiş bunun da ME esnasında miyokart nekrozunun yayılımını arttırdığı belirtilmiştir. ADMA etkisi ile ventrikül kontraksiyonu ve kalp hızının azaldığı ve ADMA seviyesinin KY'de arttığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır ^{16,17}. Can ve ark. 50 tane akut koroner sendrom hastası ile 50 tane stabil koroner sendrom hastasının ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmiştir. Ancak çalışmalarında STYME ve ST yükselmeli olmayan ME farkı araştırılmamıştır ¹⁸. Bununla birlikte anterior ME'da daha büyük bir alan etkilendiği gösterildiğinden bu çalışmada STYME hastaları anterior ve inferior ME olarak ayrıldı ve iki grubun ADMA düzeyi ile ilişkileri izlendi. Bununla birlikte takipte KY gelişimi ve ADMA ilişkisi de izlendi. Dahil edilen hastaların başvurusunda saptanan ME yerleşimi ile ADMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ortalama 42,837±14,343 ay olan hastane dışı takip süresince KY gelişen hastalar ile ADMA düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ADMA seviyesinin KY gelişiminde öngördürücü olabileceği düşünüldü. KY gelişimi ile ADMA düzeyi arasındaki ilişkinin hangi faktörlere bağlı olduğu kesin olarak açıklanmasa da, ADMA'nın kollateral dolaşım üzerine olan olumsuz etkisi ve buna bağlı olarak, ME esnasında miyokart nekrozunun yayılımını arttırmasına bağlanabilir.

ADMA değerlerinin KY hastalarında yüksek olduğu ve miyokart nekrozu yaygınlığı ile ilişkisi de bildirildiği için bu çalışmada ADMA seviyelerinin hastane içi mortalite ve komplikasyonlar ile de ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastaların ortalama 7,56 gün olan yatış sürelerince TVR, MACE, KY ile ADMA düzeyinin ilişkisi araştırıldığında hastane içi olayların az olması nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Bu sayıların az olmasının bir diğer nedeni de primer PKG uygulanan hastalarda başarılı mekanik revaskülerizasyon sağlanması ve TIMI III akım elde edilmesi olabilir. Ortalama 42,837±14,343 ay olan hastane dışı takip süresince de ölüm, SVO, reenfarktüs, TVR, MACE, İDEİ, BBDG, DMR-KABG ile revaskülerizasyon, DDM-PKG ile revaskülerizasyon ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişki kurulamadı. Yılmaz ve ark. 39 STYME hastası üzerinde ST segment rezolüsyonunu incelediği çalışmasında başvuru anındaki ADMA değerlerinin daha geniş enfarktüs alanları ve yetersiz miyokart perfüzyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ¹⁹. Bununla birlikte ADMA seviyelerinin ST segment rezolüsyonu tam sağlanamayan hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğunu rapor etmiştir (sırasıyla 0,447±0,215 µmol ve 0,310±0,134) ¹⁹. Yetersiz perfüzyonun hastane dışı takipte prognoza etkili olabileceğini rapor etmiştir ¹⁹. Bu çalışmada ST segment rezolüsyonu

incelenmemekle birlikte hastane dışı takipte gözlenen olayların azlığı ve istatistiksel olarak anlamlı olmaması, elde edilen TIMI III akım seviyesine ve primer PKG'nin başarısına bağlı olabilir. Bununla birlikte devam eden iskemi açısından hastalara invaziv veya noninvaziv test uygulanmamıştır.

