

Akut koroner sendromların erken döneminde akut faz reaktanlarının belirlenmesi*

Mehmet Gül¹, M.Ertuğrul Kafalı¹, Ahmet Ak¹, Mehmet Tokaç², Ayşegül Bayır¹

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ¹İlk ve Acil Yardım ve ²Kardiyoloji Anabilim Dalları, Konya

Amaç: Son yıllarda iskemik kalp hastalıklarının oluşumu ve gelişiminde inflamasyonun rolü birçok klinik ve deneysel çalışmayla yoğun olarak araştırılmaktadır. Akut koroner sendromlar iskemik kalp hastalıklarının patolojik ve klinik olarak en ciddi formudur. Bu çalışmada akut koroner sendromlu olguların acil servise başvuru sonrası ilk 12 saatlik erken dönemdeki inflamasyon belirteçlerinin değişimini araştırdık. Bu amaçla akut miyokard infarktüsü (AMI) ve anstabil angina pectoris (UAP) tanısı konulan olgularda plazma akut faz reaktanlarının [Lipoprotein a (Lp a), beyaz küre, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), kompleman 3 ve 4 (C₃, C₄)] acil servise başvuru sırasında ve 12 saat sonraki değerleri ölçülerek inflamasyon şiddeti yönünden karşılaştırıldı. **Yöntem:** Çalışmaya göğüs ağrısı şikayetiyle İlk ve Acil Yardım Kliniği'ne başvurup, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile UAP (54 hasta) ve AMI (58 hasta) tanısı konulan çalışma grubu ve herhangi bir yakınması bulunmayan sağlıklı gönüllü kontrol grubu (50 birey) dahil edildi. İlk ve Acil Yardım Kliniği'ne kabul edilen çalışma grubundan başvuru anında ve on iki saat sonra, kontrol grubundan ise on iki saat arayla iki kez venöz kan örneği alındı. **Bulgular:** UAP'li olgularda ilk 12 saatlik dönemde fibrinojen ve C₄ değerlerindeki azalma, AMI'li olgularda lipoprotein (a) değerlerindeki artış anlamlı bulundu (sırasıyla, P=0.016, P=0.029, P=0.047). **Sonuç:** Akut koroner sendromun her iki formunda da acil servise kabulden sonraki ilk 12 saatlik dönemde inflamatuvar süreç devam etmekte, özellikle fibrinojen ve C₄ gibi inflamasyon belirteçlerinin plazma değerlerinde azalma görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, anstabil anjina pectoris, akut miyokard infarktüsü, akut faz reaktantları

Determination of acute phase reactants in the early period of acute coronary syndromes

Objective: In recent years many clinical and experimental studies have been carried out to find out the role of inflammation in the pathogenesis and development of the ischemic heart diseases. Acute coronary syndromes are the most serious pathological and clinical forms of ischemic heart diseases. In this article, we studied the changes of inflammation determinants during the first 12 hours after admission of patients with acute coronary syndromes to the emergency service. For this purpose, plasma acute phase reactants [lipoprotein a (Lp a), white blood cell, fibrinogen, c-reactive proteins (CRP), complements 3 and 4 (C₃, C₄)] of the patients diagnosed as having acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina pectoris (UAP) were on arrival at the emergency service and 12 hours later for the severity of inflammation. **Methods:** Included in this study were the subjects admitted to the First aid and Emergency Service with the complaints of chest pain, and were diagnosed as UAP (54 patients) and AMI (58 patients) by physical examination and laboratory tests as the study group and a control group (50 individuals) of healthy people without any complaint. At the Emergency Service, from study group venous blood samples were taken immediately at admission and after 12 hours, while from control group the samples taken twice every 12 hours. **Results:** The decrease in the levels of fibrinogen and C₄ in cases with UAP during the first 12 hours interval and the increase in lipoprotein (a) level in cases with AMI were statistically significant (respectively, P=0.016, P=0.029, P=0.047). **Conclusion:** In both types of acute coronary syndromes, inflammatory process continues into the first 12 hour period after the admission to the emergency service, especially there is a decrease in the number of inflammation determinants in plasma such as fibrinogen and C₄

Key words: Acute coronary syndrome, unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, acute phase reactants

Genel Tıp Derg 2002;12(2):51-55

*Bu makale 30 Eylül 2000 tarihinde Antalya'da düzenlenen XVI. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sunulmuştur.

