

Klinik Araştırma

ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü Nedeniyle Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda Tiyo/Disülfid Dengesinin İşlem Öncesi Enfarkt İlişkili Arter TIMI Akımı ile İlişkisi

Dr. Bekir DEMİRTAŞ*, Dr. Ahmet KORKMAZ*, Dr. Arzu KÖSEM**, Prof.Dr. Özcan EREL**
Doç.Dr. Salim NEŞELİOĞLU**, Dr. İlyas Emre YAKICI*, Dr. Funda BAŞYİĞİT*, Doç.Dr. Ümit GÜRAY*

Öz

Amaç: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünde, perkütan koroner girişim öncesi enfarkt ilişkili arter açıklığı, daha iyi klinik sonuçlar ve mortalite ile ilişkilidir. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü ile başvuran ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda işlem öncesi enfarkt ilişkili arter açıklığı ile tiyo/disülfid dengesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ağrı başlangıcı sonrası 12 saat içinde hastaneye başvuran ve perkütan koroner girişim uygulanan 176 ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastası prospektif olarak çalışmaya alındı. Enfarkt ilişkili arter açıklığı miyokard enfarktüsünde tromboliz -TIMI akım derecesine göre belirlendi. TIMI akımı 0,1 ve 2 olanlar enfarkt ilişkili arter non-patent ve TIMI akımı 3 olanlar enfarkt ilişkili arter patent olarak sınıflandırıldı. Bu hastalarda başvuru esnasında tiyo/disülfid dengesi ölçüldü.

Bulgular: İşlem öncesi 71 (%40,3) hastada enfarkt ilişkili arter patent olarak izlendi. Enfarkt ilişkili arter non-patent olan grupta kadın cinsiyet daha fazla ($p=0,048$) idi. Enfarkt ilişkili arter patent olan grupta, non-patent olan gruba göre ejeksiyon fraksiyonu ($p=0,043$), albümin ($p=0,004$), hemoglobin ($p=0,004$), nativ tiyo ($p<0,001$), total tiyo ($p<0,001$) ve nativ/total tiyo oranı ($p=0,001$) daha yüksek; yaş ($p=0,011$), açlık kan şekeri ($p=0,002$), beyaz kan hücresi ($p=0,016$), kırmızı hücre dağılım genişliği ($p=0,044$), disülfid/nativ tiyo oranı ($p<0,001$) ve disülfid/nativ tiyo oranı ($p<0,001$) daha düşük izlenmiştir. Çok değişkenli regresyon analizinde nativ tiyo (OR:1,08, %95 GA: 1,05-1,11, $p<0,001$) enfarkt ilişkili arter açıklığı ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Tiyo/disülfid dengesi ve özellikle nativ tiyo değeri ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında işlem öncesi enfarkt ilişkili arter açıklığı öngördürücüsü olarak potansiyel bir oksidatif stres belirteci olabilir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, Tiyo/disülfid dengesi

The Relationship Between Thiol/Disulfide Homeostasis and Pre-Interventional TIMI Flow in Patients who Underwent Coronary Angiography with a Diagnosis of ST Segment Elevation Myocardial Infarctus

Abstract

Objective: The patency of the infarct-related artery before percutaneous coronary intervention is associated with better clinical outcome and mortality in ST-elevation myocardial infarction. In this study, we evaluated the pre-interventional relationship between infarct-related artery patency and thiol/disulfide homeostasis in patients who presented with ST-elevation myocardial infarction and underwent percutaneous coronary intervention.

Material and Method: A total of 176 patients with ST-elevation myocardial infarction who had applied to the hospital within 2 hours following pain development and underwent percutaneous coronary intervention were prospectively enrolled in this study. The pre-intervention infarct-related artery patency values were determined according to thrombolysis in myocardial infarction flow grades. Thrombolysis in myocardial infarction flow grades of 0, 1 and 2 were defined as non-patent infarct-related artery, while a thrombolysis in myocardial infarction flow grade of 3 was defined as patent infarct-related artery. The thiol/disulfide homeostasis was determined from blood drawn at first application to our center.

