

Akut Koroner Sendromlarda Akut Faz Reaktanları, Nitrik Oksid ve Östrojen

Acute Phase Reactants, Nitric Oxide and Estrogen in Acute Coronary Syndromes

Belgin Şenol*
Işıl Mutaf**

Ceyda Kabaroğlu**
Nevbahar Turgan**

Salih Aksun*
Dilek Özmen**

Sara Habif**
Hakan Kültürsay***

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

*Biyokimya AD, **Klinik Biyokimya BD, ***Kardiyoloji AD

ÖZET

Amaç: Son yıllarda kronik inflamatuvar bir hastalık olarak da görülen aterosklerozun zemininde gelişen myokard infarktüsü ve anstabil anjiniyi da içeren akut koroner sendromların inflamasyonla ilişkili olduğu görüşü önem kazanmıştır. İnflamasyon belirteçleri olan akut faz reaktanları koroner kalp hastalıklarının risk öngörüsünde ve izleminde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız ve onları tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. Ayrıca endotel kaynaklı nitrik oksid ve östrojeninin akut koroner sendromlara zemin oluşturan aterosklerozda önleyici etkileri olduğu da bilinmektedir. Akut koroner sendromlarda akut faz reaktanlarının ve ayrıca nitrik oksid ve östrojenin kısa süreli (iki gün) birlikte değişimlerini içeren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada amacımız, akut koroner sendromlarda CRP, fibrinojen, neopterin, Lp(a), nitrik oksid ve östrojenin kısa süreli değişimlerini kıyaslamalı olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran anstabil anjina ve myokard infarktüsü tanısı ile yatırılan toplam 42 erkek hasta ve 30 sağlıklı erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu (Grup 1), anstabil anjina (Grup 2), myokard infarktüs (Grup 3) grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Ağrı ile başvuru ilk gün heparinizasyon öncesi (ilk 24 saat), birinci gün (48. saat) ve ikinci gün (72. saat) olmak üzere üç kez kan alınmış ve C reaktif proteini ve Lp(a) immunoturbidimetrik, fibrinojen Clauss yöntemi, neopterin reverse-faz yüksek performanslı kromatografi, nitrik oksid Griess ve enzimatik yöntemle belirlenmiş, ve östradiol düzeyleri immunassay sistemler ile çalışılmıştır.

Bulgular: Başvuru sırasında hasta gruplarında CRP, Lp(a), nitrik oksid, östradiol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiş, fibrinojen ve neopterin düzeyleri değişmemiştir.

Birinci ve ikinci günlerde anstabil anjina ve myokard infarktüslü gruplarda neopterin dışında CRP, fibrinojen, Lp(a), nitrik oksid ve östradiol myokard infarktüs grubunda daha yüksek olmak üzere kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Akut koroner sendromlarda CRP, fibrinojen, neopterin ve Lp(a) gibi akut faz reaktanlarının yüksekliği bu hastalıkların patogenezindeki inflamasyon görüşünü desteklemektedir. Antioksidan östradiol ve nitrik oksid artışı da, akut koroner sendromlarda inflamasyon ve bu süreçte oluşan oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: Akut koroner sendrom, inflamasyon, akut faz reaktanları

ABSTRACT

Purpose: In the recent years, the relationship between inflammation and atherosclerosis induced, which is a chronic inflammatory disease, acute coronary syndromes, including unstable angina and acute myocard infarction, has gained importance. Acute phase reactants, as inflammation markers, play a role in both risk stratification and follow-up in coronary heart disease independent of traditional risk factors, but in a complementary way. Endothelial-derived nitric oxide and estrogen have preventive effects on the atherosclerosis induced acute coronary syndromes. To our knowledge, there is not any study observing the changes in acute phase reactants, nitric oxide and estrogen levels in acute coronary syndromes during a period of two days. In this study, our objective was to observe the change in levels of C-reactive protein, fibrinogen, neopterin, Lp(a), nitric oxide and estrogen levels in acute coronary syndromes in a comparative fashion occurring in a short period of time.

Material and Method: 42 male patients with a complaint of chest pain, diagnosed as unstable angina or acute myocard infarction, and 30 healthy male controls were included in this study. All the subjects were categorized as control group (Group 1), unstable angina (Group 2) and myocard infarction (Group 3). Blood samples were drawn on the day of admission before any treatment (first 24 hours), the following first day (48 hours) and the following second day (72 hours). Levels of C-reactive protein and Lp(a) were assayed by immunoturbidimetric methods. Fibrinogen levels were assayed by Clauss method and neopterin levels by means of reverse-phase high performance chromatography. Nitric oxide levels were determined by Griess reaction and enzymatic methods. Estradiol levels were determined by immunassay systems.