Yazışma adresi: Uzm.Dr.Mehmet Gül, Yaka Mah Köyceğiz Cd Değer Sk No:1/1 Meram, Konya.

Tüm dünyada ölüm sebepleri arasında aterosklerotik kalp hastalıkları halen ilk sırayı almaktadır. Bu nedenle ateroskleroza başlatan ve hızlandıran sebepler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Endotel hasarı ile başlayıp trombosit adezyonu,

agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden aterosklerotik süreç, sessiz seyredebileceği gibi UAP (anestabil angina pectoris), AMI (akut miyokard infarktüsü) veya ani ölümlerle de sonlanabilir. Aterosklerotik plaklardaki trombüslerin yırtılması akut koroner sendromların esas nedenidir (1). Kararsız koroner plaklardaki inflamasyonun varlığı bu sendromların patogeneğinde inflamatuvar bir olayın rol aldığını düşündürür (2,3).

Elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi ve miyokard sintigrafisini içeren noninvazif metodlar, akut iskemik klinik tablonun ortaya çıkma nedeninden çok, hastalığın sonucunu yani iskemiye direkt olarak tespit etmektedir. Son çalışmalar plak oluşumu ve parçalanması ile ilgili biyokimyasal, hematolojik ve mikrobiyolojik faktörlerin ölçülmesine odaklanmıştır. Eğer ateroskleroz kronik inflamatuvar bir bozukluk ve akut koroner sendromlar bu inflamasyonun akut alevlenmeleri ise, daha önceden ateroskleroz tespit edilen hastalarda akut olayları tahmin edebilmek için plazma akut faz proteinleri seviyeleri iyi bir yol gösterici olabilir.

Kararsız koroner plaklardaki inflamasyonun varlığı ve derecesinin akut koroner sendromun klinik tipinin tayininde ne ölçüde rol aldığının belirlenmesi amacıyla bu kontrollü prospektif çalışma planlandı.

Yöntem

Bu çalışma, Ekim 1999 ve Ekim 2000 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Kliniğinde yapıldı. Göğüs ağrısı yakınması ile başvurup, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonrası UAP tanısı konulan 54 hasta (30 erkek, 24 kadın; ortalama yaş: 55±11 yıl) ve AMI tanısı konulan 58 hasta (39 erkek, 19 kadın; ortalama yaş: 59±15 yıl) çalışma grubu olarak alındı (Tablo 1). Kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet oranları bakımından çalışma grubuna benzer özelliklere sahip; herhangi bir yakınması bulunmayan, sağlıklı, efor testi negatif, çalışmaya katkı sağlamak amacıyla 50 gönüllü birey (30 erkek, 20 kadın; ortalama yaş: 52±11 yıl) seçildi.

Çalışmaya alınan olgular aterosklerotik risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, öyküsünde hipertansiyon (HT) belirtenler, sigara, birinci derece akrabalarında koroner arter hastalığı anamnezi

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri

| Risk Faktörleri | Kontrol (n=50) | UAP (n=54) | AMI (n=58) |
|-------------------|----------------|-------------|-------------|
| Yaş (yıl) | 52±11 | 55±11 | 59±15 |
| Cinsiyet (n) | 30 E / 20 K | 30 E / 24 K | 39 E / 19 K |
| Sigara n (%) | 26 (% 52) | 30 (% 56) | 26 (% 45) |
| HT n (%) | 7 (% 14) | 35 (% 65) | 26 (% 45) |
| DM n (%) | 7 (% 14) | 10 (% 19) | 11 (% 19) |
| Heredite n (%) | 2 (% 4) | 22 (% 41) | 14 (% 24) |
| Dislipidemi n (%) | 2 (% 4) | 12 (% 22) | 8 (% 14) |

UAP: Anestabil Angina Pectoris, AMI: Akut Miyokard Infarktüsü, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon.

verenler, diyabetes mellitus (DM) ve dislipidemi tanısı konan vakalar kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen olgulardan endikasyon konularında koroner anjiyografik inceleme "Philips Digital Cine Imaging" cihazı kullanılarak yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubuna dahil kişilerden İlk ve Acil Yardım Kliniğine başvurdukları sırada (herhangi bir farmakolojik tedavi uygulanmadan ve/veya invazif girişim yapılmadan önce) ve on iki saat sonra olmak üzere iki kez venöz kan örneği alındı.

