

## Gerı dönüşümlü iskeminin miyokard hasarı ile ilgili biyokimyasal belirteçlerin serum düzeyleri üzerine olan etkisinin araştırılması

Alper Özgür Karaçalıoğlu (\*), Selim Kılıç (\*\*), Turgay Çelik (\*\*\*), Zekeriya Arslan (\*\*\*), Halil Yaman (\*\*\*\*), Seyfettin Ilgan (\*), Mehmet Ali Özgüven (\*)

### Özet

Çalışmanın amacı, egzersiz ile tetiklenen ve "gated" miyokard perfüzyon sintigrafisi (gSPECT) ile saptanan miyokard iskeminin, miyosit sitoplazmasında lokalize aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) enzimlerinin salınımı üzerine olan etkisini araştırmaktır. Koroner arter hastalığı yönünden risk faktörlü 51 olgu çalışmaya dahil edildi. "Gated" miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçlarına göre olgular normal (24), iskemi (17) ve infarkt (10) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Olguların, efor öncesi, sonrası ve 4. saatteki venöz kanlarından, AST ve LDH ölçümleri yapıldı. Gruplar arasında her iki enzim düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Normal grupta, egzersiz sonrası AST ve LDH değerleri egzersiz öncesi değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırası ile,  $p=0.011$  ve  $p=0.001$ ). İskemi grubunda ise egzersiz sonrası AST değerleri egzersiz öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir

( $p=0.002$ ). İnfarktli olguların sol ventrikül fonksiyonları diğer gruplara göre anlamlı derecede bozulmuştur ( $p<0.001$ ) ve bu gruptaki iskeminin şiddeti diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ( $p<0.001$ ). Normal ve iskemi grupları arasında ise STSS hariç ( $p<0.001$ ) diğer parametreler için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Enzim düzeyleri ile sintigrafik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Sonuçta, geri dönüşümlü miyokard iskeminin sitoplazmik yerleşimli ve miyokarda özgül olmayan serum belirteçlerinin salınımı üzerine belirgin bir etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** AST, "gated" miyokard perfüzyon sintigrafisi, LDH, miyokard iskemisi, SPECT

### Summary

**Investigation of the effect of the reversible myocardial ischemia on serum levels of biochemical indicators associated with myocardial injury**

The aim of this study was to evaluate the effect of the reversible myocardial ischemia induced by treadmill exercise test and determined by gated myocardial perfusion SPECT on the secretion of AST and LDH localized in the cytoplasm of the myocytes. Fifty one patients with risk factors of coronary artery disease were enrolled into the study. The patients were divided into three subgroups as normal (24),

ischemia (17) and infarct (10) according to the results of gSPECT performed after treadmill exercise test. Preexercise, postexercise and 4th hr serum LDH and AST levels of the patients were measured. According to the enzyme results, there were no statistically significant differences among the subgroups ( $p>0.05$ ). Postexercise AST and LDH levels were significantly higher than those of the preexercise in the normal group ( $p=0.011$ ,  $p=0.001$ , respectively). Postexercise AST levels were significantly higher than those of the preexercise in the ischemia group ( $p=0.002$ ). Preexercise and postexercise levels of the enzymes were not statistically different in the infarct group. Functions of the left ventricle were prominently decreased in patients with myocardial infarct and severity of the ischemia in this group was significantly higher than those of the other subgroups ( $p<0.001$ ). There were not statistically significant differences between the scintigraphic parameters of normal and ischemia subgroups, except for STSS ( $p>0.05$  and  $p<0.001$ , respectively). There was not a significant correlation between the enzyme levels and scintigraphic parameters. In conclusion, reversible myocardial ischemia seems not to have prominent effect on the secretion of the non-specific biochemical markers of myocardial injury.

**Key words:** AST, gated myocardial perfusion imaging, LDH, myocardial ischemia, SPECT

- \* GATA Nükleer Tıp AD
- \*\* GATA Halk Sağlığı AD
- \*\*\* GATA Kardiyoloji AD
- \*\*\*\* GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD

**Ayrı basım isteği:** Dr. Alper Özgür Karaçalıoğlu, GATA Nükleer Tıp AD, Etlık-06018, Ankara

**E-mail:** aokaracali@yahoo.com

**Makalenin geliř tarihi:** 17.06.2005

**Kabul edilme tarihi:** 12.05.2006

## Giriş

Aspartat aminotransferaz (AST), akut miyokard infarktüsü tanısında ilk kullanılan biyokimyasal parametredir ve 1954 yılında tanımlanmıştır (1). AST, aspartik asidin amino grubunun alfa ketoglutarik aside transferini sağlayan sitoplazmik bir enzimdir. Bu enzim karaciğerden sonra en fazla, miyokard hücresinde bulunur (2). Dolayısı ile bu dokuların hasarında bu enzimin serum düzeyleri erkenden yükselir. AST düzeyindeki artış vücuttaki hücre hasarının düzeyi ile orantılıdır ve bu nedenle, hasarın ilerlemesi veya iyileşme sürecinin takibinde önemli bir serum izleme belirteçidir. Miyokard infarktüsünü takiben 6-8 saat içinde serum AST düzeylerinde belirgin artış olur ve 48-60 saat içinde en yüksek düzeylerine ulaşır.