Results: On the day of admission, levels of C-reactive protein, Lp(a), nitric oxide and estradiol levels were markedly increased in the patient groups when compared with the control. Fibrinogen and neopterin levels were indifferent between the three groups. On the first and second days, significant increases were observed in the levels of C-reactive protein, fibrinogen, Lp(a), nitric oxide and estrogen in the patient groups, displaying the highest levels in the patients with acute myocard infarction.

Conclusion: High levels of acute phase reactants, like CRP, fibrinogen, neopterin and Lp(a), support the inflammation theory underlying in the pathogenesis of acute coronary syndromes. Increased estradiol and nitric oxide levels, as antioxidants, may be interpreted as a defense mechanism against the oxidative stress due to the inflammation process occurring in acute coronary syndromes.

Key Words: Acute coronary syndromes, inflammation, acute phase reactants

GİRİŞ

Son yıllarda kronik inflamatuvar bir hastalık olarak da görülen aterosklerozun zemininde gelişen miyokard infarktüsü ve anstabil anjinayı da içeren akut koroner sendromların inflamasyonla ilişkili olduğu görüşü önem kazanmıştır (1). Akut faz reaktanlarındaki anlamlı artış bir çok çalışmada gösterilmiştir (2,3). Çalışmalar aterosklerozun sadece bir lipid birikimi değil, düşük dereceli vasküler inflamasyon ile karakterize bir patoloji olduğu savını desteklemektedir (4,5)

İnflamasyon belirteçleri, koroner kalp hastalıklarının risk öngörüsünde ve takibinde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız hatta onları tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. İnflamasyon ara ürün ve sitokin düzeylerinin akut bir olay sonrası yükselen düzeylerinin,

kardiyak hasar tamirinde çok önemli olduğunu öne süren yazarlar da mevcuttur (5,6).

Akut faz reaktanları içinde duyarlılığı en yüksek olan C-reaktif proteini (CRP), akut koroner sendromlarda erken dönemde risk belirlenmesinde önemli bir gösterge olarak görülmektedir (7). Fibrinojen, akut faz reaksiyonu karşısında yükselen bir plazma proteini olup kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve gelişme riskinin değerlendirilmesinde yüksek fibrinojen düzeylerinin potansiyel bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (7). Makrofaj aktivasyonunun ve immun cevabın bir göstergesi olarak kabul edilen neopterin, aterosklerozun evrelendirilmesinde ve izleminde değerli bir parametre olabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur. Lp(a), miyokard infarktüsü sonrası düzeyleri artan, koroner arter

hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür. Endotel kökenli nitrik oksid ise, damar duvarındaki etkileriyle aterogenezde önemli bir yere sahiptir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, östrojenin antioksidan ve antiaterojenik özellikleri nedeni ile kardiyovasküler sistem üzerinde de koruyucu etkisi olduğunu işaret etmektedir.

Yapılan kaynak taramalarında, anstabil anjina ve myokard infarktüsünde CRP, fibrinojen, neopterin, Lp(a), nitrik oksid ve östrojeninin iki gün süresince kıyaslamalı değişimlerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmıştır. Amacımız, akut koroner sendromlarda CRP, fibrinojen, neopterin, Lp(a), nitrik oksid ve östrojenin kısa süreli değişimlerini kıyaslamalı olarak araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı şikayeti ile başvurup anstabil anjina ve myokard infarktüsü tanısı ile yatırılan, ve yaşları 30-56 arasında değişen toplam 42 erkek hasta ve 30 sağlıklı erkek değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmada kontrol grubu (Grup 1), anstabil anjina (Grup 2), myokard infarktüs (Grup 3) grubu olmak üzere üç grup oluşturulmuştur.

Grup 1: (Kontrol grubu, n=30) Yaş ortalaması 48.53 ± 2.16 yıl

Grup 2: (Anstabil anjina grubu, n=20) Yaş ortalaması 51.45 ± 1.79 yıl

Grup 3: (Myokard infarktüs grubu, n= 22) Yaş ortalaması 52.05 ± 1.48 yıl

Kontrol grubundan bir gecelik açlık sonrası, bir defaya mahsus kan örneği alınmıştır. Anstabil anjina ve myokard infarktüslü hastalardan Kardiyoloji Anabilim Dalı'na ağrı ile başvurdukları ilk gün heparinizasyon öncesi (sıfırıncı gün), birinci gün ve ikinci gün olmak üzere üç kez kan alınmıştır. Venöz kan örnekleri santrifüj sonrasında çalışılmış, neopterin için ayrılan örnekler -80°C 'de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Her üç grupta yer alan tüm olgularda anamnez alınmış ve tam bir fizik muayene yapılmıştır.

