

# Kardiyomiyopatilerde Nitrik Oksit Metabolitleri ve Kardiyak Troponin I

[Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Troponin I Levels in Cardiomyopathies]

Fırat Uncugil<sup>(1)</sup>

Elmas Ögüş<sup>(1)</sup>

Ali Rıza Erbay<sup>(2)</sup>

Ahmet Düzoylum<sup>(1)</sup>

Doğan Yücel<sup>(1)</sup>

(1) S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Ankara

(2) S.B. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

## Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Doç. Dr. Doğan Yücel

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Biyokimya Laboratuvarı, Ankara

Tel: +90312 363 33 30 /1648

Fax: +90312 362 18 57

E-mail: doyuycel@yahoo.com

Kayıt tarihi 10 Aralık 2003; kabul tarihi 5 Nisan 2004  
[Received 10 December 2003; accepted 5 April 2004]

## ÖZET

Bu çalışmada kardiyomiyopati tanısı alan 65 hasta ve kontrol grubu olarak 29 sağlıklı kişide serum cTnI, nitrat ve nitrit düzeyleri tayin edildi. İskemik kardiyomiyopati hasta grubu 4 kadın ve 15 erkek (yaşları sırasıyla  $65.8 \pm 7.5$  ve  $57.9 \pm 9.8$ ), hipertrofik kardiyomiyopati hasta grubu 12 kadın ve 8 erkek (yaşları sırasıyla  $55.9 \pm 16.5$  ve  $61.3 \pm 9.0$ ), dilate kardiyomiyopati hasta grubu ise 7 kadın ve 19 erkek (yaşları sırasıyla  $54.0 \pm 20.9$  ve  $47.1 \pm 2.00$ ) hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise 14 kadın ve 15 erkekten (yaşları sırasıyla  $58.8 \pm 10.7$  ve  $53.5 \pm 10.4$ ) oluşturuldu. cTnI düzeyleri immunofluorometrik yöntemle, nitrit ve nitrat düzeyleri Smarason tarafından modifiye edilen Griess ayırıcı ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kardiyomiyopati hasta grubu ile kontrol grubu arasında nitrit, nitrat ve cTnI düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ( $p < 0.05$ ). Kardiyomiyopati alt gruplarında en yüksek nitrit ve nitrat düzeyleri dilate kardiyomiyopati grubunda bulundu. Kardiyomiyopati alt grupları arasında, ölçülen parametreler açısından anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Kardiyomiyopati alt grupları ve kontrol grubunun multivariate ANOVA analizinde yalnızca kontrol grubunun nitrit düzeyleri ile dilate kardiyomiyopati, iskemik kardiyomiyopati ve hipertrofik kardiyomiyopati nitrit düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu. Sonuç olarak cTnI, nitrit ve nitrat düzeyleri kardiyomiyopatili hastalarda artmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyomiyopati, kardiyak troponin I, nitrik oksit, nitrat, nitrit, kalp yetmezliği

## ABSTRACT

In this study, we determined serum nitrate, nitrite and cardiac troponin I levels in 65 patients who diagnosed as cardiomyopathy and 29 healthy subjects as control. 19 patients with ischemic cardiomyopathy (15 male, 4 female; aged  $57.86 \pm 9.8$  and  $65.75 \pm 7.5$ , respectively), 20 patients with hypertrophic cardiomyopathy (8 male, 12 female; aged  $61.25 \pm 9.0$  and  $55.83 \pm 16.5$ , respectively), 26 patients with dilated cardiomyopathy (19 male, 7 female; aged  $47.05 \pm 20.0$  and  $54.00 \pm 20.9$ , respectively) and 29 healthy controls (15 male, 14 female; aged  $53.53 \pm 10.4$  and  $58.78 \pm 10.7$  respectively) were included in the study. Cardiac troponin I levels were determined with an immunofluorometric method. Nitrite and nitrate levels were determined spectrophotometrically with Griess method modified by Smarason. Serum nitrite, nitrate and cardiac troponin I levels were higher in whole cardiomyopathy group when compared with control group ( $p < 0.05$ ). Dilated cardiomyopathy group showed the highest serum nitrite and nitrate levels between the cardiomyopathy groups. There was not a significant correlation between the parameters measured in cardiomyopathy groups. Only nitrite levels of cardiomyopathy subgroups showed significant differences as compared with control group by multivariate ANOVA analysis. In conclusion, increased levels of serum nitrite, nitrate and cardiac troponin I were associated with cardiomyopathies.