Laktat dehidrogenaz (LDH) ise, laktik asidi piruvik aside çeviren sitoplazmik bir enzimdir. Hücre içi LDH düzeyleri serumdakinden 500 kat daha fazla olduğu için, serumdaki en ufak bir artış hücre hasarının bir göstergesidir (3). LDH'nin dört alt grubu ve 5 izotipi vardır. LDH vücuttaki hemen hemen her dokuda bulunsa da, LDH1 miyokard dokusuna özgüdür. LDH1, total LDH aktivitesine paralel bir seyir gösterir ve göğüs ağrısını takiben 8-12 saat içinde yükselmeye başlayarak 24-72 saatte zirveye ulaşır (4-6). Yakın bir zamana kadar AST ve LDH, miyokard hasarının belirlenmesinde kullanılan serum belirteçleri idi. Fakat düşük özgüllükleri nedeni ile yerlerini troponin gibi miyokard dokusu için çok daha özgül serum belirteçlerine bırakmışlardır.

Akut koroner hastalıkların tanısında, özellikle EKG'nin tanısal olmadığı durumlarda, miyokard hasarının biyokimyasal parametreleri hayati önem taşır (7-10). Özellikle duyarlı serum belirteçlerinin düzeyleri koroner arter darlığının derecesine ve kollateral damarların varlığına bağlı olarak yükselir. Bu noktada, komplike olmamış atherom plağının neden olduğu geri dönüşümlü

iskeminin, bu duyarlı belirteçlerin serum düzeylerinde tespit edilebilecek düzeyde artışa neden olup olmadığı sorusu ortaya çıkmaktadır. Aslında, normal şartlar altında, miyokard hücre membranından kardiyak lenfatik sisteme bazal düzeyde enzim sızıntısı olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (11). Lenfatik sisteme bu bazal enzim sızıntının fizyolojik olduğu, miyokarddaki hücre yıkımı ile ilişkili olmadığı ve fizikokimyasal faktörler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Kardiyak iş yükünün artırılması veya katekolamin enjeksiyonu ile kardiyak lenfatik sistemde enzim aktivitesinin 3 ila 5 kez arttığı ve kısa bir süre sonra da artmış enzim aktivitesinin bazal düzeyine geri döndüğü yine hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (12,13). Benzer çalışmalarda, deneysel akut miyokard infarktüsü geliştirildiğinde kardiyak lenfatik sistemde enzim aktivitesinin ortalama 30 kat arttığı da saptanmıştır (2,14,15). Her ne kadar birçok araştırmacı, bu serum belirteçlerinin infarkt gibi geri dönüşümü olmayan hasarlardan sonra salındığına inansalar da (16), bu konu tam bir açıklığa kavuşmamıştır. Bazı çalışmalarda bu belirteçlerin geri dönüşümlü miyokard hasarlarından sonra salındığına ilişkin bulgular da elde edilmiştir (17). Bununla birlikte geri dönüşümlü miyokard iskemisinin, bu serum belirteçlerinin salınımı üzerindeki etkileri hala tartışma konusudur (18-20).

Bu çalışmanın amacı, koroner arter hastalığı düşünülen olgularda treadmill egzersiz testi ile tetiklenen ve "gated" miyokard perfüzyon sintigrafisi (gMPS) ile saptanan geri dönüşümlü miyokard iskemisinin, serum AST ve LDH düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

**Çalışma grubu:** Çalışmaya, koroner arter hastalığı yönünden risk faktörü bulunan ve gMPS için kliniğimize müracaat eden 51 (34 erkek, 17 kadın; yaş aralığı, 30-78 yıl; ortalama: 55.2) hasta alındı. gMPS sonuçları, çalış-

manın amacından habersiz deneyimli iki uzman tarafından değerlendirildi. Görüş farklılıkları olduğu zaman vakalar birlikte değerlendirildi ve görüş birliğine varılarak rapor edildi. Buna göre olgular üç alt gruba ayrıldı. Birinci gruptaki olguların miyokard perfüzyon sintigrafilerinde herhangi bir perfüzyon defekti saptanmadı ve bu olgular normal grup olarak değerlendirildi. Grup 2'deki olgular iskemi grubu olarak adlandırıldı. Çünkü bu gruptaki hastaların stres miyokard perfüzyon sintigrafilerinde perfüzyon defekti saptanırken istirahat miyokard perfüzyon sintigrafilerinde bu defektlerin kaybolduğu izlendi. Üçüncü gruptaki olgular ise infarkt grubu olarak adlandırıldı. Çünkü bu gruptaki olguların stres miyokard perfüzyon sintigrafilerinde izlenen perfüzyon defektlerinin istirahat miyokard perfüzyon sintigrafilerinde de devam ettiği saptandı.