Results: The infarct-related artery was patent in 71 (40.3%) pre-interventional measurements. Female sex was significantly more frequent in those with non-patent infarct-related artery ($p=0.048$). The levels of ejection fraction ($p=0.043$), albumin ($p=0.004$), hemoglobin ($p=0.004$), native thiol ($p<0.001$), total thiol ($p<0.001$) and native/total thiol ratio ($p=0.001$) were found to be significantly higher in those with patent infarct-related artery compared to those with non-patent infarct-related artery; whereas age ($p=0.011$), fasting blood glucose ($p=0.002$), white blood cell count ($p=0.016$), red blood cell distribution width ($p=0.044$), disulfide/native thiol ratio ($p<0.001$) and disulfide/total thiol ratio ($p<0.001$) were significantly lower. Multiple regression analysis revealed that native thiol levels were independently and significantly associated with infarct-related artery patency (OR: 1.08, 95% CI: 1.05-1.11, $p<0.001$).

Conclusion: The thiol/disulfide homeostasis and especially native thiol levels, as oxidative stress markers, may be utilized to predict pre-interventional infarct-related artery patency in patients with ST-elevation myocardial infarction.

Keywords: Oxidative stress, Thiol/disulfide homeostasis, ST elevation myocardial infarction

*Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. **Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara.

Yazışma Adresi: Bekir Demirtaş, Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. e-posta: bkrdemirtas@gmail.com

Geliş Tarihi: 13.08.2019, Revize Tarihi: 21.08.2019, Kabul Tarihi: 07.01.2020

ORCID No: BD: 0000-0002-6266-2291, AK: 0000-0003-2672-5109, AK: 0000-0002-6213-1749, ÖE: 0000-0002-2996-3236,

SN: 0000-0002-0974-5717, İEY: 0000-0003-1137-6233, FB: 0000-0002-0341-5346, ÜG: 0000-0002-6604-2970

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Demirtaş B. Korkmaz A. Kösem A. Erel Ö. Neşelioğlu S. Yakıcı İE. Başıyigit F. Güray Ü. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü Nedeniyle Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda Tiyol/Disülfid Dengesinin İşlem Öncesi Enfarkt İlişkili Arter TIMI Akımı ile İlişkisi. MN Kardiyoloji. 2020;27(2):91-97

Giriş

Ülkemizde ve dünyada koroner arter hastalığı (KAH) ve onun bir türü olan akut miyokard enfarktüsü (AME) ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.¹ Ateroskleroz KAH için temel patofizyolojik süreci oluşturur. Miyokard enfarktüsü sonrası ortaya çıkan sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, artmış ölüm oranları ve kötü prognoz ile ilişkilidir.² Ateroskleroz gelişiminde birçok risk faktörü bulunmaktadır. Oksidatif stres alta yatan ve suçlanan risk faktörlerinden birisidir.³ Oksidan/antioksidan dengesi bozulduğunda hücre ölümü ve geri dönüşümsüz hücre hasarı görülür.⁴ Tiyoller sülfidril (-SH) grubu içeren, karbon atomuna; sülfür ve hidrojen atomunun bağlanmasıyla oluşan organik birleşiklerdir. Reaktif oksijen ürünlerinin serbest radikalleri ile reaksiyona girerek hücre ve doku hasarına karşı koruma sağlarlar. Tiyoller oksidan maddeler tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğrar ve disülfid bağları oluşur. Oluşan disülfid yapıları tekrar tiyol gruplarına redükte olur ve dinamik tiyol disülfid dengesi sürdürülür.⁵ Oksidatif stres durumunda kandaki tiyoller azalır ve denge disülfid lehine kayar. Tiyol disülfid dengesinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.⁶ Enfarkt ilişkili arter (EİA); trombüs ya da ateroskleroz ile tıkanan, akut koroner sendromdan (AKS) sorumlu koroner arter olarak tanımlanır.⁷ Koroner anjiyografi (KAG) işleminde damar açıklığını belirlemede miyokard enfarktüsünde tromboliz (TIMI) sınıflaması kullanılır.⁸ Daha erken EİA açıklığı STEMI hastalarında iyi klinik sonuçlar ile ilişkilidir.^{9,10} Literatürü taradığımızda oksidatif stres belirteci olan tiyol/disülfid dengesi ile PKG öncesi EİA açıklığını direkt olarak inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamızda STEMI hastalarında tiyol/disülfid dengesi ile PKG öncesi EİA açıklığının ilişkisinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Mart 2018 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran STEMI hastalarında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için SBÜ Ankara Numune SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 18.03.2018 tarihinde E18-1790 sayı ile onay alınmıştır. Çalışmaya semptomlarının başlangıcından itibaren on iki saat içinde STEMI tanısı konulan ve kliniğimizde primer PKG uygulanan toplam 176 hasta dahil edilmiştir. Oksidatif stres belirteci olan tiyol/disülfid dengesinin STEMI hastalarında primer PKG öncesi EİA açıklığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Girişim sırasında ölenler, tanı süresi on iki saat geçirenler, KABG öyküsü bulunanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, kronik enflamatuvar hastalığı bulunanlar, ciddi karaciğer yetmezliği bulunanlar, bilinen malignite öyküsü olanlar, son bir ay içinde majör cerrahi geçirenler ve koroner anjiyografi işlemini kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri ve sistemik hastalıkları detaylı bir biçimde sorgulanarak kaydedildi. Daha önceden takipte olan hastaların dosyaları detaylı bir biçimde taranarak tıbbi özgeçmişleri incelendi. Tüm hastalara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildi ve onayları alındı (E-18-1790/08.03.2018). Tüm olgulara Axiom Artis Zee cihazıyla (Siemens) Judkins tekniği kullanılarak selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yapıldı. EİA değerlendirmesi TIMI 0-2; non-patent olarak kabul edilirken, TIMI 3; patent kabul edilmiştir. Hastalar EİA patent ve EİA non-patent olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan hastalardan başvuru sırasında biyokimyasal parametreler tiyol/disülfid dengesi testleri için kan örnekleri alınmıştır. Rutin biyokimyasal testler hastanemiz laboratuvarında çalışılmıştır. Tiyol/disülfid ölçümü için alınan örnekler hızlı bir şekilde 1.500 devirde 10 dakika santrifüj edil-