Koroner arter hastalığı saptananlarda, damar stenoz yüzdesi ile ADMA düzeyi ilişkisine bakılmış ve %50 den fazla stenotik segmenti bulunan hastalarda, bulunmayan hastalara göre ADMA düzeyi daha yüksek bulunmuş ve kronik arter hastalığı yaygınlığı ile ADMA seviyesi ilişkilendirilmiştir ². ADMA düzeyinin endotel disfonksiyonu ve kollateral gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabileceği de rapor edilmiştir. Ajtay ve ark. 16 STYME hastasında ADMA seviyelerini PKG öncesi, sonraki 1 saat, 5 gün ve 30 günde incelediği çalışmasında ADMA seviyelerinin stent uygulanan hastalarda yükseldiğini bildirmiştir. Bu bulguların STYME hastalarında stent uygulaması ile endotel disfonksiyonun azalmadığını gösterdiğini rapor etmiştir. Ancak çalışmalarında bunun nedeniyle ilgili bir sonuç bulunmadığını da bildirmiştir ²⁰. Bu çalışmada STYME tanısı ile PKG yapılmış olan hastalarda, ADMA düzeyi ile girişim tipi ve anjiyografilerinde kritik lezyon saptanan damarın tipi, damar sayısı ile ilişkisine bakılmış ve anlamlı istatistiksel ilişki elde edilememiştir.

Kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak için yeni, erken tanı ve etkin tedavi yöntemleri araştırılmaya devam etmektedir ²¹. Koroner arter hastalığı kronik bir durumdur ve STYME ve PKG sonrası taburcu olan hastalarda yeni olay ve erken ölüm riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir ²². ME sonrası hastaların %8 ile %10'unun taburcu edilmelerini izleyen ilk bir yıl içinde yeniden ME geçirdiği de rapor edilmektedir ²². Taburculuk sonrası mortalitelerinin de genel nüfustan daha yüksek olduğu bildirilmektedir ²². Yılmaz ve ark. 39 ST segment perfüzyonu sağlanamaması nedeniyle başvuru ADMA seviyelerinin mortalite açısından güçlü prognostik belirteç olabileceğini bildirmiştir. Ancak çalışmalarındaki hastalar takip edilmemiştir ¹⁹. Sen ve ark. ADMA seviyelerinin STYME hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olarak rapor etmiştir (1,22 µmol ve 0,58 µmol). Bununla birlikte PKG yapılan STYME hastalarında yüksek ADMA seviyelerin bir yıllık mortalite ve MACE gelişiminde bir belirteç olduğunu rapor etmiştir ¹⁴. Bu bulgularla uyumlu olarak literatürde tüm akut koroner sendrom hastalarında ADMA seviyelerinin mortalite ve prognoz için güçlü ve bağımsız bir belirteç olduğu bildirilmektedir ^{23,24}. Ancak bu çalışmalar daha kısa takip süreleri ile planlanan çalışmalardır. Bununla birlikte kanıta dayalı bazı girişimlerle prognozu iyileştirmenin mümkün olduğu ve mevcut risk faktörlerine yönelik tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri primer ve sekonder koruma açısından önemli olduğu rapor edilmektedir ²². Bu çalışmada da koroner arter hastalığı ile ilişkilendirilen ADMA yüksekliğinin STYME hastalarında mortalite ve morbidite gelişiminde öngördürücü olabileceği düşünüldü. Bu nedenle güncel bir risk faktörü olduğu düşünülen ADMA düzeyinin birincil ve ikincil koruma açısından katkısı araştırılmıştır. Araştırmacılar PKG yapılmış STYME hastalarda ADMA değeri yüksek olanların bir yıllık mortalitesini anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ¹⁴. Ancak bu çalışmanın takip süresinde sadece bir hasta öldüğü için mortalite ilgili kesin bir yorumda bulunmak mümkün olmadı.