Hasta grupların tanı ve tedavisi için elektrokardiyogram, göğüs grafisi ve rutin biyokimya testleri istenmiştir.

Yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon hikayesi, ateş, eritrosit sedimentasyon hızının >20 mm/saatten yüksek olması, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, son 6 aydan kısa zaman içinde majör bir travma ya da cerrahi operasyon hikayesi, yakın zamanda kan transfüzyonu uygulananlar, tümör ya da immunolojik hastalığı olanlar ve immunosupresif ilaç alanlar çalışma dışında bırakılmıştır (7).

Yöntem

Serum CRP ve Lp(a) düzeyleri immunoturbidimetrik yöntemle, plazma fibrinojen düzeyleri Clauss yöntemi ile ölçülmüştür.

Serum neopterin düzeyleri revers-faz yüksek performanslı kromatografi ile belirlenmiştir (8). Kısaca 500 μL serum ve 500 μL 0.5 mol/L perklorik asid vortekslendikten sonra 900 g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. 0.5 ml supernatant 0.2 ml (2 mol/ L NaOH ve EDTA içeren) mobil faz ile karıştırılmıştır. İnjektasyon hacmi 20 μL 'dir. Florometrik deteksiyon 353 eksitasyon ve 438 emisyon dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.

Nitrit ölçümü, Griess reaktifi ile diazotizasyon işlemine dayanan Griess yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (9). Nitrat düzeyleri, Bories tarafından tanımlanan, nitrat redüktaz enzimi ile nitratın nitrite indirgenmesine dayanan, -NADPH oksidasyonunun ölçülme prensibi ile belirlenmiştir (10). Serum nitrik oksid (NO) düzeyleri nitrit ve nitrat düzeylerini toplamı olarak belirtilmiştir. Serum östradiol düzeyleri de enzim immünassay sistemlerle belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel karşılaştırılmalarında SPSS programı kullanılmıştır. Parametreler tek yönlü varyans analizi, çoklu karşılaştırmalar Student-Newman Keuls testi ile yapılmış ve $p<0.05$ düzeyleri anlamlı kabul edilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda paired-

samples t testi kullanılmıştır. Sürekli olmayan değişkenlerin karşılaştırmasında ² testi kullanılmıştır. Pearson korelasyon tabloları seçilmiştir. Tüm sonuçlar ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

BULGULAR

Hasta gruplarına ait başvuru sırasında alınan (sıfırıncı gün) kan örneklerinde bakılan parametrelere ait değerler Tablo 1’de kontrol grubu değerleri ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir. CRP düzeyleri hasta gruplarında kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuş ($p < 0.001$), ancak iki hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Başvuru sırasında fibrinojen ve neopterin düzeyleri her üç grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. Lp(a) değerleri akut myokard infarktüsü tanısı alan grupta kontrole göre anlamlı yüksek bulunurken, anstabil anjina grup değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farksızdır. Başvuru sırasında nitrik oksid ve östradiol düzeyleri hasta gruplarında kontrol gru-

buna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, anstabil anjina ya da akut myokard infarktüsü (AMI) tanısı alan hastaların birinci güne ilişkin değerleri Tablo 2’de belirtilmiştir. AMI tanısı almış grup, anstabil anjinalı hastalara kıyasla, anlamlı yüksek CRP, fibrinojen, Lp(a), nitrik oksid ve östradiol düzeyleri sergilemiştir ($p < 0.001$). Aynı grupta izlenen yükselmiş neopterin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3’de her iki hasta grubuna ait ikinci gün CRP, fibrinojen, Lp(a), neopterin ve nitrik oksid düzeyleri belirtilmiştir. Bir önceki tabloya benzer şekilde CRP, fibrinojen, Lp(a), nitrik oksid ve östradiol düzeyleri AMI tanısı alan grupta anstabil anjinalı hastalara kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Yüksek neopterin düzeyleri anstabil anjinalı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 1. Hasta gruplarının başvuru sırasında alınan kan örneklerine ve kontrol gruplarına ait değerler.

