

düşük HDL kolesterol düzeylerinin AMI ve reinfarktüs ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur(95,96). AMI' de HDL kolesterol düzeyleri ile yaş değişkeni arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Genç infarktüslü hastalarda HDL kolesterol düzeyleri daha düşük, yaşlı infarktüslü hastalarda daha yüksektir. Bu da HDL kolesterol düzeylerini özellikle genç yaşlarda ortaya çıkan AMI'de daha önemli bir prediktör olabileceğini düşündürdü.

AMI'lı hastalarda yapılan çalışmalarda Lp(a) düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (86, 87). Bu çalışmada da AMI'lı hastalarda Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. AMI lı hastalarda Lp(a) düzeylerinin bir akut faz reaktantı gibi yükseldiği ileri sürülmüş ise de son yayınlarda bu görüş desteklenmemektedir (87). Yine Lp(a) yüksekliğinin infarktüs alanının büyüklüğü ile bağlantısız olduğu ortaya konmuştur. (87). Bir çalışmada AMI'lı hastalarda Lp(a) düzeylerinde artış olduğu ancak bireysel yanıtları çok değişken olduğu bildirilmiştir (88). Bu açıdan bakıldığında bizim sonuçlarımızda da bireysel farklılıklar belirgindi. Bu durum Lp(a) molekülünün büyüklüğünün bireysel farklılıklar göstermesiyle açıklanmaktadır (70). Yine aynı çalışmada Lp(a) düzeylerindeki değişikliği LDL kolesterol ve total kolesterol değişiklikleriyle korele olduğu ve AMI'de Lp(a) düzeylerinin diğer lipoprotein düzeyleri ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (88). Ancak bu çalışmada Lp(a) düzeyindeki değişiklikler ile total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında hiçbir korelasyon saptamadık. Bu açıdan sonuçlar önceki bazı çalışmalarla uyumsuz olmakla birlikte, Lp(a) düzeylerindeki bu değişiklikler diğer Lipoprotein ve kolesterol değişimlerinden bağımsız olduğunu ileri süren bildireleri desteklemektedir (90).

Major bir koagülasyon inhibitörü olan antitrombin III düzeylerindeki azalmanın arteriyel ve venöz tromboz için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (97). Ancak bizim çalışmamızda antitrombin III düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmadı. Yine antitrombin III ile trigliserid, HDL kolesterol, Lp(a) arasında bazı ilişkiler olduğu bildirilmiştir (97). Ancak biz hasta grubunda herhangi bir korelasyon saptamadık. Pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmaların önemli bir kısmı normal, sağlıklı gruplarda yapılmıştır. Ancak bizim

olgularımız AMI kliniği ile gelen olgulardır. AMI'de bu korelasyonlar belki kaybolmaktadır.

AMI' lı hastalarda protein C düzeyleri ile total kolesterol düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptadık. Total kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda protein C düzeyleri daha düşük olarak bulundu. Bu durum total kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda bir protrombotik durumu yansıtmaktadır. Tarandığı kadarıyla literatürde böyle bir ilişkiye dikkat çeken bir çalışmaya rastlanmamıştır. yapılan bir çok çalışmada koroner arter hastalıklı hastalar arasında; yüksek fibrinojen ve düşük protein C düzeylerinin akut koroner olay için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Bu değişiklikler akut bir tromboza bağlı iskemik riski artırabilen bir protrombotik durumu yansıtmaktadır (92). Bu hemostatik değişkenlerin saptanması koroner arter hastalıklı hastaların prognozunun değerlendirilmesinde faydalı bir etkisi olabilir.

7-ÖZET

AMI'de lipid profil değişiklikleri ve trombojenik faktörleri bir arada inceleyip, aralarında etkileşimlerin olup olmadığını ortaya koymak için çalışma planlandı.