**Key words:** Cardiomyopathy, cardiac troponin I, nitric oxide, nitrate, nitrite, heart failure

## GİRİŞ

Kardiyomiyopatiler (KMP), kalp kasını tutan hastalıklardır. Bu hastalıklar genellikle kalpte dilatasyon ve kalp kontraktilesinde azalma ile beraberdir. Kardiyomiyopatiler günümüzde önemli bir sağlık sorunudur, genellikle kısa zamanda kalp yetmezliği oluşmakta ve hastalar kötü prognoz göstermektedir (1).

Troponinler, kardiyospesifik proteinlerdir. Son yıllarda troponinler gibi kalp hastalıklarını belirlemede yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren belirteçlerin ortaya çıkmasıyla kalp hastalıklarına daha doğru ve daha erken olarak tanı konulması mümkün olmuştur. Bu hastalıklara erken tanı konulması da, gerek tedavi açısından, gerekse uygun tedbirlerin önceden alınabilmesi nedeni ile prognoz açısından çok önemlidir (2-4). Kardiyomiyopati hastalarında troponin düzeyleri ve bunun prognozla ilişkisi üzerine yapılmış az sayıda çalışma vardır. Kardiyak troponinler minör kalp hasarının belirlenmesinde mevcut tüm kardiyak belirteçlerden üstündür. Kardiyak troponinler, kardiyomiyopati hastalarda da kalp dokusundaki hasarı diğer belirteçlere oranla daha iyi gösterebilir (5).

Nitrik oksit (NO), radikal özelliğinde ve gaz yapısında bir moleküldür. Nitrik oksitin serbest radikal özelliği ve vazodilatör etkisi bu konuda son zamanlarda çok sayıda çalışma yapılmasına neden olmuştur (6-8). Bu çalışmalara göre nitrik oksitin kalp dokusunda, iskemide antianjinal etkilerinin olduğu, ayrıca, kalp dokusunun iskemiye hazırlanmasında da etkili olduğu ileri sürülmektedir. Buna dayanarak son zamanlarda nitratların, iskemiye bağlı miyokard hasarının engellenmesi için profilaktik olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (9). Bu olumlu etkilerine karşılık, nitrik oksitin vazodilatör etkisi kalp yetmezliği olan hastalarda kalbin iş yükünü daha da artırabilir, ayrıca serbest radikal özelliği nedeniyle NO kardiyomiyopati hastalarda sık karşılaşılan fatal aritmilerle ilişkili olabilir. Öte yandan, nitrik oksitin kalp üzerinde kontraksiyon zamanını kısalttığı ve negatif inotropik etkisinin olabileceği bilinmektedir (10). Bütün bu olumsuz etkiler kardiyomiyopati hastalarda klinik tabloyu daha da kötüleştirir.

Bu çalışmanın amacı kardiyomiyopati hastalarda kalp dokusundaki hasarı gösterebilmek amacıyla kardiyak troponin I düzeylerini tayin etmek, nitrik oksit metabolitleri olan nitrit ve nitrat düzeylerini ölçerek bu parametrelerin kardiyomiyopatilerle ilişkilerini araştırmak ve hasta grupları ile kontrol grubunda bu parametreler arasındaki farkı ve bağıntıyı göstermektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü'nde yapılmıştır. Çalışma grupları Kardiyoloji Kliniği'nde kardiyomiyopati tanısıyla izlenen hastalardan oluşmuştur. Hastaların tanısında klinik

bulgular, hikaye, laboratuvar bulguları, EKG, ekokardiyografi, akciğer grafisi ve anjiyografi bulguları esas alınmıştır.