	Grup 1 Kontrol n = 30	Grup 2 Anstabil Anjina n = 20	Grup 3 Akut Myokard İnfarktüsü n = 22
CRP (mg/dl)	0.26 ± 0.04*	2.14 ± 0.64	2.29 ± 0.71
Fibrinogen (mg/dl)	321.87 ± 9.81	323.70 ± 9.28	390.39 ± 2.46
Neopterin (nmol/L)	10.97 ± 1.13	8.42 ± 0.79	10.15 ± 1.29
Lp (a) (mg/dl)	21.00 ± 2.09**	33.0 ± 5.11	39.31 ± 7.30
NO (nitrit + nitrat) (µmol/L)	8.79 ± 1.48*	23.59 ± 3.29	26.10 ± 4.53
Östradiol (pg/ml)	29.87 ± 2.08*	73.65 ± 14.83	84.05 ± 12.73

* Grup 1 < Grup 2,3, $p < 0.001$, ** Grup 1 < Grup 3, $p < 0.05$

Tablo 2. Hasta gruplarının birinci gün alınan kan örneklerine ve kontrol gruplarına ait değerler.

	Grup 1 Kontrol n = 30	Grup 2 Anstabil Anjina n = 20	Grup 3 Akut Myokard İnfarktüsü n = 22
CRP (mg/dl)	0.26 ± 0.04	3.30 ± 0.89	8.88 ± 1.90*
Fibrinogen (mg/dl)	321.87 ± 9.81	366.45 ± 0.35	481.32 ± 39.79*
Neopterin (nmol/L)	10.97 ± 1.13	10.64 ± 0.91	12.32 ± 1.93
Lp (a) (mg/dl)	21.00 ± 2.09	36.34 ± 5.39	41.67 ± 7.24*
NO (nitrit + nitrat) (µmol/L)	8.79 ± 1.48	30.18 ± 3.56	43.59 ± 10.40*
Östradiol (pg/ml)	29.87 ± 2.08	73.20 ± 12.66	106.86 ± 9.64*

* Grup 3 > Grup 2, $p < 0.001$

Tablo 3. Hasta gruplarının ikinci gün alınan kan örneklerine ve kontrol gruplarına ait değerler.

	Grup 1 Kontrol n = 30	Grup 2 Anstabil Anjina n = 20	Grup 3 Akut Myokard İnfarktüsü n = 22
CRP (mg/dL)	0.26 ± 0.04	2.05 ± 0.60	6.65 ± 1.50*
Fibrinogen (mg/dL)	321.87 ± 9.81	405.25 ± 11.21	517.05 ± 4.52*
Neopterin (nmol/L)	10.97 ± 1.13	12.10 ± 0.97	14.33 ± 1.37
Lp (a) (mg/dL)	21.00 ± 2.09	41.75 ± 5.75	48.57 ± 5.95*
NO (nitrit + nitrat) (µmol/L)	8.79 ± 1.48	37.75 ± 3.77	43.59 ± 10.40*
Östradiol (pg/mL)	29.87 ± 2.08	60.75 ± 11.12	98.36 ± 18.16*

* Grup 3 > Grup 2, p < 0.001

Anstabil anjina ve akut myokard infarktüsülü olguların parametrelerinde günlere göre gözlenen değişiklikler şu şekilde özetlenebilir.

Anstabil Anjinalı grupta (Grup 2);

CRP: Birinci gün CRP düzeyleri, ikinci gün CRP düzeylerine göre anlamlı artış göstermiştir (p<0.001).

Fibrinojen: Birinci ve ikinci gün fibrinojen düzeyleri sıfıncı gün düzeylerine göre anlamlı artış göstermiştir (p<0.001). İkinci gün fibrinojen düzeyleri birinci güne göre anlamlı artış göstermiştir (p<0.001).

Neopterin: Birinci ve ikinci gün düzeyleri sıfıncı gün düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı artış göstermiştir (p<0.001). İkinci gün düzeyler birinci gün düzeylerine göre anlamlı artış göstermiştir (p<0.001).

Lp(a): Birinci ve ikinci gün düzeyler sıfıncı güne göre anlamlı yüksektir (p<0.001). İkinci gün düzeyleri, birinci güne göre anlamlı yükseklik göstermiştir (p<0.001).

Nitrik oksid: Birinci ve ikinci gün düzeyleri, sıfıncı güne göre anlamlı yüksektir (p<0.001). İkinci gün düzeyleri birinci güne göre anlamlı yükseklik göstermiştir (p<0.001).