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine AMI tanısıyla yatırılan kadın-erkek karışık 45 hasta alındı. Hastalarda lipoprotein (a), total kolesterol, HDL-C, LDL-C, total trigliserid, protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen düzeyleri kanda uygun yöntemlerle araştırıldı. Sonuçlar 20 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Lipoprotein (a) düzeyleri hasta grubunda (27.9 ± 4.8) kontrol grubuna göre (20.4 ± 1.27) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p < 0.001$) Hasta grubunda total kolesterol, LDL-C, total trigliserid ve fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre yine anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Antitrombin III düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Protein C, protein S ve HDL-C ise hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Sonuç olarak, AMI'de lipoprotein (a) ve fibrinojen düzeyleri yüksek saptandı. Total kolesterol, LDL-C, ve total trigliserid düzeyleri de aynı hasta grubunda yüksek olmasına rağmen, lipoprotein (a) ve fibrinojen ile total kolesterol, LDL-C ve total trigliserid ile aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yine HDL-C düşüklüğü ile artmış lipoprotein (a) ve fibrinojen arasında da bir korelasyon gözlenmedi. Bu sonuçlara göre lipoprotein (a) ve fibrinojen AMI'de diğer değişkenlerden bağımsız birer risk faktörleri oldukları kanaatine varıldı. Çalışmamızda antitrombin III düzeyinin AMI'de prognostik bir öneminin olmadığı, ancak azalmış protein C ve protein S aktivitesinin AMI'de anlamlı, bağımsız risk faktörleri olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda ilginç olarak yaş ile HDL-C düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon (0.444) dikkat çekti. ($p < 0.01$) Bu, HDL-C düzeyindeki bir azalmanın genç yaşlarda, ileri yaşlara göre daha anlamlı bir predispozan faktör olabileceğini

düşündürdü.Çalışmamızdan çıkardığımız diğer bir sonuç da hasta grubunda total kolesterol düzeyleriyle protein C düzeyleri arasında negatif bir korelasyon (-0.393) olduğudur.Düşük protein C düzeyleri,yüksek total kolesterol düzeyleriyle birlikte idi.

8-SUMMARY

LIPID PROFILE AND NATURAL ANTICOAGULANTS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

In the studies carried out recently, it has been reported that lipoprotein (a) and fibrinogen levels in acute myocardial infarction (AMI) increase significantly. In our study, we aimed to identify the changes in lipoprotein (a), fibrinogen, protein C, protein S, antitrombin III and other lipid profile indicators in AMI cases and to bring forth whether there exist significant relationships between them.

Forty five patients who were admitted to the clinic of Cardiology, Medical Faculty, Dicle University with the diagnosis of AMI were included in the study. The results were compared with the values in the control group involving 20 healthy subjects. Lipoprotein (a) levels in patients group (27.9 ± 4.8) were found to be significantly higher in respect to those (20.4 ± 1.27) in the control group. ($p < 0.001$) Total cholesterol, LDL-C and total triglycerid levels in patients' group were remarkably higher when compared to those in the control group, while HDL-C levels in patients' group (33.9 ± 10.18) were found to be significantly lower than those (45.6 ± 12.83) in the control group ($p < 0.001$)

Protein C and Protein S in the patients' group (71.3 ± 17.24 ; 102.3 ± 20.2) were found to be significantly lower than those (109.1 ± 5.2 ; 125.6 ± 7.7) in the control group. ($p < 0.001$) Between patients' group and control group, no difference was determined from the view-point of antitrombin III levels. Fibrinogen levels in patients' group (549.2 ± 212.85) were higher in respect to those (320.8 ± 48.2) for the control group. ($p < 0.001$)