dikten sonra -80 °C'de saklandı. Cobas c501 (Roche) otomatik analizörü ile çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde nicel bağımsız verilerin analizinde normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyenlerde medyan (ortanca), en düşük ve en yüksek değer, nitel bağımsız verilerin analizinde frekans, oran, sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterenler için bağımsız örneklem *t* testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. EİA açıklığının bağımsız öngördürücülerini belirlemek için bağımsız değişkenleri içeren geriye doğru kademeli çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bazal demografik özellikler, kardiyovasküler özellikler ve laboratuvar parametrelerinin tek değişkenli analizinde *p* <0,10 olanlar çok değişkenli analize dahil edildi. *P* değerinin 0,05'ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmadaki hastaların klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	n=176
Yaş, yıl	59,6±11,8
Cinsiyet, Erkek, n(%)	111(%63,1)
Diyabet, n(%)	56(%31,8)
Hipertansiyon, n(%)	70(%39,8)
KAroner arter hastalığı öyküsü, n(%)	54(%30,7)
Sigara, n(%)	71(%40,3)
Serebrovasküler olay öyküsü, n(%)	4(%2,3)
Miyokard enfarktüsünden sorumlu arter	
LAD, n(%)	85(%48,3)
Cx n(%)	46(%26,1)
RCA, n(%)	45(%25,6)

LAD: Sol ön inen koroner arter, CX: Sirkümfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, SS: standart sapma

Toplam 176 çalışma hastasında ortalama yaş 59,6±11,8 yıl olarak izlendi. Cinsiyet açısından 111 (%63,1) erkekten oluşmaktaydı. Diyabet 56 (%31,8), hipertansiyon 70 (%39,8), KAH öyküsü

54 (%30,7), sigara öyküsü 71 (%40,3), serebrovasküler olay (SVO) öyküsü 4 (%2,3) hastada önceden mevcuttu. Hastaların anjiyografi sonuçlarına göre ME'den sorumlu arter LAD 85 (%48,3), Cx 46 (%26,1) ve RCA 45 (%25,6) olarak izlendi.

Enfarkt ilişkili arter açıklığına göre hastalar işlem öncesi EİA patent ve non patent olarak iki gruba ayrıldı ve klinik özellikleri tablo 2'de, laboratuvar özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir. EİA non-patent olan grupta yaş daha yüksek izlendi (61,7±11,8 yıla karşı 56,5±11,2 yıl, *p*=0,011). Kadın cinsiyet EİA non patent olan grupta daha fazla idi (%42,9-%28,2, *p*=0,048). Diğer klinik özelliklerde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 2: Enfarkt ilişkili arter açıklığının patent ve non-patent gruplarına göre klinik özellikleri