Hasta grubu kardiyomiyopati tanısı alan 23 kadın ve 42 erkek olmak üzere 65 hastadan oluşuyordu. Dilate kardiyomiyopati (DKMP) hasta grubu, n=26 (19 erkek, yaş: 47±20; 7 kadın, yaş: 54±20), anjiyografik olarak koroner arterleri normal, ventriküllerinde dilatasyon görülen hastalardan oluşmuştur. Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) hasta grubu, n=20 (8 erkek, yaş: 61±9; 12 kadın, yaş: 56 ±17), anjiyografik olarak koroner arterleri normal, ventriküllerinde hipertrofi görülen hastalardan oluşmuştur. İskemik kardiyomiyopati (İKMP) hasta grubu, n=19 (15 erkek, yaş: 58±10; 4 kadın, yaş: 66 ±8), anjiyografik olarak koroner arterlerinde darlık olan, kardiyomiyopati hastalarından oluşmuştur. Kontrol grubu, n=29 (15 erkek, yaş: 54±10; 14 kadın, yaş: 59±11), anjiyografik olarak normal olan, sağlıklı kişilerden oluşmuştur.

Hastaların tümü standart tedavi (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri + diüretik) almakta idi. Oral nitrat tedavisi alan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışma protokolümüz hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Nitrat, nitrit ve cTnI ölçümleri için kan örnekleri Vacutainer jelli tüplere alındı, 1300 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumlar ayrılarak analiz edilecek güne kadar -20 °C'de saklandı.

Serumda nitrat ve nitrit düzeylerinin ölçümü için Smarason tarafından modifiye edilen enzimatik yöntem kullanıldı (11). Buradaki prensip nitrat redüktaz enzimi ile nitrat'ın nitrite çevrilmesine dayanır. Böylece nitrat + nitrit düzeyleri Griess reaksiyonuyla ölçülür. Daha sonra enzimatik dönüşüm olmaksızın nitrit düzeyleri yine Griess reaksiyonu ile ölçüldü. Nitrat + nitrit düzeylerinden doğrudan ölçülen nitrit düzeylerinin çıkartılmasıyla nitrat düzeyleri elde edildi. Nitrit'in, Griess ayırıcı ile verdiği pembe renk 548 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kalibrasyon için standart olarak 5, 12.5, 25, 50 ve 100 µmol/L konsantrasyonda sodyum nitrit çözeltileri kullanıldı. Serumda cTnI düzeylerinin tayini, immünlorometrik ölçüm prensibine dayanan Innotracs AIO "time resolved" florometre (Turku, Finlandiya) cihazı ile yapıldı. Reaktif olarak Innotracs AIO reaktifleri ve kalibratörü kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler için kontrol ve kardiyomiyopati hasta grupları arasındaki farkları incelemek için çok değişkenli ANOVA (multivariate ANOVA: MANOVA) testi yapıldı, p<0.05 ise gruplar arası fark önemli kabul edildi. Tüm gruplar arasındaki farkları saptayabilmek için post hoc Tukey testi yapıldı. Tüm KMP grubu ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farklar ise bağımsız Student t testi ile araştırıldı, p<0.05 ise gruplar arasındaki fark önemli kabul edildi. Parametreler arasındaki bağıntı Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Win-

dows versiyon 10,0 paket istatistik programı (Real State Corporation, İngiltere) ile yapıldı.

## BULGULAR

Kardiyomiyopati hasta grupları ve kontrol grubunda serumda ölçülen total nitrit, nitrat, nitrit ve cTnI düzeyleri Tablo 1 ve Şekil 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Bu sonuçlara göre, KMP hastaları ile kontrol grubu nitrat, nitrit ve cTnI değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla;  $p = 0.01$ ,  $p = 0.0003$  ve  $p=0.043$ ). Bu farklılıklar, hasta grubunda artış yönünde idi.

İKMP, DKMP ve HKMP hastaları ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda; İKMP ve DKMP hastaları ile kontrol grubunun serum nitrat değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla;  $p= 0.031$  ve  $p=0.01$ ). HKMP hastaları ile kontrol grubundaki serum nitrat değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.058$ ). İKMP, HKMP, DKMP hastaları ve kontrol grubunda serum nitrit değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla;  $p= 0.0001$ ,  $p= 0.0007$  ve  $p = 0.001$ ).