**Egzersiz Treadmill testi:** Bütün hastalara standart Bruce protokolü kullanılarak treadmill egzersiz testi yapıldı ve test esnasında 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı. Egzersiz esnasında AVF, V1 ve V5 sürekli olarak izlendi. Test öncesi, test esnasında ve test sonunda hastaların kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Olgulara tolere edebilecekleri maksimum efor esnasında, önceden hazırlanmış Tc-99m MIBI test öncesi açılmış damar yolundan intravenöz olarak enjekte edildi ve enjeksiyonu takiben olgulara egzersize 1 dakika daha devam etmeleri söylendi. Takiben egzersiz yavaşlatılarak sonlandırıldı. Hedef kalp hızının en az %85'ine ulaşılması veya olgunun egzersiz yapmasını sınırlayacak semptom ve işaretlerin ortaya çıkması, egzersizi sonlandırma kriterleri olarak alındı. Anormal egzersiz ST yanıtı olarak, patolojik Q dalgası saptanmayan derivasyonlarda (AVR hariç)  $\geq 1$  mm yatay ya da aşağı eğimli ST depresyonu (J point+80 ms) veya  $\geq 1$  mm ST-segment yükselmesi alındı. Olgulara eğer kullanıyorlar ise beta blokör ve kalsiyum kanal blokörlerini çalışmadan 48 saat önce, nitrat

bileşiklerini ise çalışmadan en az 6 saat önce bırakmaları söylendi.

**Görüntüleme metodu ve cihazlar:** gMPS, birinci gün stres, ikinci gün istirahat sonrası görüntüleme olacak şekilde iki gün protokolü uygulanarak gerçekleştirildi. Olgulara, tolere edebildikleri maksimum efor esnasında 740-925 MBq (20-25 mCi) Tc-99m sestamibi (Cardio-SPECT kits, Medi-Radiopharma, Budapest, Hungary) intravenöz olarak enjekte edildi ve 30±15 dakika sonra %15 pencere aralığında 140 keV enerjide stres "single photon emission computed tomography" (SPECT) görüntüleme gerçekleştirildi. Görüntüleme 90° dik açılı iki detektörü bulunan ve kalp çalışmaları için özel tasarlanmış gama kamera (Optima; GE, Milwaukee, WI) kullanıldı. Görüntüleme açısı 180° (sağ anteriyor oblik 45°'den sol posteriyor oblik 45°'ye kadar) ve projeksiyon sayısı 64 idi. Stres SPECT görüntüleme, EKG'nin R dalgası referans olacak şekilde bir tam kalp döngüsü 8'e bölünecek şekilde "gated" olarak yapıldı. Ertesi gün, 740-925 MBq (20-25 mCi) Tc-99m sestamibi istirahat esnasında intravenöz olarak enjekte edildi ve istirahat SPECT görüntüleme stres görüntüleme ile aynı protokol kullanılarak 45±15 dakika sonra başlatıldı.

**Sol ventrikülün perfüzyonu ve fonksiyonel parametrelerinin değerlendirilmesi:** Kalp kitlesi ve perfüzyon defektinin büyüklüğünün gösteren "stress total severity score" (STSS), klinik geçerliliği kanıtlanmış ticari bir program olan ECToolbox (Emory University, Georgia, Atlanta) kullanılarak hesaplandı. Görüntülerin otomatik yerleştirilmesinden sonra "gated" yapılmış kısa aks görüntüleri yeniden değerlendirilerek sol ventrikülün fonksiyonel parametrelerinden ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistol sonu hacim (SSH), yine klinik olarak geçerliliği kanıtlanmış ticari bir program olan QGS (Quantitative Gated SPECT program, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA) kullanılarak hesaplandı (21-27).

**Biyokimyasal ölçümler:** Olgulardan, treadmill egzersiz testi öncesi, testten hemen sonra ve 4. saatte olmak üzere toplam üç kez antekübital venden 5 cc venöz kan alarak santrifüj edildi ve AST ile LDH ölçümlerinin yapılabilmesi için serumları ayrıldı. LDH ve AST parametreleri, Olympus AU2700 (Hamburg, Germany) otoanalizör ile spektrofotometrik olarak analiz edildi.