Değişkenler	EİA patent n: 71	EİA non-patent n: 105	<i>p</i>
Yaş, yıl	56,5±11,2	61,7±11,8	0,011*
Cinsiyet, Erkek, n(%)	51(%71,8)	60(%57,1)	0,048*
Diyabet, n(%)	18(%25,4)	38(%36,2)	0,130
Hipertansiyon, n(%)	23(%32,4)	47(%44,8)	0,100
KAH öyküsü, n(%)	21(%29,6)	33(%31,4)	0,794
Sigara, n(%)	36(%39,5)	34(%40,4)	0,262
SVO öyküsü, n(%)	0(%0)	4(%3,8)	0,149
Miyokard enfarktüsünden sorumlu arter			
LAD, n(%)	35(%49,3)	50(%47,6)	
Cx, n(%)	16(%22,5)	30(%28,6)	0,628
RCA, n(%)	20(%28,2)	25(%23,8)	

EİA: Enfarkt ilişkili arter açıklığı, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirkümfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter. **p*<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tablo 3: Enfarkt ilişkili arter açıklığının patent ve non-patent gruplarına göre laboratuvar özellikleri

Değişkenler	EİA patent n: 71	EİA non-patent n: 105	<i>p</i>
EF (%)**	51,0(30.0-65.0)	45,0(20-65)	0,043*
Albümin(g/L)**	4,5(3.90-4.95)	4,2(2.99-4.78)	0,001*
AKŞ (mg/dL)**	118,0(78-417)	137,0(56-533)	0,002*
Trigliserid (mg/dL)**	111,0(25-458)	117,0(31-685)	0,510
T. kolesterol (mg/dL)**	185,0(95-260)	178,0(77-404)	0,316
HDL-K (mg/dL)**	38,0(29-56)	37,0(20-71)	0,795
LDL-K (mg/dL)***	107,7±33.3	112,5±43,0	0,586
LDH (IU/L)**	239,0(103-900)	284,0(26-909)	0,081
WBC (x109/L)**	9500(6000-20800)	11200(3700-32800)	0,016*
Hb (g/dL)**	14,6(10-17)	13,6(6-17)	0,004*
RDW (%)**	13,4(11,7-17,2)	13,9(10-21,3)	0,044*

EİA: Enfarkt ilişkili arter açıklığı, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, AKŞ: Açlık kan şekeri, T. kolesterol: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LDH: Laktat dehidrogenaz, WBC: Beyaz kan hücresi, Hb: Hemoglobin, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği. **p*<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. **Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum değer-maksimum değer). ***Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

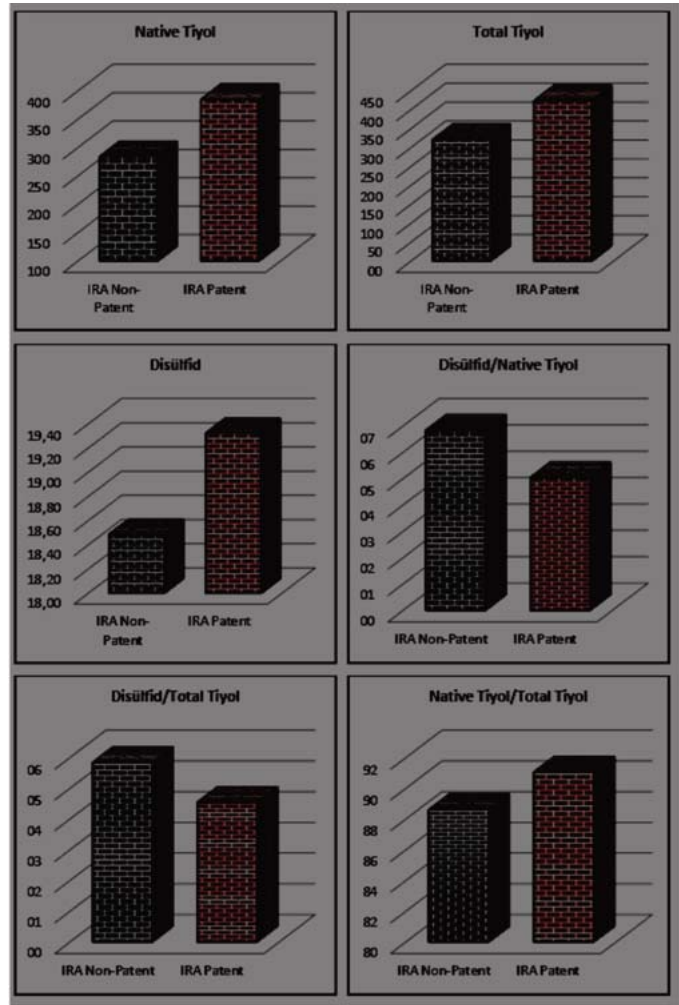
Enfarkt ilişkili arter patent olan grupta eejeksiyon fraksiyonu (EF) (%50±10,7'ye karşılık %45,7±12,7 *p* =0,043), albümin