Östradiol: Sıfıncı gün östradiol düzeyleri ikinci gün düzeylere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05). Birinci gün düzeyler ikinci güne düzeylerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Korelasyonlar:

CRP ve neopterin sıfıncı gün düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (r=0.46, p<0.05).

CRP ve nitrik oksid ikinci düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır (r= - 0.70, p<0.05).

Lp(a) sıfıncı ve ikinci gün düzeyleri ile ikinci gün nitrik oksid düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla r= 0.59, r= 0.57, p<0.001). Birinci gün Lp(a) düzeyi ile sıfıncı gün östradiol düzeyi arasında pozitif (r= 0.48, p<0.03) ve ikinci gün Lp(a) düzeyi ile sıfıncı gün östradiol düzeyi arasında pozitif ilişki (r=0.45, p<0.04) saptanmıştır.

Akut myokard infarktüsülü grupta (Grup 3);

CRP: Birinci gün CRP düzeyleri sıfıncı ve ikinci gün düzeylerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001). İkinci gün düzeyleri, sıfıncı güne göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Fibrinojen: Birinci ve ikinci gün düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Birinci ve ikinci gün düzeyleri, sıfıncı güne göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p<0.004 ve p<0.001).

Neopterin: İkinci gün düzeyleri sıfıncı güne göre artış göstermiştir (p<0.03).

Lp(a): İkinci gün düzeyleri sıfıncı güne göre anlamlı artış göstermiştir (p<0.001).

Nitrik oksid: Birinci ve ikinci gün düzeyleri sıfıncı güne göre anlamlı artış göstermiştir (p<0.001).

Östradiol: Günlerarası istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Korelasyonlar:

CRP ve fibrinojen sıfıncı gün düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (r= 0.62, p<0.001).

Lp(a) sıfıncı, birinci ve ikinci gün düzeyleri ile ikinci gün nitrik oksid düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $r= 0.59$, $r= 0.68$ $p<0.001$, $r=0.59$ $p<0.004$).

Östradiol sıfıncı gün düzeyleri ile birinci ve ikinci gün Lp(a) düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $r= 0.48$ ve $r= 0.45$, $p<0.05$).

TARTIŞMA

Dejeneratif, progresif ve multifaktoriyel bir hastalık olan ateroskleroz, koroner damarların aterosklerotik plaklar ile daralması ya da tıkanması durumunda gelişen iskemiye, anjina ve daha ileri düzeyde ise myokard infarktüsüne neden olabilir. Koroner arter hastalıklarının farklı klinik bulguları benzer patofizyoloji sergilemeleri nedeniyle akut koroner sendromlar terimi altında toplanmıştır. Bu tanım altında bulunan tüm tablolarda ortak bir özellik, daha önce varolan plağın ruptürü veya erozyonu ile intravasküler tromboza ve yetersiz myokardiyal kan akımına yol açmasıdır (1,4,6). Çalışmalar aterosklerozun sadece bir lipid birikimi değil, düşük dereceli vasküler inflamasyon ile karakterize bir patoloji olduğu savını desteklemektedir (3,11).

Organizmada inflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak bazı proteinlerin plazma düzeyleri, IL-6 aracılı artmış sentez nedeniyle değişir. Bu yükselme genel bir reaksiyon olup bir hastalık için spesifik değildir ve akut faz cevabı olarak adlandırılır. Çalışmamızda karşılaştırılması hedeflenen parametre düzeylerinin cinsiyet faktöründen etkilenmemesi için tüm denekler erkek cinsiyetten seçilmiştir.

CRP, akut koroner sendromlarda erken dönemde riskin belirlenmesinde önemli bir gösterge olarak görülmektedir (12) Çalışmamızda, hasta gruplarında elde ettiğimiz başvuru sırasında alınan kan örneklerindeki yüksek CRP değerleri literatür ile uyumludur (13,14). Her iki hasta grubunda da ilk 24 saat içinde yükselen değerler, 48.ci saate geldiğinde her iki grupta da düşmüştür. Özellikle anstabil