**İstatistiksel analiz:** Sonuçlar ortanca (en düşük ve en yüksek değer) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farkın önemliliğinin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Her grupta, egzersiz testi öncesi ve sonrası ölçümlere ait, karşılaştırmaların değerlendirilmesinde ise Friedman analizi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Biyokimyasal ölçümler ile sintigrafik bulgular arasındaki ilişkinin incelenmesi ise Pearson bağıntı (korelasyon) analizi ile yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10.0 for Windows (Chicago, Ill., USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edilmiştir.

## Sonuçlar

**Olgu özellikleri:** Elli bir hastanın klinik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Bu olgulardan 25'ine (%49) anjiyografi yapılmış ve 19'unda (%76.0) bir veya daha fazla koroner

arterde %70'den daha fazla darlık olarak tanımlanan koroner arter hastalığının varlığı tespit edilmiştir.

Treadmill egzersiz testi ve görüntüleme sonrasında 24 (%47.1) hastanın gMPS görüntüleri normal olarak değerlendirilirken (Grup 1, normal), 27 (%52.9) hastanın stres gMPS görüntülerinde değişik derecelerde perfüzyon defektleri saptanmıştır. Perfüzyon defekti saptanan olguların 17'sinin (%63.0) istirahat SPECT görüntülerinde perfüzyon defektleri kaybolurken (Grup 2, iske-mi), 10 (%37.0) olguda perfüzyon defektleri istirahat SPECT görüntülerinde de devam etmiştir (Grup 3, infarkt).

**Biyokimyasal ölçümler:** Biyokimyasal ölçümlerin tanımlayıcı istatistiksel bilgileri Tablo II'de özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre gruplar arasında her iki enzim düzeyleri için de hem efor öncesi, hem de efor sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Normal grupta, egzersiz sonrası AST ve LDH ölçüm değerleri egzersiz öncesi değerlere oranla anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (sırası ile, p=0.033 ve p=0.003). İskemi grubunda ise sadece egzersiz sonrası AST değerleri egzersiz öncesi değerlere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0.006). İnfarkt grubunda ise egzersiz öncesi ve sonrası yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p

**Tablo I.** Olguların klinik özellikleri

	Grup 1 (n=24)		Grup 2 (n=17)		Grup 3 (n=10)	
	Kadın (n=15)	Erkek (n=9)	Kadın (n=5)	Erkek (n=12)	Kadın (n=1)	Erkek (n=9)
Yaş (ortalama±SD)	51±10.92	52.30±10.20	57±11.13	57.15±12.81	58	60.88±7.68
Hipertansiyon	8	4	1	4	-	3
Diyabetes mellitus	2	1	1	2	-	2
Sigara içimi	4	5	-	8	-	6
Anjina	7	3	1	6	1	9
MI öyküsü	-	-	-	3	1	9
PTCA ve/veya stent	1	-	-	2	-	6
Bypass cerrahisi	-	-	-	5	-	3

**Tablo II.** Olguların biyokimyasal sonuçları

	Normal (n=24)		İskemi (n=17)		İnfarkt (n=10)	
	AST	LDH	AST	LDH	AST	LDH
Efor öncesi	17 (11-27)	120.5 (98-171)	21 (8-40)	125 (89-232)	21.5 (15-39)	137 (68-294)
Efor sonrası	19.5 (9-41)	138.5 (102-240)	25 (12-42)	133 (110-189)	26 (15-43)	132 (83-289)
4. saat	16.5 (10-31)	130.5 (102-180)	23 (10-48)	138 (100-273)	23 (15-43)	138.5 (79-173)

Sonuçlar ortanca (en düşük-en yüksek değer) olarak verilmiştir

>0.05).

**Sintigrafik bulgular:** Sol ventrikülün perfüzyonunu ve fonksiyonunu gösteren sintigrafik parametreler Tablo III'de özetlenmiştir. Özellikle infarkt bulunan hastaların sol ventrikül fonksiyonları diğer gruplara göre anlamlı derecede azalmıştır. Yine bu gruptaki perfüzyon defektinin büyüklüğü diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ( $p<0.001$ ). Normal ve iskemi grupları arasında ise STSS ( $p<0.001$ ) hariç diğer parametrelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