($4,5 \pm 0,2$ g/L'ye karşılık $4,1 \pm 0,4$ g/L $p = 0,001$) ve hemoglobin ($14,1 \pm 1,8$ g/dL'ye karşılık $13,3 \pm 2,0$ g/dL $p = 0,004$) değerleri EİA non-patent olan gruba göre daha yüksek izlenmiştir. EİA patent olan grupta açlık kan şekeri (AKŞ) ($134,0 \pm 64,7$ mg/dL'ye karşılık $160,1 \pm 84,1$ mg/dL $p = 0,002$), WBC ($10.968 \pm 4.503 \times 10^9/L$ 'ye karşılık $11877 \pm 3760 \times 10^9/L$ $p = 0,016$) ve RDW ($\%13,6 \pm 1,2$ 'ye karşılık $\%14,2 \pm 2,1$ $p = 0,044$) değerleri EİA non-patent olan gruba göre düşük izlenmiştir. Diğer laboratuvar parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

Enfarkt ilişkili arter açıklığına göre hastaların tiyol/disülfid dengesi değerleri tablo 4'de gösterilmiştir. Bu değerlere ilişkin grafik şekil 1'de sunulmuştur.

Enfarkt ilişkili arter patent olan grupta nativ tiyol ($384,8 \pm 36,8$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye karşılık $284,1 \pm 48,2$ $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,001$), total tiyol ($423,9 \pm 41,8$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye karşılık $321,3 \pm 51,0$ $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,001$) ve nativ tiyol/ total tiyol ($\%91,0 \pm 2,8$ 'e karşılık $\%88,6 \pm 4,9$ $p = 0,001$) değerleri EİA non-patent olan gruba göre daha yüksekti. EİA patent olan grupta disülfid/nativ tiyol ($\%5,0 \pm 1,6$ 'ya karşılık $\%6,8 \pm 3,3$ $p < 0,001$) ve disülfid / total tiyol ($\%4,5 \pm 1,4$ 'e karşılık $\%5,8 \pm 2,4$ $p < 0,001$) değerleri EİA non-patent olan gruba göre daha düşük izlendi. Her iki grup arasında disülfid değeri açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Enfarkt ilişkili arter açıklığına göre hastaların bazal demografik özellikleri ve bulgularının tek değişkenli analizi yapıldığında $p < 0,05$ olan parametreler çok değişkenli analiz ile tekrar değerlendirilmiştir ve Tablo 5'de gösterilmiştir. EİA patent grupta nativ tiyol anlamlı farklılık göstermektedir. Nativ tiyol ($p < 0,001$, OR:1,08, HR:1,05-1,11) değerinin çok değişkenli analizde işlem öncesi EİA açıklığının bağımsız bir ön gördürücüsü olduğu izlenmiştir.



Şekil 1: Enfarkt ilişkili damar açıklığına göre tiyol/disülfid dengesi değerlerinin grafiği

Tartışma

Çalışmamızda STEMI ile başvuran ve primer PKG uygulanan hastalarda başvuru sırasındaki tiyol/disülfid dengesi ile işlem öncesi EİA açıklığı değerlendirilmiştir. Özellikle native tiyol düzeyinin EİA açıklığının bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptadık. Tiyol/disülfid dengesi

Tablo 4: Enfarkt ilişkili damar açıklığına göre tiyol/disülfid dengesi değerleri

Değişkenler	EİA patent n=71	EİA non-patent n=105	p
Nativ Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)***	$384,8 \pm 36,8$	$284,1 \pm 48,2$	$<0,001^*$
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)***	$423,9 \pm 41,8$	$321,3 \pm 51,0$	$<0,001^*$
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)***	$19,3 \pm 6,3$	$18,5 \pm 7,0$	0,418
Disülfid/Nativ Tiyol(%)**	$5,2(0,48-7,97)$	$6,9(1,38-22,06)$	$<0,001^*$
Disülfid/Total Tiyol(%)**	$4,7(0,47-6,88)$	$6,0(1,34-15,31)$	$<0,001^*$
Nativ Tiyol/Total Tiyol(%)**	$90,6(86,25-99,05)$	$88,0(69,39-97,32)$	0,001*

EİA: Enfarkt ilişkili damar, İÖ-IRA: İşlem öncesi enfarkt ilişkili arter açıklığı, * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir, **Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum değer-maksimum değer), ***Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi.