anjina grubunda 48. saatte izlenen CRP düşüşü, hastalarımızda hiçbir komplikasyon gelişmemesi ile doğrulanmıştır. Çünkü, geniş serilerde yapılan çalışmalarda anstabil anjinalı hastaların ilk kardiyovasküler sistem değerlendirilmesinde CRP'nin bazal düzeylerindeki artış, olayın tekrarlama riski veya infarktüse ilerleme olasılığı ile bağlantılı bulunmuştur (15). CRP düzeyleri ve koroner stenozun şiddeti arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulmadığından, anstabil anjinalı grupta izlediğimiz, literatürden daha yüksek CRP düzeylerinin ileride geçirilebilecek bir akut myokard infarktüsü için prediktör olabileceği düşünülmektedir (7). Doku hasarı sonucu plazmada düzeyi ilk 24 saat içinde artmaya başlayan ve ortalama 30. saatte pik yapan CRP hasarın boyutları ile orantılı olarak yükselir. CRP'nin, kardiyak hasar göstergesi olan troponinler ile eş zamanlı ölçümleri hasar büyüklüğü hakkında bilgi verebilir (7). Fakat bu çalışmanın amacı dışında kaldığından düzeyler ve hasar büyüklüğü arasında ilişki değerlendirilmemiştir. Prediktif değerinin yanı sıra, başarılı ve erken bir reperfüzyon tedavisi CRP değerlerinde düşme sağlayarak, bu parametrenin tedavi izlemindeki önemini arttırmaktadır (16). Bizim çalışmamızda da uygulanan başarılı reperfüzyon tedavisi AMI geçiren hasta grubunda 48. saat örneklerinde izlenen anlamlı CRP düşüşlerine neden olmuş olabilir. Cut-off değeri olarak, başvuru sırasında >3 mg/dl'den büyük CRP değerleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (7,17). Hasta gruplarımızda hiçbir komplikasyon görülmemesi sıfıncı gün CRP düzeylerinin kritik değerinin altında olması ile açıklanabilir.

Akut faz reaksiyonunda ilk yükselen plazma proteinlerinden biri olan fibrinojen, ateroskleroz ve trombozda rol oynayan fibrin oluşumunda temel fonksiyona sahiptir (18). Plazma fibrinojen düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin ortaya konması, 1996'dan itibaren yüksek fibrinojen düzeyleri kardiyak risk faktörleri arasında sayılmaya başlanmıştır (19). Pozitif akut faz proteini olan fibrinojen, akut koroner

sendromlarda ilk 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 4 ile 5.ci günlerde pik yapar. Çalışmamızda sıfırıncı güne ait fibrinojen değerlerinin gruplararası fark göstermemesi, 24 ve 48. saat örneklerinde ise gittikçe anlamlı yükselmesi bu paterni desteklemektedir. Fibrinojen plazma düzeyleri ve artış hızını doku hasarı ile orantılı bulan çalışmalar vardır (20). Fibrinojen düzeyleri ile tekrarlayan iskemik durum ve restenoz riski ile bir ilişki tespit edilmiş, anstabil anjinalarda hiperfibrinojenemi varlığının infarktüs veya artmış ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,4). Anstabil anjina tanısı alan hasta grubumuzda izlenen günlerarası anlamlı artış, bu hastaların prospektif olarak izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Lipid içeriği olarak düşük dansiteli lipoproteinlere benzeyen Lp(a), LDL reseptörlerine bağlanabilen aterojenik, kardiyovasküler patolojiler için bir risk faktörüdür (21). Akut koroner sendrom çalışmalarında serum Lp(a) düzeylerinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (22). Özellikle prematur koroner arter hastalığı öyküsü olan kişilerde yüksek düzeyleri tek başına risk faktörü olarak kabul edilmektedir (23). Lp(a) düzeyleri lipid profili ile korelasyon göstermez. Bizim çalışmamızda da, hasta ve kontrol gruplarına ait lipid değerleri ile Lp(a) değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Lp(a), myokard infarktüsü, stroke ve koroner by-pass sonrası akut faz proteinlerine paralel bir artış paterni göstermesi nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından akut faz reaktanı olarak tanımlanmaktadır (24). Bu nedenle başvuru sırasında AMI grupta izlenen yüksek Lp(a) düzeyleri hem trombojenik hem de inflamatuvar cevaba bağlı olabilir. Fakat çalışma gruplarımızda izlenen anlamlı günlerarası artışlar, Lp(a)'nın akut faz cevabına katıldığı konusundaki yayınları desteklemektedir (24). Artmış sentez veya azalmış temizlenme veya intravasküler ve ekstravasküler alanlardaki dağılımının değişmesine bağlı yüksek değerler akut koroner sendromları inceleyen başka çalışmalarda da bildirilmiştir (25,26).