Yapılan çalışmalarda ADMA düzeylerini düşürmek ve NO düzeylerini arttırmak amacı ile verilen L-Arjininin de hastalarda egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir ⁸. Ancak ADMA seviyesini azaltan veya NO sentetaz inhibisyonunda substratı artırarak ADMA etkisini nötralize eden ajanlarla, koroner arter hastalığı gelişimini önlemek, ilerlemesini durdurmak veya prognozunu iyileştirmek için ADMA ile yapılması gereken daha büyük çaplı, kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın limitasyonlarından biri, tek merkezli olarak planlanması ve hasta sayısının az olmasıdır. Ancak çalışma belirli bir zaman aralığında STYME nedeniyle başvuran ve PKG uygulanan tüm hastaları kapsadığı için klinisyenlerin hergün karşılaştığı bir hasta popülasyonunu temsil etmektedir. Bununla birlikte uzun bir takip süresini içermektedir. Bu çalışmada ADMA seviyeleri PKG öncesinde incelenmiştir. ADMA seviyelerinin başarılı PKG sonrasında da incelenmesi faydalı olabilir.

Sonuç olarak, başarılı PKG yapılan ve ortalama $42,837 \pm 14,343$ takip edilen hastalarda farklı risk faktörleri, farklı ME tipine rağmen hastane içi takip ve hastane dışı takiplerde kardiyovasküler olay gelişimi açısından, kalp hızı dışında, ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. KY gelişimi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi ve aydınlatılabilmesi açısından ME öncesi ve sonrası, takip ve tedavinin yönlendirilebilmesini sağlayacak, ADMA düzeyi ile ilgili daha büyük ölçekte çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Makalenin yazımında ve düzenlenmesindeki yardımlarından ötürü Fatih Cabbar'a teşekkürlerimizi sunarız.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Kaynaklar

1. Bulluck H, Hoole SP. Management of ST segment elevation myocardial infarction. *Medicine*. 2018;46(9):540-6.
2. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, A Borger M, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Revista española de cardiología*. 2013;66(1):53. e1-. e46.
3. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2053-64.
4. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012;344:d8059.
5. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2101-8.
6. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1222-30.
7. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
8. Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*. 2003;59(4):824-33.
9. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med*. 2005;10 Suppl 1:S11-7.
10. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia*. 2002;45(12):1609-16.
11. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99(9):1141-6.
12. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the Athero Gene Study. *Circulation research*. 2005;97(5):e53-e9.
13. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *American heart journal*. 2006;152(3):493. e1-. e8.
14. Sen N, Ozlu MF, Akgul EO, Kanat S, Cayci T, Turak O, et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine level in acute myocardial infarction patients as a predictor of poor prognosis and angiographic impaired reperfusion. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):304-10.
15. Shivkar RR, Abhang SA. Ratio Of Serum Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA)/ Nitric Oxide in Coronary Artery Disease patients. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(8):CC04-6.
16. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(8):1455-9.
17. Saitoh M, Osanai T, Kamada T, Matsunaga T, Ishizaka H, Hanada H, et al. High plasma level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level. *Heart Vessels*. 2003;18(4):177-82.
18. Can F, Ziyrek M, Erdem Ş, Civan M, Görmüş U, Şahin S, et al. The association link between coronary atherosclerotic burden and asymmetric dimethylarginine, carotis intima media thickness and endothelial function. 2014.
19. Yılmaz A, Bekpınar S, Unlucerci Y, Gurdol F, Umman B. High concentrations of asymmetric dimethylarginine are associated with ST-segment resolution failure after reperfusion for acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(5):903-7.
20. Aytay Z, Nemeth A, Sulyok E, Cziraki A, Szabados S, Martens-Lobenhoffer J, et al. Effects of stent implementation on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with or without ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Int J Mol Med*. 2010;25(4):617-24.

21. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. 1989;2(8670):997-1000.
22. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomström Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Revista espanola de cardiologia*. 2009;62(3):293.
23. Zeller M, Korandji C, Guillard JC, Sicard P, Vergely C, Lorgis L, et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(5):954-60.
24. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Pinsky DJ, et al. Relationship of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular outcomes at 2 years in men with acute coronary syndromes referred for coronary angiography. *Coron Artery Dis*. 2009;20(2):112-7.

Bu çalışma Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik komitesinin onayı ile gerçekleştirilmiştir (Karar numarası: 23.07.2010-01).
