

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Anabilim Dalı

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE LİPİD
PROFİLİ, FİBRİNOJEN VE DOĞAL
ANTİKOAGÜLANLAR

(DOKTORA TEZİ)

Dr. Gülten TOPRAK

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Nuriye METE

1996 - DİYARBAKIR

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	
Tasnif No.	

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0038587
Tasnif No.	612.397
	Top
	1996

İÇİNDEKİLER

1- Önsöz.....	1
2- Giriş ve Amaç.....	2 - 3
3- Genel Bilgiler.....	4 - 27
4- Materyal ve Metod.....	28 - 33
5- Sonuçlar.....	34 - 39
6- Tartışma.....	40 - 42
7- Özet.....	43 - 44
8- Summary.....	45
9- Kaynaklar.....	46 - 53

1-ÖNSÖZ

Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) halen insan yaşamını tehdit eden en önemli hastalıkların başlarında gelmektedir. Etyopatogenezi ve risk faktörleriyle ilişkisi araştırıldığında, lipid anomalileri ve koagülasyon bozuklukları önsırada yer almaktadır. Çalışmamızda, bölgemizde AMI'nde lipid anomalileri ve doğal antikoagülanlar araştırılarak değerlendirilecektir.

Doktora çalışmalarım sırasında, yardımlarını esirgemeyen çok değerli merhum anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Turhan ÖZDEN'e ve şu anda ki anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Belkıs AYDINOL'a, tez çalışmalarım sırasında büyük bir özveriyle her aşamada bana yardımcı olan , bana yol gösteren tez danışmanım sayın Doç.Dr.Nuriye METE'ye, anabilim dalımızda çalışan diğer öğretim üyeleri ve çalışma arkadaşlarıma, ayrıca hematoloji laboratuvarında çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan sayın Yrd.Doç.Dr. Sabri BATUN'a ve kardiyooloji anabilim dalında çalışan öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gülten TOPRAK

2-GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokard infarktüsü (AMI) halen insan yaşamını en çok tehdit eden hastalıkların başında gelmektedir. 1950 yıllarına göre ateroskleroz ve komplikasyonu olan AMI etyopatogenezi ve risk faktörleri açısından çok iyi bir şekilde araştırılmış ve sağlanan bilgilerin kliniğe uygulanmasıyla günümüz için bu hastalıktan dolayı mortalite 1950'lere göre yarı yarıya azaltılmıştır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen halen ateroskleroz ve komplikasyonu olan AMI tüm ölümlerin üçte birine yakın bir kısmından sorumlu bulunmaktadır.

Bilindiği gibi ateroskleroz damarın intiması ile ilgili bir patoloji olup, üç temel özelliği mevcuttur.

1-Damar intimasında düz kas hücre proliferasyonu ve çok sayıda makrofaj ve T lenfositlerinin birikmesi

2-Prolifere düz kas hücrelerinden, kollajen, elastik lifler ve proteoglikanlar gibi kollajen doku matriksinin birikmesi

3- Kolesterolün serbest ve ester formlarının hem hücre içinde hem de hücreler arasında birikmesi.

Bu şekilde oluşan bir aterosklerotik plak lümenine doğru kabarır, ve kan akımının yeterli düzeyde sağlanmasını engeller. Eğer plak koroner arterlerde olursa damarın distaline yeterli miktarda kan gidemeyeceği için iskemik semptomlar ortaya çıkar. Plakta bir fissür olursa plak üzerinde trombositler birikir, koagülasyon sistemi aktif olur ve bu bölgede oluşacak bir trombus damar lümenini tam tıkararak AMI'ne neden olur.

Temelde bir aterosklerotik plağın rüptürü sonucu oluşan trombusun neden olduğu AMI için bir çok trombojenik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında defektif fibrinolizis, artmış hemostatik protein konsantrasyonları (özellikle fibrinojen), doğal antikoagülan proteinlerdeki eksiklikler (özellikle protein C) yer alır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda lipoprotein(a) ile koroner arter hastalığının varlığı ve şiddeti arasında gcl bir ilişki ortaya konmuştur. Bir çok çalışmada serum lipoprotein(a) düzeylerinin AMI ve serebrovasküler trombotik olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. neden olduğu mortalite 40 yıl öncesine göre yarıyarıya azaltılmıştır. Bizim de bu çalışmada amacımız AMI ile lipid profili ve hiperkoaglabilite arasındaki ilişkileri bir arada incelemektir. Literatür tarandığında genellikle bu risk faktörleri tek tek incelenmiştir.

Biz bu çalışmada klasik lipid profiline ilave olarak lipoprotein(a) düzeyleri, ayrıca kan fibrinojen düzeyleri ile birlikte antitrombin III, protein C, protein S gibi doğal antikoagülanları da araştıracadıız. Özellikle hiperkoaglabilite parametreleri ile lipid profili arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması bu çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır.