İKMP, HKMP, DKMP hastaları ve kontrol grubunda serumda cTnI ölçülmesiyle elde edilen değerlere göre, yalnızca DKMP hastaları ile kontrol grubu cTnI değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p= 0.0018$ ).

İKMP, DKMP, HKMP hastaları ve kontrol grubunda nitrat, nitrit ve cTnI düzeyleri arasındaki korelasyonlar anlamlı bulunamadı.

KMP hastalarının nitrit ve nitrat düzeyleri ile cTnI düzeyleri arasındaki korelasyonlarda; KMP nitrat düzeyleri ile KMP cTnI arasında anlamlı ilişki bulundu ( $r=0.498$ ;  $p<0.05$ ). Diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hasta ve kontrol grubu birlikte incelendiğinde ( $n=94$ ), tüm çalışma grubunda nitrat düzeyleri ile cTnI düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0.495$ ,  $p<0.05$ ); nitrit düzeyleri ile cTnI düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanamadı.

Hasta grupları ve kontrol grubu nitrat, nitrit ve cTnI düzeyleri arasındaki farklar değerlendirildiğinde; İKMP, HKMP ve DKMP nitrit düzeyleri ile kontrol nitrit düzeyleri arasında Multivariate ANOVA testinde anlamlı bir

**Tablo 1** KMP Hastaları ve Kontrol Grubunda Nitrat, Nitrit ve cTnI Düzeyleri

	Nitrat $\mu\text{mol/L}$ $\bar{x} \pm \text{SD}$	Nitrit $\mu\text{mol/L}$ $\bar{x} \pm \text{SD}$	cTnI $\mu\text{g/L}$ $\bar{x} \pm \text{SD}$
<b>Kontrol</b>	26.84 $\pm$ 12.17	6.45 $\pm$ 1.07	0.03 $\pm$ 0.02
<b>KMP</b>	35.62 $\pm$ 19.14	11.10 $\pm$ 6.96	0.06 $\pm$ 0.14
<b>İKMP</b>	34.07 $\pm$ 13.75	10.95 $\pm$ 4.98	0.04 $\pm$ 0.06
<b>HKMP</b>	34.75 $\pm$ 22.37	10.83 $\pm$ 6.89	0.08 $\pm$ 0.23
<b>DKMP</b>	37.44 $\pm$ 20.38	11.40 $\pm$ 9.34	0.05 $\pm$ 0.05

fark bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer parametreler için ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

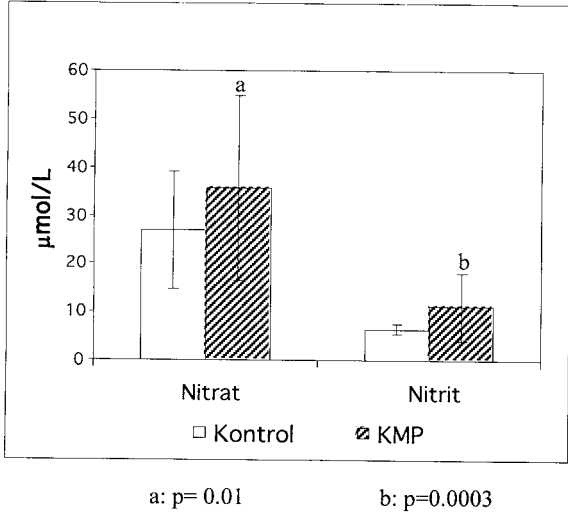
Son yıllarda, kardiyomiyopatilerle ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmaların çoğu, kalbin kontraktıl fonksiyonundaki azalmanın, hemodinamideki bozulmanın nedenleri ve nasıl giderileceği konusunda yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda fonksiyon bozukluklarını açıklamak için serbest radikallerin etkileri üzerinde durulmuş ve genel olarak KMP'li hastalarda oksidatif stresin arttığı belirlenmiştir (12,13).