STEMI hastalarında işlem öncesi EİA açıklığı öngördürücüsü olarak potansiyel bir oksidatif stres belirteci olabilir.

Miyokard enfarktüsü sonrası prognoz tayini hastaların kardiyovasküler olay yaşama riskini tahmin etme sürecidir. Ölüm ve kötü prognozun başlıca belirleyicisi miyokardiyal nekrozun yaygınlığıdır. EİA akımının STEMI'li hastalarda istenmeyen olay etkilerinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.¹¹ Stone ve ark.'nın¹² yaptıkları çalışmada EİA patent olan grupta 6 aylık takipte non-patent gruba göre daha iyi kardiyovasküler sonuçların olduğu gösterilmiştir. Rakowski ve ark.'nın¹³ yaptığı STEMI çalışmasında ise EİA açıklığının daha iyi revaskülarizasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Primer PKG öncesi EİA non-patent olanlarda işlem sonrası TIMI akımından bağımsız olarak uzun ve kısa dönem mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Brodie ve ark.¹⁵ primer PKG öncesi EİA patent olmasının prosedür sonrası başarıyı, hastane içi mortaliteyi ve ventriküler performansın korunmasını daha iyi etkilediğini göstermiştir.

Li ve arkadaşları¹⁶ 998 STEMI hastanın dahil edildiği çalışmada homosistein ve C-reaktif protein düzeylerinin EİA açıklığını öngörmeye kullanılabileceğini saptamışlardır. Hastalar arasında EİA patent olan grupta EF değeri daha yüksek izlenmiştir.

Enfarkt ilişkili arter açıklığını öngörmeye diyabet öyküsü, başvuru sırasında Killip sınıf 1 olması ve sigaranın daha önceki çalışmalarda ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Anjiyografik olarak koroner arter hastalığının ciddiyeti ve uzun kapı balon zamanı araştırılmış ve ilişkili bulunmuştur.¹⁸ Hastane öncesi verilen trombolitik tedavi, daha öncesine ait beta bloker kullanımı ve patent antiagregan kullanımı araştırılmış ve daha iyi EİA açıklığı ile ilişkilendirilmiştir.^{19,20} Biyokimyasal olarak PLR, NLR^{21,22} prokalsitonin düzeyi,²³ bilirubin düzeyleri²⁴ ve homosistein¹⁶ düzeyi önceki çalışmalarda araştırılmış ve ilişkili bulunmuştur.

Tiyoller insanlarda antioksidan savunma mekanizmasında önemli role sahiptir. Son yapılan çalışmalar oksidatif strese karşı korunmada tiyol/disülfid dengesinin önemini göstermiştir. Kundi ve ark.²⁵ akut miyokard enfarktüsü hastalarında tiyol/disülfid dengesinin rolünü araştırmıştır. Çalışma sonucunda akut miyokard enfarktüsü grubunda sağlıklı erişkinlere göre nativ tiyol ve total tiyol seviyelerinin daha düşük, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının daha yüksek olduğunu

saptamıştır. Yüksek disülfid düzeyi ve disülfid/total tiyol seviyesinin akut miyokard enfarktüsü için bir risk belirteci olduğunu bildirmiştir.²⁵ Başka bir çalışmada ise NSTEMI prognozu ile tiyol/disülfid dengesi karşılaştırılmış ve NSTEMI grubunda nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol seviyeleri daha düşük saptanırken; disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca total tiyol ve nativ tiyol seviyeleri ise prognoz belirlemede sıklıkla kullanılan GRACE risk skoru ile ilişkili izlenmiştir. Sonuç olarak nativ tiyol seviyelerinin NSTEMI prognozunu göstermede güçlü bir öngördürücü olduğunu bildirmiştir.²⁶

Bu çalışmaların ışığında tiyol/disülfid dengesi oksidatif stres belirteçlerine katkıda bulunan faktörlerden biri olarak düşünülebilir. Çalışmamızda oksidatif stres belirteci tiyol/disülfid dengesi EİA açıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu da daha önce akut koroner sendrom hastalarında yapılan benzer oksidatif stres ve enflamasyon çalışmaları ile uyumlu görünmektedir.