Bir pteridin türevi olan neopterin, aktive makrofajlardan salınır ve immün aktivasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (27). Akut koroner sendromlu hastaların dolaşımında, kontrol ve stabil anjinalı gruplara göre anlamlı yüksek neopterin düzeyleri saptanmıştır (28). Çalışmamızda, üç grup arasında sıfırıncı, 24. ve 48. saat neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat, hasta grupları kendi içinde günlerarası incelendiğinde anlamlı farklar elde edilmiştir. Anstabil anjina grubunda düzeyler her gün anlamlı olarak artmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, gelecek çalışmalarımızda neopterin için prediktif değer belirlenmesi düşünülmektedir. Garcia Moll X. ve arkadaşları, anstabil anjinalı hastaların anjiyografik sonuçları ile yüksek neopterin düzeyleri arasında ilişki saptamıştır (29). Aynı grup özellikle koroner arter hastalığı olan kadın hastalarda gelecekte kardiyovasküler komplikasyonlar için neopterin düzeylerinin ön görüş sağladığını öne sürmüşlerdir. Bazı ateroskleroz çalışma modellerinde, neopterinin akut faz reaktanları ile birlikteliği incelenmiş ve anlamlı ilişkiler bulunmuştur (30). Biz de anstabil anjina grubunda CRP ve neopterin için sıfırıncı gün değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptadık. AMI grubumuzda neopterin düzeyleri açısından ikinci ve sıfırıncı günler arasında saptanan anlamlı fark, neopterinin akut faz proteinine benzer davranışını desteklemektedir. Gruplara dahil olan hasta sayılarının artırılması ile belirgin hale gelebilecek farklar, aterosklerozun immün sistem ile ilişkili inflamatuvar doğasını destekleyecektir.

Endotelden salınan nitrik oksid, damar duvarı homeostazının düzenlenmesinde kilit rol oynayan bir moleküldür (31). Kardiyovasküler hastalıkların etiyopatogenezinde vasküler oksidatif stres teorilerinin destek görmesi ile bu alanda yapılan çalışmalarda önemi artmıştır. Akut koroner sendromlarda özellikle iki etkisinden, anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif, bahsedilmektedir (32). Nitrik oksid, inflamatuvar hücrelerin endotele yapışmasına neden olan hücre adezyon molekülleri ve sitokinlerinin ekspresyon ve sente-

zini engelleyerek anti-inflamatuvar etki gösterir. Çalışmamızda sıfırıncı güne ait, hasta gruplarında izlenen yüksek NO düzeyleri, anstabil anjina ve AMI sürecinde gelişen inflamasyona cevap olarak endotelden artmış salınımına bağlı olabilir. Nitrik oksidin anti-oksitatif etkisi hakkında çelişkili raporlar bildirilmiştir (33). Nitrik oksid potansiyel olarak serbest yağ asitlerinin, fosfatidilkolinin ve LDL-kolesterolün oksidasyonunu engelleyebilir. Fakat bu süreçlerin incelenmesi için moleküler düzeyde araştırmalara ihtiyaç vardır.

Hipertansiyon erkeklerde daha hızlı ve şiddetli gelişmektedir. Dişi hayvanlarda yapılan çalışmalar östradiolün kronik varlığının aort düz kas tonüsünü azalttığını göstermiştir (35). Aynı çalışmada, kronik östrojen maruziyetinin endotelial nitrik oksid düzeylerini yükselttiği ve endotel fonksiyonlarını in vivo ortamda açık olarak tanımlanamamış bir mekanizmayla düzelttiğinden bahsedilmektedir. Çalışmamızda özellikle myokard infarktüs grubunda belirgin olmak üzere, hasta gruplarında izlenen yüksek östradiol düzeyleri meydana gelen damar hasarını azaltmaya yönelik bir yansıma olabilir. Akut faz reaksiyonları, trombojenik özellikli fibrinojen ve Lp(a)'nın ve nitrik oksid düzeylerindeki artışın östradiol artışına eşlik etmesi tromboz ve iskemi ile gelişecek olan hasarı azaltmaya yönelik kompanzasyon etkiyi düşündürmektedir.

Sonuç olarak anstabil anjina ve myokard infarktüsü gibi akut koroner sendromlarda, CRP, fibrinojen, neopterin, Lp(a) gibi akut faz reaksiyonlarının yüksekliği bu hastalıkların patogenezindeki inflamasyon görüşünü desteklemektedir. Ayrıca antioksidan östradiol ve nitrik oksid artışı da akut koroner sendromlarda inflamasyon ve bu süreçte oluşan oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Choban A. Overview: Hypertension and atherosclerosis. American Heart Journal 1988; 116: 319-322.