NO, bir serbest radikaldir. Ayrıca, organizmada peroksinitrit anyonu ve hidroksil radikali gibi çok etkin radikallerin üretilmesine neden olur. Bu radikaller dokulara zarar verebilir, kalpte kontraktıl fonksiyonu bozabilir, çeşitli iyon pompalarını etkisiz kılarak iletim bozukluklarına yol açabilir. Öte yandan NO'in doğrudan doğruya mitokondriyal solunum zincirini inhibe ettiği bilinmektedir. Kalpte, miyositlerin üçte birini mitokondriler oluşturur. Dolayısıyla, mitokondriyal solunum zincirindeki bozukluklar kontraktıl fonksiyonu bozar ve dokuda hasar ortaya çıkar (14). Kardiyak hasarın en iyi göstergeleri ise cTn'lerdir.

Çalışmamızda en sık karşılaşılan kardiyomiyopati tiplerinden İKMP, DKMP ve HKMP'de NO düzeyleri hakkında bilgi edinilmeye çalışıldı ve NO düzeylerinin en iyi kardiyak hasar göstergelerinden olan cTnI ile bağıntısı araştırıldı. Ancak, doğrudan doğruya NO ölçmek çok zor olduğundan, NO metabolitleri olan nitrit ve nitrat düzeyleri belirlendi.

Çalışmamızda KMP hastalarında nitrit, nitrat ve cTnI düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdi ( $p<0.05$ ). KMP hastaları grupları halinde incelendiğinde İKMP ve DKMP nitrat düzeyleri ile kontrol grubu nitrat düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ). HKMP nitrat düzeyleri ile kontrol grubu nitrat düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). DKMP, İKMP ve HKMP nitrit düzeyleri ile kontrol grubu nitrit düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p< 0.05$ ).

Sato ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada DKMP ve HKMP'lerde, ayrıca Rakhit ve arkadaşları (16) ise DKMP ve İKMP'lerde nitrit ve nitrat düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda DKMP'deki artış İKMP'den daha belirgindir. Literatürde İKMP ile HKMP nitrat düzeylerini karşılaştıran bir yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızda İKMP'deki nitrat ve nitrit düzeyleri, DKMP'den daha düşük bulunmuştur. Bunu aterosklerotik damarlardan NO salınımının, damar endoteliumundaki dejenerasyon nedeniyle normal damarlara göre daha düşük olması ile açıklayabiliriz. Tüm KMP'li hastalarda nitrat ve nitrit artışı, bu hastalarda NO yüksekliğini göstermektedir ve genel olarak literatür bilgisi ile uyumludur. Ayrıca, lite-



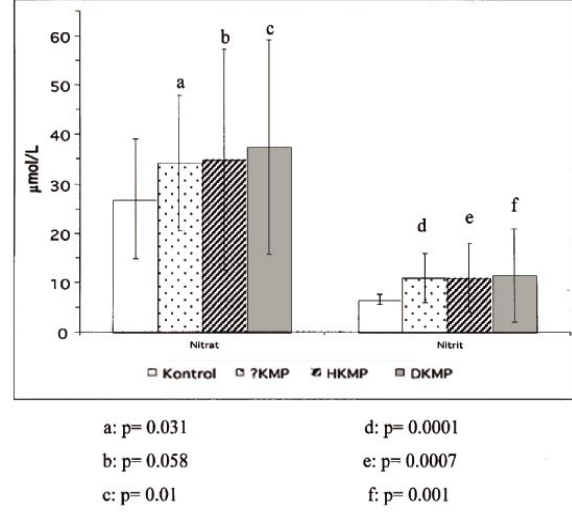
Şekil 1. KMP hastaları ve kontrol grubunda nitrat ve nitrit düzeyleri ve istatistiksel değerlendirme.

ratürde ACE inhibitörlerinin NO yüksekliğine yol açtığı belirtilmektedir (17). ACE inhibitörleri KMP'li hastalarda sık kullanılan ilaçlardır. Hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı, kontrollere oranla daha yüksek nitrit ve nitrat düzeyleri bulunmasını kısmen açıklayabilir.