### Tartışma

Bilinen veya şüpheli koroner arter hastalığı bulunan olguları girişimsel olmayan bir metodla değerlendirmenin öncelikli amacı, artmış miyokard ihtiyacı esnasında darlık bulunan epikardiyal koroner arter ile ilişkili bölgesel akım düzensizliğini saptamaktır. Bu amaçla, şüpheli olgularda koroner arter hastalığının varlığını ve genişliğini tahmin etmek için tek başına veya gMPS öncesi, hiperemik bir stres sağlayarak fizyolojik akım düzensizliği oluşturan treadmill egzersiz testi kullanılır (28-32). Aslında, iskemi ile miyokard hasa-

rının göstergesi olan serum belirteçleri arasındaki ilişkinin araştırılması yeni bir konu olmayıp daha önceden çalışılmış, fakat farklı çalışma gruplarında, farklı egzersiz koşullarında ve farklı metodlar kullanıldığından birbirleri ile çelişen farklı sonuçlar bildirilmiştir (33-37). Bu çalışmaların bir kısmında miyokard iskemisinin tanısı için, egzersiz EKG veya planar Talyum-201 sintigrafisi gibi duyarlılığı ve özgüllüğü gMPS'ten çok düşük yöntemler kullanılmıştır (24,33). Oysa bizim çalışmamızı benzerlerinden farklı kılan noktalar ise, hastalara standart Bruce protokolüne göre treadmill egzersiz testi uygulanarak fizyolojik koşullarda miyokard iskemisinin uyarılması, uyarılan bu iskemi ile sol ventrikül fonksiyonlarının gMPS yardımı ile sayısal olarak saptanması ve iskeminin miyokard üzerindeki etkisinin ardışık enzim düzeylerinin tespit edilmesiyle araştırılmış olmasıdır. Çünkü, gMPS, koroner arter hastalığının tanısında oldukça duyarlı ve özgül bir metodur (38-42). Miyokarddaki perfüzyon defektinin büyüklüğünü ve yaygınlığını gösteren STSS skorunun üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklı olması, bu metodun güvenilirliğinin ve grupların birbirlerinden sağlıklı olarak ayrıldığına bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Koroner arter hastalığında gelişen hasarın şiddeti ile orantılı olarak, sitoplazmik belirteçler ve yapısal belirteçler olmak üzere iki farklı grubu

**Tablo III.** Olgulara ait sintigrafik bulgular

	Normal (n=24)	İskemi (n=17)	İnfarkt (n=10)	p
EF (%)	62 (24-75)	54 (29-75)	31.5 (21-54) § #	<0.001
SSH (ml)	29.5 (12-69)	43 (13-142)	115 (38-224) § #	<0.001
STSS	82.5 (0-707)	441 (37-1276) £	966 (248-1431) § #	<0.001
Kitle (g)	133 (98-165)	148 (94-254)	220 (141-290) § #	<0.001

Sonuçlar ortanca (en düşük-en yüksek değer) olarak verilmiştir, karşılaştırmalara ait p değeri Kruskal-Wallis testi sonucudur

£: İskemi ve normal grup karşılaştırması ( $p<0.001$ ), § infarkt ve normal grupları karşılaştırması ( $p<0.001$ )

#: İnfarkt ve iskemi grupları karşılaştırması ( $p<0.001$ )

**Sintigrafik parametreler ile enzim ölçümleri arasındaki ilişkinin araştırılması:** Sintigrafik parametreler ile enzim ölçümleri arasındaki ilişki Tablo IV'de özetlenmiştir. İnfarkt grubunda egzersiz öncesi LDH düzeyleri ile sol ventrikülün sistol sonu hacmi arasında istatistiksel olarak önemli, pozitif bir ilişki saptanmıştır ( $r=0.68$ ,  $p=0.031$ ). Normal grupta ise egzersiz sonrası LDH düzeyleri ile STSS arasında istatistiksel olarak önemli, pozitif bir ilişki saptanmıştır ( $r=0.44$ ,  $p=0.031$ ).

**Tablo IV.** Olgulara ait sintigrafik bulgular ile enzim düzeyleri arasındaki bağıntı katsayıları (r)

	AST				LDH				
	Kitle (gr)	STSS	EF (%)	SSH (ml)	Kitle (gr)	STSS	EF (%)	SSH (ml)	
Normal (n=24)	Efor öncesi	-0.09	-0.22	0.15	-0.01	-0.12	0.00	-0.03	-0.19
	Efor sonrası	0.27	0.002	-0.04	0.21	-0.05	0.44*	-0.11	-0.10
	4. saat	0.30	-0.30	-0.03	0.26	0.28	0.05	-0.16	0.18
İskemi (n=17)	Efor öncesi	-0.09	-0.10	0.14	-0.01	0.45	-0.02	-0.23	0.46
	Efor sonrası	-0.06	-0.17	0.17	0.002	0.19	0.24	0.08	0.18
	4. saat	-0.03	-0.06	0.024	0.02	0.27	0.005	-0.23	0.27
İnfarkt (n=10)	Efor öncesi	0.39	0.37	-0.53	0.49	0.59	0.30	-0.35	0.68*
	Efor sonrası	0.14	0.30	-0.33	0.22	-0.44	-0.34	0.44	-0.40
	4. saat	0.18	0.16	-0.41	0.22	0.10	-0.16	-0.08	0.14