Serum lipoprotein (a) düzeyi, İmmünotürbidimetri metodu ile çalışan Sentinel marka ticari kit kullanılarak Olympus AU 5200 marka otoanalizörle çalışıldı. Plazma fibrinojen düzeyi için alınan kan örnekleri % 3.2'lik trisodyum sitrat içeren tüplere 9:1 oranında konuldu, santrifüjle plazması ayrıldı, hazır ticari kit kullanılarak Thrombolyzer Compact XR koagülasyon cihazında çalışıldı. Kan CRP düzeyi nefelometrik yöntemle Dade Behring cihazında ölçüldü. Beyaz küre sayısı Abbot cell-DYN 3500 cihazı ile saptandı.

İlk ve Acil Yardım Kliniğine başvurduğu sırada göğüs ağrısı sekiz saati geçmiş olanlar, konjenital kalp hastalığı, romatizmal kapak hastalığı, kardiyomyopati vb. noniskemik kalp hastalıkları ile kronik böbrek yetmezliği, malign, metabolik ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar veya son üç ay içerisinde infeksiyöz/inflamatuvar bir hastalık geçirmiş olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların verileri ve kontrol grubunun değerleri daha önceden hazırlanmış olan çalışma formlarına kaydedildi. Daha sonra bu formlardaki veriler SPSS 10.0 for Windows programına girildi. İstatistiksel

analizler bu program aracılığıyla yapıldı. Verilerin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları hesaplandı. Aynı grupta farklı zamanlarda ölçülen verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Aterosklerotik risk faktörlerinin gruplara göre dağılımında; kontrol grubunda 26 (% 52) olgu, UAP'li 30 (% 56) olgu ve AMI'lü 26 (% 45) olgunun sigara içtiği saptandı. HT kontrol grubunda 7 (% 14) bireyde, UAP'lı 35 (% 65) olguda ve AMI'lü 26 (% 45) olguda en sık görülen risk faktörü olarak belirlendi. DM kontrol grubunda 7 (% 14) bireyde, UAP'lı 10 (% 19) olguda ve AMI'lü 11 (% 19) olguda tespit edildi. Aile hikayesi ve dislipidemi kontrol grubunda sadece 2 (% 4) bireyde mevcut iken UAP'li 22 (% 41) olguda, AMI'lü 14 (% 24) olguda aile hikayesi saptandı. Dislipidemi UAP'lı 12 (% 22) ve AMI'lü 8 (% 14) olguda belirlendi.

Akut koroner sendromlarda erken dönemde akut faz reaktanlarının değerleri Tablo 2'de verilmiştir. UAP'li olgularda acil servise kabul sırasındaki fibrinojen seviyelerine oranla 12 saat sonraki fibrinojen seviyelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.016). Aynı şekilde UAP'li olgularda C₄ düzeylerindeki azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.029). AMI'lü olgularda sadece Lo (a) seviyelerindeki artma anlamlı bulundu (P=0.047). Kontrol grubunda CRP seviyelerindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.001).

Tartışma ve sonuç

Aterosklerotik kalp hastalıkları içerisinde en ciddi klinik tabloya sahip olan akut koroner sendromların ortaya çıkmasında inflamatuvar aktivitenin olası rolü son yıllarda yoğun olarak araştırılmasına rağmen, akut faz proteinlerinin AMI riski belirlenmesinde ve prognozdeki etkileri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Damar duvarında zincirleme bazı reaksiyonlara sebep olan inflamatuvar hücre aktivasyonunun ortaya çıkmasındaki tetikleyici faktörler ve akut koroner sendromun erken tanınmasında yeni serum belirteçleri son çalışmaların odağı haline gelmiştir.