3-GENEL BİLGİLER

Akut Miyokard İnfarktüsü:

Miyokardın bir bölümünün akut iskemik nekrozudur. Miyokard infarktüsü iskemik kalp hastalığının dramatik ve öldürücü olabilen bir şeklidir. Sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir (1,2,3). ABD'de tüm ölümlerin yaklaşık 1/4'ü akut miyokard infarktüsüne bağlıdır (2).

Patogenez: Genellikle miyokard infarktüsleri sol ventrikülde gelişir ve temelde iki tipi vardır.

1-Transmural miyokard infarktüsü

2-Non-transmural miyokard infarktüsü

Hemen hemen daima tüm miyokard infarktüsleri koroner arterlerin aterosklerozu ve bunun üzerine eklenen koroner trombozisten ileri gelmektedir (2,4,5). Aterosklerotik sürecin etiyojisi ve patogenezini ne olursa olsun son durum koroner arteriyel ağacın lümeninde daralmaya yol açan aterosklerotik plaklardır (2). İskemik kalp hastalıklarında (IKH) daralmış aterosklerotik plak bölgesinde trombosit mikrotrombüsleri oluşumuna yol açan trombosit kümeleri gösterilmiştir. Ölümcül iskemik kalp hastalığı olanlarda, ana koroner arterler ve mikrodolaşımda trombosit kümeleri gösterilmiştir (7). Akut miyokard infarktüsü bir aterosklerotik plağın fissürü sonucu endotel bütünlüğünün bozulması, bunun sonucunda trombosit adezyonu ve agregasyonuna yol açarak trombüs oluşumunu aktive etmesiyle başlar (3). Oluşan bu trombüs neticesinde daralmada ani ve şiddetli bir artış olur. Sonuçta ilgili miyokard bölgesinde koroner kan alımında ani bir azalma olur (2). Kan akımı bu kritik düzeyin altına indiğinde; miyokard hücrelerinde iskemik hasarlanma gelişir. Bu iskemi uzadığında hücreler nekroza giderek akut miyokard infarktüsü gelişir (2)

Koroner aterosklerozu,arterlerin subintima tabakasında lipidler,kompleks karbonhidratlar,bazı kan türevi maddeleri,fibröz doku,kalsiyum gibi maddelerin

lokal birikimlerin oluşturduğu değişikliklerle, bunlara eşlik eden media değişikliklerinin birlikte ortaya çıkardığı patolojik bir durumdur. Bu yalnızca koronerlerde değil büyük ve orta çaplı arterlerde de görülür.

Aterosklerozda en erken ortaya çıkan lezyon yağlı çizgilerdir. Yağlı çizgilerin % 45'ten fazlasını lipidler, özellikle de kolesterol oluşturur. Bu kolesterol lokal sentezden değil hemen tümüyle kandan derive edilmiştir. Yağlı çizgilerin oluşması için; öncelikle damar intimasında hasarlanma (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet gibi çeşitli nedenlerle) olmalıdır. Hasarlı bölgeden intima altına platelet girişi kolay olduğundan lipid yüklü monositler buradan kolayca intima altına geçerek köpük hücrelerine yani büyük miktarda kolesterol esterleri içeren makrofajlara dönüşürler. Makrofajlardaki kolesterol esterleri; LDL'den alınıp hidrolize edildikten sonra yeniden esterleştirilerek oluşur. Köpük hücresi oluşumu devam ederken, endoteliyumdan, platelet ve makrofajlardan salgılanan PDGF'ün etkisi ile daha alt tabakadaki düz kas hücreleri proliferer olur. Bu olaya bir de duvarda trombus oluşumu eklenirse fibröz plaklar meydana gelir. Yani fibröz plaklar intimada çok sayıda düz kas hücreleri ve bunları çevreleyen konnektif doku elemanlarından oluşmuşlardır. Bu yapı değişik miktarlarda intrasellüler ve ekstrasellüler lipid ihtiva etmektedir.

Özetle kan akımını engelleyecek kadar ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda;

- 1-Hücreler (çoğunluğu düz kas hücre orijinlidir)
- 2-Konnektif doku (elastin, kollajen, glikozaminoglikan)
- 3-Lipid birikimi (kolesterol, kolesterol esterleri, trigliserid, fosfolipid) vardır. Bu lezyonlara hücre nekrozu ve hemorajiler eklenebilir. Üzerine trombositler birikerek ani tıkanmalar oluşabilir.

Trombosit kümelenmesini başlatan olay, plak bölgesinde gelişen endotel bütünlüğünün bozulmasıdır (8). Bu, trombosit kümelenmesinin devamlılığı ve ilerlemesi için gereklidir. Endotel kökenli prostasiklin (vazodilatatör ve trombosit kümelenmesini engelleyici) ile trombosit kökenli tromboxan (vazokonstrüktör ve trombosit kümeleştirmesini arttırıcı) arasındaki dengede bir bozulma olduğu