\*  $p<0.05$

oluşturan enzim ve proteinler miyokard hücrelerinin fonksiyonel ve/veya yapısal bütünlüğünün bozulması nedeni ile dolaşıma geçer. Bunlardan myoglobin, karbonik anhidraz III, kreatin kinaz izoenzimleri, laktat dehidrogenaz ve aspartat aminotransferaz gibi enzim ve proteinler duyarlı fakat kalp kası dışındaki bir çok hücrede de bulunduğu için özgüllüğü düşük sitoplazmik grubu, troponinler (I ve T) ile myozin hafif ve ağır zincirler gibi yapısal proteinler ise daha özgül yapısal grubu oluşturur. Bugün için bu belirteçler akut miyokard infarktüsünün tanısı, infarkt genişliğinin değerlendirilmesi, değişik müdahale sonrası gelişen reperfüzyonun ya da yeni infarktlerin saptanması gibi miyokarddaki kas hücrelerinin yapısal bütünlüğünün bozulduğu klinik endikasyonlarda kullanılır. Oysa iskemik ataklar esnasında, miyokarddaki kas hücrelerinde yapısal bir bozulma olmadan da serbest radikallere bağlı olarak hücre membranlarında fonksiyonel bozulmaların meydana gelebileceği, dolayısı ile sitoplazmik enzim ve proteinlerin dolaşıma geçebileceği bildirilmiştir (43). Bu nedenle treadmill egzersiz testi ile tetiklenen bölgesel iskeminin şiddetine bağlı olarak miyokard kas hücrelerinin sitoplazmik membranlarında fonksiyonel bozulma sonucu membran geçirgenliğinin artabileceği düşünülmüş ve maliyet faktörleri de göz önüne alınarak bu çalışma için miyokard hücrelerinin de sitoplazmasında bulunan iki enzim AST ve LDH seçilmiştir.

Bir kez hücre membranı intrakardiyak proteinlerin geçişine izin verirse, bu belirteçler serumda "önce artan ve sonra azalan" şekilde saptanabilir. Bu şekilde salınım bütün belirteçlere uygulanabilir ve akut hücre hasarı ya da rahatsızlığı gösterir (33). Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde, benzer şekilde bir salınım şeklinin olduğu, efor sonrası artan enzim düzeylerinin 4. saatte azaldığı fark edilir. Tek istisnası iskemik grubundaki LDH düzeylerinin 4. saatte de artmaya devam etmesidir.

Ayrıca normal grupta her iki enzim düzeyleri ile iskemik grubundaki AST düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu da dikkati çekmektedir. Bununla birlikte, grup sayılarındaki eşitsizliğin de böyle bir sonuç doğurabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kısaca hiperemik stres sağlayan treadmill egzersiz testi ile bu enzimlerin serum düzeyleri yükselmekle birlikte, ölçüm değerleri normal referans aralığında kalmakta ve klinik önemi gösterecek patolojik düzeylere ulaşmamaktadır. Bununla birlikte iskemik grubundaki LDH düzeylerinin 4. saatte de yükselmeye devam etmesi iskemiye bağlı salınımın bir işareti de olabilir. Daha geniş serilerden elde edilecek sonuçlarla bu konunun doğrulanması gerekmektedir. Bu noktada ortaya çıkan diğer soru ise, bu enzimlerin serum değerlerinin yükselmesinin ne kadarından miyokardiyumun sorumlu olduğudur. Yanıt ise çalışmanın farklı sonuçlarının değerlendirilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın saptanmaması, normal gruptaki artışların diğer gruplara oranla istatistiksel olarak daha anlamlı olması ve miyokardiyumdaki perfüzyon defektinin büyüklüğünü gösteren parametreler ile enzim düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması, bu enzim düzeylerindeki artışın miyokard kökenli olmadığını düşündürmektedir. Her ne kadar grup sayılarındaki eşitsizliğin bu sonuca neden olabilme olasılığı var olsa da, özellikle normal gruptaki enzim düzeylerindeki artışın diğer gruptakilerden daha fazla ve anlamlı olması, diğer dokuların katkılarının daha belirgin olduğunu akla getirmektedir. Çünkü normal gruptaki olguların egzersiz süresi ve yoğunluğu da diğer gruplardakilerden daha fazladır ve bu gruptaki olgularda miyokard perfüzyon defekti saptanmamıştır. Bu noktada, bu çalışmadaki grup sayılarının nispeten küçük olduğu ve belirtilen bu sonuçların daha geniş gruplardan elde edilecek bilgiler ile desteklenmesi gerektiği de göz önünde bulundurul-

malıdır. Ayrıca gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamış olması treadmill egzersiz testinin güvenilir bir test olduğu sonucuna da götürebilir.