2. Gershlick A.H. Blood markers of cardiovascular disease. European Heart Journal 1999; 20: 1443-1444.
3. Christenson RH, Azzazy H.M.E. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. Clin Chem 1998; 44: 1855-1866.
4. Ridker P. Evaluating novel cardiovascular risk factors. Can we better predict heart attacks? Ann Intern Med 1999; 130: 933-937.
5. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis Clin Chem Lab Med 1999; 37(5): 495-503.
6. Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta 2000; 293: 51-52.
7. Haverkate F, Thompson S. Production of CRP and risk of coronary events in stable and unstable angina. The Lancet 1997; 349: 462-466.
8. Werner ER, Bichler A, Daxenblichier G, et al. Determination of neopterin in serum and urine. Clin Chem 1987; 33(1): 62-66.
9. Mosaghe H, Kok B. Nitrite and nitrate determinations in plasma. A critical evaluation. Clin Chem 1995; 41(6): 892-896.
10. Bories P. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. Clin Chem 1995; 41(6): 904-907.
11. Nikolaos G, Frangogiannis C, Smith W, Entman M. The inflammatory response in myocardial infarction. Cardiovascular Research 2002; 53: 31-47.
12. Macy EM, Hayes TE. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: Implications for reference intervals and epidemiological applications. Clin Chem 1997; 43(1): 52-58.
13. Winter R.J. C-reactive protein and cardiac troponin for early risk stratification in patients with acute coronary syndromes. Clinica Chimica Acta 2001; 311: 53-56.
14. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, Takakashi M. CRP as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. Am Heart J 1996; 131: 857-860.
15. Yeun YJ, Kaysen GA. CRP, oxidative stress, homocysteine and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2000; 9: 621-630.
16. Liao J. Endothelium and acute coronary syndromes. Clin Chem 1998; 44:8(b): 1799-1808.
17. Benamer H, Steg GP, Benessiona J, Vicaut J, Gaultier JC, Boccard A et al. Comparison of the prognostic value of CRP and troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998; 82: 845-850.

18. Erren M, Reineke H. Systemic inflamatuary parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *American Heart Journal* 1999; 19: 2355-2363.
19. Kishare J.H. Potential new cardiovascular risk factors. Left ventricular hypertrophy, homocysteine, Lp(a), triglycerids, oxidative stress and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-386.
20. Behrendt D, Ganz P. Endothelial funcyion: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Supply): 40L-48-L.
21. Wieringa G. Lipoprotein a: what is in a measure ?. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 571-580.
22. Sandhalzer C, Saha N. Apo (a) isoforms predict risk for coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 21-28.
23. Won-Ki M, Jae OL, Jung WH. Relation between lipoprotein (a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease, *Clin Chem* 1997; 43(10): 1891-1895.
24. Noma A, Abe A, Maeda S, Seishima M, Makino K, Yano Y, et al. Lp(a): an acute phase reactant? *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68: 411-17.
25. Kawada M, Maeda S, Abe A, Yamashjiro M, Alter-nations in plasma Lp(a) and acute phase proteins after surgical operation. *Clin Chem* 1984; 30: 941.
26. Wallberg S, Uddhammar A, Dahlen G, Rantypaa S, L(a) in relation to acute phase reaction in patients with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55(4): 309-15.
27. Kaski JC, Avanzas P, Espiguero R. Neopterin: A forgotten marker. *JACC* 2003; 42(6): 1140-1146.
28. Shumacher M, Halwacs G. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronry syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703-707.
29. Garcia X, Coccolo F. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 956-962.
30. Tatzber F, Rabl H. Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 203-208.
31. Napoli C, Ignarro JL. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001; 5(2): 88-97.
32. Kojda G, Michael T. Vazoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardio-vascular Research* 2002; 55: 250-260.
33. Ganz P, Behrendt D. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(Supply): 40L-48L.
34. Huang A, Sun D. 17 beta estradiol restores endothelial nitric oxide release to shear stress in arterioles of male hypertensive rats. *Circulation* 2000; 101: 94-100.

Yazışma adresi:

Dr. Ceyda Kabaroğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,
Klinik Biyokimya Bilim dalı, İZMİR
Tel : 0.232 343 82 71
GSM: 0.532 244 26 71
e-mail: ceyda@med.ege.edu.tr