Yaş ve cinsiyetin EİA üzerine anlamlı etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmemiştir.¹⁶⁻²³ Çalışmamızda ise yaş ve cinsiyet ilk değerlendirmede anlamlı çıksa da çok değişkenli regresyon analizinde EİA açıklığı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. EF, miyokard enfarktüsü sonrası prognoz ve mortalite açısından önemli bir belirteçtir.²⁷ EİA'nın patent olması birçok çalışmada daha iyi EF ile ilişkili bulunmuştur.^{19,20,22,28} Çalışmamızda da benzer şekilde işlem öncesi ve sonrası EİA patent grupta EF değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir. Daha önceki AKS çalışmalarında albümin seviyesinin düşük olmasının kötü kardiyak sonuçlarla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.²⁹ Çalışmamızda işlem öncesi ve sonrası patent olan grupta albümin seviyesi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Koroner aterom plağının rüptürü veya erozyonu STEMI sürecini başlatan olaydır. Subendokardiyal yapıların kan ile teması ile birlikte trombotik süreç başlar ve olay trombüs oluşumu ile birlikte miyokardiyal hasarlanmaya doğru ilerler. Enflamasyonun bu sürecin başında ve ilerlemesinde rol oynadığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir.³⁰ Dolayısıyla enflamasyonun EİA açıklığını etkilediği düşünülebilir.¹⁵ Çalışmamızda beyaz kan hücresi (WBC) sayısının işlem öncesi non-patent grupta fazla olması artmış enflamasyon ve buna bağlı daha az EİA açıklığını gösterebilir. Daha önce birçok çalışmada pro-enflamatuvar ve protombotik belirteçlerin EİA açıklığı

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{23,31,32} Bizim çalışmamızda RDW benzer şekilde ilişkili görünmektedir. İşlem sonrası EİA patent olan gruba göre, non-patent olan grupta izlenen LDH yüksekliği, azalmış akıma bağlı artmış miyokardiyal hasarlanmanın bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda işlem öncesi EİA patent olan grupta nativ tiyol, total tiyol seviyeleri ve nativ tiyol/total tiyol oranını yüksek; disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarını düşük olarak saptadık. Çok değişkenli regresyon analizinde ise nativ tiyol düzeyinin işlem öncesi EİA açıklığını göstermede bağımsız bir öngördürücü olduğunu saptadık. Bu bulgulara dayanarak tiyol/disülfid dengesinin EİA açıklığını öngörmeye önemli bir rol oynadığı tahmin edilebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. İlk olarak tek merkezli, prospektif tasarım ön yargılara yol açmış olabilir. Örneklemin küçük olması ikinci ve önemli diğer kısıtlılamadır. Ayrıca oksidatif stresi birçok durum etkileyebilir ve bu dinamik süreç üzerinde etkili olabilir. Ayrıca çalışmada bir hastadan tek değer bakılması ve zaman aralığında tekrarlayan değerler bakılmaması diğer bir kısıtlayıcı unsurdur.

Sonuç

Çalışmamızın sonucu STEMI ile başvuran hastalarda tiyol/disülfid dengesinin EİA açıklığını tahmin etmede faydalı bir biyokimyasal risk belirleyicisi olabileceğini göstermektedir. Daha büyük ve kapsamlı bir çalışma yapılması gerekli görünmektedir. Tiyol/disülfid dengesinin kanda çalışılması EİA açıklığı ve prognoz ile ilgili bilgi verebilir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: BD: Fikir/kavram, tasarım, denetleme/danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, makale yazımı, malzemeler. AK: Fikir/kavram, denetleme/danışmanlık, analiz ve yorum. AK: Tasarım, analiz ve yorum, kaynak taraması, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama. ÖE: Tasarım, kaynak taraması, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama. SN: Tasarım, kaynak taraması, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama. İEY: Veri toplama ve işleme, makale yazımı, malzemeler. FB: Veri toplama ve işleme, makale yazımı, malzemeler. ÜG: Fikir/kavram, denetleme/danışmanlık, analiz ve yorum, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama.