Serbest radikallerin miyokard hücrelerinde aşırı miktarda oluşumu, bu hücrelerde membranda, proteinlerde ve DNA'da hasara ve miyokardiyal kasılmayı azaltarak KMP'ye neden olabilmektedir (12,13). Serbest radikallerin bu etkisi, sarkoplazmik kalsiyum pompasının bozulmasına, böylece kalsiyum salınımı ve emiliminin azalmasına bağlıdır. NO'nin kalp dokusunda antianjinal, iskemiye karşı koruyucu etkileri de vardır. Buna bağlı olarak nitratlar iskemiye bağlı miyokard hasarını engellemek amacıyla profilaktik olarak kullanılabilir. Buna karşılık, NO'nin yüksek konsantrasyonlarda serbest radikal oluşumundaki rolü hesaba katılmalıdır (18).

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenir. NOS'nin değişik izoformları vardır: Temel olarak endotelium tarafından kalsiyuma bağımlı olarak az miktarda NO sentezi yapan konstitütif NOS (cNOS ya da eNOS) ve sitokinlerce indüklenme sonucunda uzun süre ve çok miktarda NO sentezleyen indüklenebilir NOS (iNOS). eNOS'dan farklı olarak iNOS aktivasyonu kalsiyumdan bağımsızdır. iNOS aktivasyonu KMP'li hastalarda prognoz ve hastalığın şiddeti ile bağıntılı olabilir. Yapılan bir çalışmada iNOS düzeyleri yüksek olan grupta, 23 aylık takip periyodunda kardiyak ölüm, pulmoner konjesyon, ventriküler taşikardi ve ani ölüm gibi komplikasyonlar daha sık görülmüştür (15). Çalışmamızda kardiyak hasarı gösteren cTnI düzeyleri ile total nitrit ve nitrat düzeyleri arasında çok güçlü olmasa da anlamlı olarak bulduğumuz ilişki, bu görüşü desteklemektedir.

Biyokimyasal sonuçların histopatolojik bulgularla karşılaştırılması sonucu yüksek cTnI düzeylerinin kalp dokusunda miyonekrozla doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (19). KMP'lerde kalp dokusunda hasar görmüş



Şekil 2. İKMP, HKMP, DKMP hasta grupları ve kontrol grubunda nitrat ve nitrit düzeyleri ve istatistiksel değerlendirme.

miyokard hücreleri, cTnI salınımına neden olurlar. Bu nedenle KMP'lerde kardiyak miyosit dejenerasyonunun göstergesi olarak cTnI düzeylerinin ölçümü kullanılabilir.

Çalışmamızda cTnI düzeyleri KMP grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). HKMP ve İKMP grubu ile kontrol grubunda serum cTnI düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). DKMP hastaları ile kontrol grubundaki serum cTnI düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ).

Sato ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada DKMP hastalarında yüksek cTnI düzeyleri bulmuşlardır (5). cTnI düzeylerindeki bu artış klinikle korele olan kardiyak miyosit dejenerasyonuna bağlıdır. Ayrıca bu hastalardaki yüksek cTnI düzeyleri ileride ortaya çıkabilecek kardiyak komplikasyonlar ve prognozla da yakından ilişkilidir. Miyokard dokusunda iskemi nedeniyle oluşan anoksi sırasında miyositlerden cTnI gibi küçük moleküllü proteinler kana sızar. Bu nedenle KMP'li hastalardaki iskemi, cTnI düzeyleri ile yakından ilişkili olabilir.

KMP'li hastalarda egzersizde cTnI düzeyleri, TNF- $\alpha$  düzeyleri ile ilişkili olarak artış göstermektedir (20). TNF- $\alpha$  güçlü sitotoksik etkisi olan bir sitokindir ve iNOS aktivasyonu yaparak NO sentezini artırır (21). KMP'lerdeki miyosit dejenerasyonu bu mekanizma ile hem cTnI düzeyleri hem de NO salınımı ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, her üç KMP grubunda da NO metabolitleri olan nitrit ve nitrat, kontrol grubuna göre artmaktadır. Bu artışın kaynağı, büyük olasılıkla iNOS indüksiyonuna bağlı olarak NO sentezindeki artıştır. İskemik KMP grubunda düşük bulduğumuz nitrit ve nitrat değerleri, aterosklerotik dejenerasyon nedeniyle eNOS aktivitesinin azalmasına, dolayısıyla NO miktarının azalmasına bağlı olabilir. cTnI düzeyleri KMP grubunda kontrol grubuna göre yüksektir ve bu yükseklik NO artışıyla