Köpeklerde sol koroner arterin 10-15 dakika bağlanması takiben oluşturulan yaygın şiddetli miyokard iskemisi sonrasında bile plazma CK düzeylerinde anlamlı bir yükselme tespit edilmemiştir (18). Bu çalışmada histolojik inceleme sonrasında da doku nekrozu saptanmadığı için, geri dönüşümlü miyokard iskemisinin plazmada kreatinin kinaz aktivitesini artırmadığı sonucuna varılarak, önceki sonuçları tartışmalı çalışmaların ortaya attığı geri dönüşümlü iskemi mi yoksa nekroz mu bu enzimlerin plazma düzeylerini yükselttiğine ilişkin tartışmaya da bir anlamda nokta konulmuştur. Her ne kadar farklı serum parametrelerini araştırmış olsak da, bizim sonuçlarımız da bu çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi çalışma grubunun nispeten küçük olması nedeni ile cinsiyet farkının dikkate alınmayışıdır. Fakat sonuçlar topluca değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunmaması nedeni ile en azından bu çalışmada cinsiyet faktörünün önemli olmadığını düşündürmektedir. Aksi takdirde birinci grupta kadın olguların sayısı dikkate alındığında, bu gruptaki test öncesi enzim düzeylerinin diğer iki gruptan daha farklı olması beklenirdi. Ayrıca bulgular kısmında belirtilmesi de, bayan hastalar çıkarılarak yapılan analizlerde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, sitoplazmik yerleşimli serum belirteçlerinin kullanılması, bunların serum düzeylerinin doku kitlesi ile orantılı olabileceği olasılığı ve doku kitlesinin de kadın ve erkekte farklı olması nedeni ile tasarlanacak benzer çalışmalarda cinsiyet faktörünün dikkate alınması önerilir. Diğer bir nokta ise AST ve LDH'nin miyokard için özgül olmayan serum belirteçleri

olması ve başka doku hasarının da bu enzimlerin serum düzeyine katkıda bulunma ihtimalinin bulunmasıdır. Bunu kısmen önlemek için bu çalışmada kontrol grubu olarak hastanın test öncesi kendi bazal değerleri kullanılmıştır. Yine de egzersiz esnasında diğer dokuların bu belirteçlerin serum düzeylerine olan katkıları net olarak değerlendirilememiştir. Bunun çözümü ise daha miyokarda özgü serum belirteçleri ile benzer çalışmanın tekrarı olabilir.

Bu çalışmada, standart Bruce protokolüne göre yapılan treadmill egzersiz testinin, normal hastalarda olduğu gibi koroner arter hastalığı bulunan olgularda da miyokard hasarın özgül olmayan belirteçlerinin serum düzeylerinde normal referans aralığında kalacak şekilde artışa neden olduğu ve bu durumun da fizyolojik sınırlar içinde kaldığı saptanmış olup, geri dönüşümlü miyokard iskemisinin sitoplazmik yerleşimli miyokardiyal hasar için özgül olmayan serum belirteçlerinden AST ve LDH salınımı üzerine belirgin bir etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

#### Kaynaklar

1. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science* 1954; 120 (3117): 497-499.
2. Spieckermann PG, Nordbeck H, Preusse CJ. From heart to plasma. In: Hearse DJ (ed). *Enzymes in Cardiology*. John Wiley and Sons, Ireland, 1979; 81-95.
3. Batsakis JG, Capps RD, Briere RO. Clinical experience with a new assay for LDH and LDH isoenzyme activities. *Mich Med* 1967; 66: 182-186.
4. Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. *Clin Chem* 1980; 26: 1241-1250.
5. Leung FY, Henderson AR. Thin-layer agarose electrophoresis of lactate dehydrogenase isoenzymes in serum: a note on the method of reporting and on the lactate dehydrogenase isoenzyme-1/isoenzyme-2 ratio in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1979; 25: 209-211.
6. Blomberg DJ, Kimber WD, Burke MD. Creatine kinase isoenzymes.

Predictive value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1975; 59: 464-469.