Tablo 2. Akut koroner sendromların erken döneminde akut faz reaktanları düzeyleri

| Reaktanı | Kontrol (n=50) | UAP (n=54) | AMI (n=58) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| BK-1 (mm ³) | 6508.67±2237.08 | 9186.56±2921.05 | 11703.20±3015.64 |
| BK-2 (mm ³) | 5790.00±1828.75 | 8409.06±2728.73 | 11434.50±4015.72 |
| F-1 (mg/dl) | 291.60±85.25 | 316.13±100.55 | 310.84±83.79 |
| F-2 (mg/dl) | 263.06±61.42 | 273.28±77.57 * | 282.76±90.71 |
| CRP-1 (g/l) | 9.10±6.05 | 28.04±43.20 | 43.33±53.75 |
| CRP-2 (g/l) | 26.66±50.82 & | 1.62±45.65 | 47.10±55.27 |
| C ₃ -1 (g/l) | 1.47±0.36 | 1.31±0.29 | 1.22±0.30 |
| C ₃ -2 (g/l) | 1.50±0.33 | 1.30±0.31 | 1.16±0.31 |
| C ₄ -1 (g/l) | 0.31±8.08 | 0.30±9.58 | 0.29±0.13 |
| C ₄ -2 (g/l) | 0.33±7.71 | 0.28±0.10 α | 0.28±0.11 |
| Lipo(a)-1 (mg/dl) | 23.33±6.79 | 33.28±18.42 | 32.65±13.54 |
| Lipo(a)-2 (mg/dl) | 26.60±6.94 | 32.46±12.26 | 33.78±13.28 φ |

Kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık, *(P=0.016) α (P=0.029) φ (p=0.047) & (P=0.001)

UAP: Anstabil Angina Pektoris, AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü, CRP: C-Reaktif Protein, C₃,C₄: Kompleman 3-4, Lipo (a): Lipoprotein (a), BK-1: Beyaz küre-1; Acil servise kabuldeki değer, BK-2: Beyaz küre-2; 12. saatteki değer, F-1: Fibrinojen-1, F-2: Fibrinojen-2.

ST segment yüksekliği bulunmayan akut koroner sendromlu olgularda hemostatik ve inflamatuvar belirteçlerin kısa vadeli prognostik değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (4) inflamasyon belirteçlerinin endotel disfonksiyonu, koagülasyon aktivasyonu ve fibrinolitik sistemler kadar UAP'a etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada UAP'lı olgularda hastaneye kabulden 72 saat sonra akut faz reaktanlarından interlökin-6'nın seviyelerinde yükselme gösterilmesi akut koroner sendromların erken dönemindeki inflamatuvar süreci desteklemektedir (4).

Choussat ve ark. (5) Q dalgasız MI ve UAP'lı hastalarda infeksiyon ajanları ve inflamasyonun etkileriyle ilişkili yaptıkları bir çalışmada akut koroner sendrom tanısı alan olgularda hastaneye kabulden sonraki ilk 48 saat içinde akut faz reaktanlarının plazma seviyelerinin en yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Akut faz reaktanlarından özellikle CRP ve fibrinojen düzeyleri ile koroner arter hastalığı riski arasında kuvvetli bağlantılar olduğunu gösteren çalışmalar vardır (6,7). Yükselmiş CRP düzeyleri ani kardiyak ölüm ve AMI gelişimi gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla ve aterosklerozun derecesiyle kuvvetli bağlantı gösterir (8-10). CRP artışı komplemanın dokuya bağlanmasına yol açarak doku hasarının artmasına neden olur. AMI'li farelere insan CRP'i verilerek doku hasarının daha da arttığı gösterilmiştir (11). Çalışmamızda özellikle UAP'li olguların acil servise kabuldeki değerlere oranla 12 saat sonraki fibrinojen değerlerindeki azalma inflamatuvar sürecin aktif olarak devam ettiğini desteklemektedir.

Lipoprotein (a) son yıllarda üzerinde en çok çalışılan risk faktörlerinden birisidir. Lipoprotein (a)'nın koroner arter hastalığı için geleneksel lipid ölçümlerinden bağımsız, bunlardan daha iyi belirleyici ve ayırt edici risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (12,13), bazı yazarlar lipoprotein (a)'yı belirleyici olarak bulamamışlardır (14).

Lipoprotein (a) ve koroner arter hastalığı şiddeti arasındaki ilişkileri araştıran Tamura ve Watanabe (15) yaptıkları bir vaka kontrollü çalışmada serum lipoprotein (a) konsantrasyonlarının yeni miyokard infarktüsü oluşmaksızın koroner arter hastalığının ilerlemesiyle yakın ilişkide olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda sadece AMI'li olgularda acil servise kabul anındaki değerlere oranla 12 saat sonraki Lp (a) değerlerindeki artma, Lp (a)'nın AMI'le ilişkisini desteklemektedir.