Kaynaklar

1. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, editör. TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul: Yelken Basım. 2005;20-7.
2. Norris RM. Barnaby PF. Brandt PW. et al. Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. Am J Cardiol. 1984;53(4):408-13.
3. Saita E. Kondo K. Momiyama Y. Anti-inflammatory diet for atherosclerosis and Coronary artery disease: antioxidant foods. Clin Med Insights Cardiol. 2015;8:61-5.
4. Go YM. Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med. 2011;50:495-509.
5. Jones DP. Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic Biol Med. 2009;47(10):1329-38.
6. Go YM. Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med. 2011;50:495-509.
7. Gibson CM. Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? Circulation. 2003;108(5):504-7.
8. The TIMI study group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. N Engl J Med. 1985;312:932-6.
9. Montalescot G. Barragan P. Wittenberg O. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. New Engl J Med. 2001;344(25):1895-903.
10. van't Hof AWJ. Berg J. Heestermans T. et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation 2 study g. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9638):537-46.
11. Lamas GA. Flaker GC. Mitchell G. et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. Circulation. 1995;92(5):1101-9.
12. Stone GW. Cox D. Garcia E. et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction. Circulation. 2001;104(6):636-41.
13. Rakowski T. Dudek D. Dziewierz A. et al. Impact of infarct-related artery patency before primary PCI on outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. Eur Intervent. 2013;8(11):1307-14.
14. Valgimigli M. Campo G. Malagutti P. et al. Persistent coronary no flow after wire insertion is an early and readily available mortality risk factor despite successful mechani-

- cal intervention in acute myocardial infarction: a pooled analysis from the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(1):51-62.
15. Brodie BR. Stuckey TD. Hansen C. Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;85(1):13-8.
 16. Li J. Zhou Y. Zhang Y. Zheng J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):125.
 17. Bongard V. Puel J. Savary D. et al. Predictors of infarct artery patency after prehospital thrombolysis: the multicentre, prospective, observational OPTIMAL study. *Heart.* 2009;95:799-806.
 18. Bailleur C. Puymirat E. Aissaoui N. et al. Factors associated with infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention for st-elevation myocardial infarction (from the FAST-MI 2010 registry). *Am J Cardiol.* 2016;117:17-21.
 19. Zeymer U. Huber K. Fu Y. et al. Impact of TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction on clinical outcome: results from the ASSENT-4 PCI study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(2):136-42.
 20. Brener SJ. Mehran R. Brodie BR. et al. Predictors and implications of coronary infarct artery patency at initial angiography in patients with acute myocardial infarction (from the Cadillac and Horizons-AMI Trials). *Am J Cardiol.* 2011;108:918-23.
 21. Yayla Ç., Akboğa MK. Canpolat U. et al. Platelet to Lymphocyte Ratio Can Be a Predictor of Infarct-Related Artery Patency in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2015;(66)9:831-6.
 22. Oylumlu M. Doğan A. Ercan S. Kilit C. Amasyali B. The relationship between TIMI flow grade and hematological parameters in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Gaziantep Med J.* 2014;20(2):165-9.
 23. Murat SN. Kurtul A. Celik IE. et al. The association of serum procalcitonin level with the no-reflow phenomenon after a primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2016;27(2):116-21.
 24. Acet H. Ertiş F. Akil MA. et al. A novel predictor of infarct-related artery patency before percutaneous intervention and in-hospital outcomes for ST-segment elevation myocardial infarction patients: Serum bilirubin level. *Advanc Intervent Cardiol.* 2014;10(2):91-7.
 25. Kundi H. Ates I. Kiziltunc E. et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med.* 2015;33:1567-71.
 26. Sivri S. Kasapkara HA. Polat M. et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and its prognostic value in patients with non-ST elevation-acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska.* 2018;76:426-32.
 27. Stone GW. Grines CL. Browne KF. et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):370-7.
 28. Dziewierz A. Infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction: A blessing in disguise? *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(6):383-5.
 29. Akkuş O. Topuz M. Koca H. et al. The relationship between low thiol levels and major adverse cardiovascular events after primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI. *T Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(4):248-59.
 30. Maseri A. and Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation.* 2003;107(16):2068-71.
 31. Doğan M. Akyel A. Bilgin M. et al. Can admission neutrophil to lymphocyte ratio predict infarct-related artery patency in ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(2):172-6.
 32. Elbasan Z. Gür M. Sahin DY. et al. Association of mean platelet volume and pre-and postinterventional flow with infarct-related artery in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology.* 2013;64(6):440-6.