7. Collinson PO. Cardiac markers into the new millennium. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 109-113.
8. Peivandi AA, Dahm M, Opfermann UT, et al. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz* 2004; 29: 658-664.
9. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. International Federation of Clinical Chemistry. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 687-693.
10. Apple FS, Murakami M, Panteghini M, et al. IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. International survey on the use of cardiac markers. *Clin Chem* 2001; 47: 587-588.
11. Sakai K, Gebhard MM, Spieckermann PG. A diminution of enzyme release in the anoxic guinea-pig heart observed after cardioplegic treatment. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1976; 3: 195-198.
12. Sakai K, Gebhard MM, Spieckermann PG, Bretschneider HJ. Enzyme release resulting from total ischemia and reperfusion in the isolated, perfused guinea pig heart. *J Mol Cell Cardiol* 1975; 7: 827-840.
13. Hearse DJ. Cellular damage during myocardial ischemia: metabolic changes leading to enzyme leakage. In: Hearse DJ (ed). *Enzymes in Cardiology*. John Wiley and Sons, Ireland, 1979; 1-32.
14. Malmberg P. Aspartate aminotransferase activity in dog heart lymph after myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30: 153-158.
15. Malmberg P. Time course of enzyme escape via heart lymph following myocardial infarction in the dog. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30: 405-409.
16. Ahmed SA, Williamson JR, Roberts R, Clark RE, Sobel BE. The association of increased plasma MB CPK activity and irreversible ischemic myocardial injury in the dog. *Circulation* 1976; 54:187-192.
17. Wu AHB, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischaemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284: 161-174.
18. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman TL,

Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem* 1997; 43: 467-475.

19. Heyndrickx GR, Amano J, Kenna T, et al. Creatine kinase release not associated with myocardial necrosis after short periods of coronary artery occlusion in conscious baboons. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1299-1303.
20. Smith AF. Enzymes and routine diagnosis. In: Hearse DJ (ed). *Enzymes in Cardiology*. John Wiley and Sons, Ireland, 1979; 199-235.
21. Iskandrian AE, Germano G, VanDecker W, et al. Validation of left ventricular volume measurements by gated SPECT Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 574-578.
22. Yoshioka J, Hasegawa S, Yamaguchi H, et al. Left ventricular volumes and ejection fraction calculated from quantitative electrocardiographic-gated 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT. *J Nucl Med* 1999; 40:1693-1698.
23. Paul AK, Hasegawa S, Yoshioka J, Yamaguchi H, Tsujimura E, Nishimura T. Assessment of left ventricular function by gated myocardial perfusion and gated blood-pool SPECT: can we use the same reference database? *Ann Nucl Med* 2000; 14: 75-80.
24. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 2138-2147.
25. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 62-72.
26. Kang X, Berman DS, Van Train KF, et al. Clinical validation of automatic quantitative defect size in rest technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38: 1441-1446.
27. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and impact on subsequent patient management. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
28. Mark DB, Hlatky MA, Lee KL, Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. *Ann Intern Med* 1987; 106: 53-55.
29. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE Jr, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography.

- Am J Med 1984; 77: 64-71.
30. Simonetti I, Rezai K, Rossen JD, et al. Physiological assessment of sensitivity of noninvasive testing for coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 (suppl III): 43-49.
31. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 98: 1622-1630.
32. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978; 57: 64-70.
33. Marmor AT, Klein R, Plich M, Groshar D, Schneeweiss A. Elevated CK-MB isoenzyme after exercise stress test and atrial pacing in patients with ischemic heart disease. *Chest* 1988; 94: 1216-1220.
34. Ashmaig ME, Starkey BJ, Ziada AM, Amro AA, Sobki SH, Ferns GA. Changes in serum concentrations of markers of myocardial injury following treadmill exercise testing in patients with suspected ischaemic heart disease. *Med Sci Monit* 2001; 7: 54-57.
35. Hovels-Gurich HH, Kunz D, Seghaye M, Miskova M, Messmer BJ, von Bernuth G. Results of exercise testing at a mean age of 10 years after neonatal arterial switch operation. *Acta Paediatr* 2003; 92: 190-196.
36. Sorichter S, Mair J, Koller A, et al. Release of muscle proteins after downhill running in male and female subjects. *Scand J Med Sci Sports* 2001; 11: 28-32.
37. Wahi S, Chandrashekhar Y, Varma S, et al. Enzymes and exertion. *Chest* 1990; 97: 1268.
38. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al: Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99 m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 639-647.
39. Maddahi J, Van Train K, Prigent F, et al. Quantitative single photon emission computed thallium-201 tomography for detection and localization of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1689-1699.
40. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, et al. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 1993; 34:1494-1502.
41. Benoit T, Vivegnis D, Foulon J, Rigo P. Quantitative evaluation of myocardial single-photon emission tomographic imaging: application to the measurement of perfusion defect size and severity. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1603-1612.
42. Patterson RE, Horowitz SF, Eisner RL. Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 286-310.
43. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1077-1084.