Kararlı koroner lezyonlardaki monosit ve T hücrelerinin aktive olmasıyla koroner sendromların kararsız duruma dönebileceği ileri sürülmüştür (16). Kararsız anginalı hastaların angina epizodları esnasında CD4+ ve CD8+ lenfosit seviyelerinde artış olduğu gözlenmiş ve akut inflamatuvar reaksiyonların anginanın oluşmasından sorumlu olabileceği vurgulanmıştır (17).

Daha önce hiç kardiyovasküler problem yaşamamış olan 45-75 yaş arasındaki 332 erkeğin dört yıl süreyle serum LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) ve C₃ düzeyleri ile AMI riski yönünden takip edildiği iki farklı çalışmada (18,19); C₃'ün vücut kitle indeksi, LDL kolesterol, HT gibi geleneksel risk

faktörlerinden bağımsız olarak AMI gelişimindeki rolü gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise (20) plazma C₃ ve C₄ düzeyleri ile akut koroner sendromlar arasında bir bağlantı olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda özellikle UAP'li olgularda plazma C₄ düzeylerinde acil servise kabul sırasındaki değerlere oranla 12 saat sonraki değerlerdeki azalma C₄ ile akut koroner sendrom arasındaki olası ilişkiyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, akut koroner sendromun oluşumunda ve klinik olarak daha hafif seyirli UAP formunun AMI'e dönüşümünde inflamatuvar aktivitenin olası rolünün moleküler düzeyde ve daha kapsamlı olarak araştırılması ve ortaya konması durumunda yeni tedavi modaliteleri gelişebilir.

Kaynaklar

1. Enar R. Akut miyokard infarktüsü-trombolitik tedavi'98. In: Enar R, ed. Akut koroner sendromlar. İstanbul, 1998.
2. Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:62-6.
3. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DJ, et al. Inflammation and acute coronary syndromes. *Herz* 2000;25:108-12.
4. Passoni F, Morelli B, Seveso G, Lazzati L, Beria G, Del Rosso G, et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Ital Heart J* 2002; 3(1):28-33.
5. Choussat R, Montalescot G, Collet J, Jardel C, Ancri A, Fillet A, et al. Effect of prior exposure to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, or Cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 15;86:379-84.
6. Alpman A, Oral D, Erol Ç, Ömürlü K, Dağalp Z, Pamir G, ve ark. Aktif koroner arter lezyonlarında C-reaktif protein. *T Klin Kardiyoloji* 1993, 6:14
7. Kulan K, Gödeli Ö, Kulan C, Eskioglu E, Komşuoğlu B. Akut miyokard infarktüsünde plazma fibrinojen düzeyinde yükselme ile ilişkiler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1994;22:360.
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
9. Kaftan HA, Kaftan O, Kılıç M. Markers of chronic infection and inflammation: Are they important in cases with chronic coronary heart disease. *Jpn Heart J* 1999;40:275.
10. Morrow DA, Rifai N, Braunwald E, Antman EM, Weiner DL, McLabe CH, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460.

11. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;12:1733-40.
12. Eder HA. Lipoproteins as risk factors for coronary heart disease. *N Y Acad Sci* 1982;58:219.
13. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of Lp (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986, 74:758.
14. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Hamm CW: Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein (a). *Circulation*. 1995, 91(4):948-50.
15. Tamura A, Watanabe T. Serum lipoprotein (a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J* 1995, 74:365-69.
16. Blum A, Sclarowsky S, Shohat B. T lymphocyte activation in stable angina pectoris and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995, 91:20.
17. Seneri GGN, Prisco D, Martini F, Gori AM, Brunelli T, Poqqesi L, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997, 95:1806.
18. Muscari A, Massarelli G, Puddu GM, Sangiorgi Z, Dormi A, Bagnoli M, et al. Serum C₃ as a screening factor in the primary prevention of myocardial infarct. *Cardiologia* 1995 Jul; 40:507-14.
19. Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, Poqqiopollini G, Tomassetti V, Volta U, et al. Relationship between serum C₃ levels and traditional risk factors for myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1998, 53:345-54.
20. Jan V, Jalal S, Aslam K, Iqbal K, Trambo N, Alai MS, et al. Immune response in acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 1999; 51:515-20.