koreledir. Bu bağıntı, KMP'li hastalarda NO yüksekliğinin dokuya zarar vermesi anlamına gelebilir. NO artışı, büyük olasılıkla sitokinler aracılığıyla olmaktadır. Sitokinleri etkisiz kılacak girişimler bu hastalarda yararlı olma potansiyeline sahiptir. Örneğin, antiinflamatuar ajanlar bu amaçla kullanılabilir. Belki daha da etkin çözüm, iNOS inhibitörlerinin kullanımı olabilir. Moleküler biyolojinin klinik uygulamaları da (örneğin iNOS geninin ablasyonu) potansiyel olarak değer taşımaktadır. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Ancak, NO'nun serbest radikal üretimi yoluyla ortaya çıkabilecek zararları önlemek için, KMP'li hastalara en azından antioksidan tedavi uygulanabilir. Örneğin, hastalara C ve E vitaminleri, metiyonin, N-asetilsistein gibi antioksidan ajanlar verilebilir. Son zamanlarda KMP'li hastalarda eskiden kontrendike olduğu düşünülen beta blokörlerin verilmesi önerilmektedir. Güçlü antioksidan özelliği olduğu bilinen yeni bir betablokör olan "carvedilol" de KMP'li hastalarda yararlı olabilir.

## Kaynaklar

1. Komajda M, Charron P. (2002) Idiopathic cardiomyopathies. *Rev Prat* 52, 1664-70.
2. Bodor GS, Ponter S, Landt S, Laduson JH. (1992) Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 38, 2203-14.
3. Azzazy HM, Christenson RH. (2002) Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing. *Clin Biochem* 35, 13-27.
4. Anonymous. (2000) Myocardial infarction redefined a consensus document of the joint European Society of Cardiology. American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21, 1502-13.
5. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagdi K, Makiyama T, Okado H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasiyama S, Takatsu Y. (2001) Persistently increased serum concentrations of cTnT in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 103, 369-74.
6. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 84, 9265-9.
7. Anggard E. (1994) Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 343, 1199-206.
8. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. (1994) Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Int Med* 120, 227-37.
9. Johnson G, Tsao PS, Mulloy P, Lefer AM. (1990) Cardioprotective effects of acidified sodium nitrite in myocardial ischemia with reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 252, 35-41.
10. De Belder A. (1995) Cardiomyopathy: a role for NO. *Int J Cardiol* 50, 263-268.
11. Smarason AK, Allman KG, Young D, Redman CWG. (1997) Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 104, 538-543.
12. Brookes P, Zhang J, Zhou F, Anderson P. (2001) Increased sensitivity of mitochondrial respiration to inhibition by NO in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 33, 69-82.
13. Antozzi C, Zeviani M. (1997) Cardiomyopathies in disorder of oxidative metabolism. *Cardiovasc Res* 35, 184-199.
14. Yücel D, Aydoğdu S, Çehrelî Ş, Saydam G, Canatan H, Şeneş M, Topkaya Ç, Nebioğlu S. (1998) Increased oxidative stress in dilated cardiomyopathic heart failure. *Clin Chem* 44, 148-154.
15. Satoh M, Tamura G, Segawa I. (1997) Inducible NOS and TNF- $\alpha$  in myocardium in human dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 26, 716-24.
16. Rakhit R, Lefroy D, Davies G. (1999) Differential NOS activity in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 84, 737-8.
17. Node K, Kitakaze M, Yoshihara F, Sasaki T, Kuzuya T, Hori M. (2000) Increased cardiac levels of NO in patients with CHF. *Am J Cardiol* 86, 474-477.
18. Rubbo H, Tarpey M, Freeman BA. (1995) Nitric oxide and reactive oxygen species in vascular injury. *Biochem Soc Symp* 61, 33-45.
19. Hamm CW. (1996) Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischaemia. *N Engl J Med* 335, 1333-41.
20. Schulz O, Sigusch H. (2002) Impact of an exercise induced increase in cTnI in CHF secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 90, 547-550.
21. Habib FM, Davies G, Oakley CM. (1996) TNF- $\alpha$  and iNOS in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 347, 1151-1155.