9-KAYNAKLAR

- 1-Robins and Kumer; Patoloji.Ankara Güneş kitabevi.401-50.1990.
- 2-Pasternak R.C; Braunwald.E.; Sobel B.E.; Acute Miyokardial Infarction.in: Braunwald E.ed., Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1200-1207:1992.
- 3- Chertlin M.D.; Sokolow M.; Mcilroy M.; Clinical Cardiology. Connecticut; Apleton-Lange, Simon- Schuster Business and Professional Group. 147-200:1993.
- 4-Buja L.M.and Willerson J.T.Clinicopathologic correlates of acute ischemic Heart disease Syndromes. AM. Journal Cardiology 47: 343. 1981.
- 5 - Davies M. J et.all: Pathology of acute Miyokardial Infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. Br.Heart Journal 38: 659,1976.
- 6 - Fuster, V. at all: Role of Platelets and Thrombosis in coronary atherosclerotic disease and Sudden Death J.Am Col. Cardiology-5 (suppl) 175B, 1985.
- 7 - Davies M.J.et all : intramiocardial Platelet agregation in Patient with unstable angina suffering sudden ischemic cardiyac death circulation 73:418, 1986.
- 8 - Willerson J.T. et al : Speculation regarding machanism responsible for acut ischemic Hearth disease Sendromes. J.Am. col. Cardiology.8:245,1986.
- 9 - Freifeld A.G.,Schuster E.H.,and Bulkly, B.H.:non transmural versus transmural Miyocardial infarction Am. J.Med. 75:423,1983.
- 10 - De wood, M.A.,Stifter, W.F., Simpson, C.S.,et.all.: Coronary arteriographic findings soon after non-Q wawe Miyocardial Infarction.N.Eng.J.Med.315:417,1986.
- 11 - Ambrose J.A.,Tannen baum, M.A.,Alexopoulos, D.,et.all:Angiyographic progression of coronary artery desease and the development of Miyokardial Infarction. J.Am.coll. Cardiyology 12:56.1988.
- 12 - De wood M.A.,Spores J. Notske, R. Mouser,L.T.,Burroughs R.,Golden, M.S.,and Lang, H.T.Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of trasmural Miyokardial Infarction. N. Engl.J.Med:303:897,1980.
- 13 - Muller, S.E., Tofler, G.H.,and Stone P.H.;Circadian variation and triggers of on set of acute cardiovascular disease Circulation: 79:733:1989.

- 14 - Trig, M.D., Cats, V.M., Van Capelle, F.J.L., and Wreenken, J.: Platelet Hyperactivity and prognosis in survivors of Myocardial Infarction. *N.Engl.J.Med.* 322:1549:1990.
- 15 - Hamstein, A., Wiman B., De Faire U and Blomback, M.: Increased Plasma Levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of Myocardial Infarction. *N.Engl.J.Med.* 313:1557.1985.
- 16 - Hacker, M.S., Williamson, B.D.; and Lisco, S., et al: Protein-C deficiency and acute Myocardial Infarction in the Third. Decade. *Am.J.Cardiol.* 68:137,1991.

- 17 - Nakagawa- K ; Tsuji-H; Masuda- H; et.al: Protein-C deficiency found in a patient with acute Myocardial Infarction *Int-J- Hematol.* 60(4): 273-80,1994.
- 18 - Fiore, L., Louis D., and Deykin D.: Mechanism of Hemostasis and arterial thrombosis. *Cardiology clinics* 12(3) -399 ,1994.
- 19 - Weiss HJ, Turitto VT, Baumgartner HR: Effect of Shear rate on platelet Interaction with subendothelium in citrated and native blood I. Shear rate dependent decrease of adhesion in Von Willebrand disease and the Bernard Soulier Syndrome. *J. Lab. Clin Med* 92:750,1978.
- 20 - Bennett JS, Vilaire G: Exposure of Platelet fibronogen receptors by ADP and Epinephrine. *J.clin. Invest* 64:1393,1979.
- 21 - Shottil S.J, Hoxie JA, Cunningham M: Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa Complex during platelet activation. *J.Biol.Chem.* 260:11107,1989
- 22 - Marcus AJ, Weksler BD, Saffe EA: Enzymatic conversion of prostaglandin endoperoxide H₂ and arachidonic acid to prostacyclin by cultured human endothelial cells. *J.Biol Chem.* 253:7138,1978.
- 23 - Rosenberg RD, Damus PS: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J.Biol.Chem.* 248:6490,1973.
- 24 - Hoyaerts ,M, Owen, W.G., Collen, D, et al: involvement of heparin chain length in the heparin catalyzed inhibition of thrombin by antithrombin-III. *J.Biol Chem* 259:5670,1984.
- 25 - Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein -C as a basis for venous thrombosis. *N.Engl. J. Med.* 330:517, 1994.

- 26 - Bithell T.C; Blood Coagulation : in : lee R.G. et all. Ed; Witrobe's Clinical Hemotology:USA; Lea-Fehiger.567-592;1993.
- 27 - The SCATI Group : Randomized Controlled trial of subcutaneous Calcium-heparin in acute - Miyocardial Infarction Lancet.2:182,1989.
- 28 - Clouse LH, Comp P; The Regulation of hemostazis: The Protein-C system. N.Engl.J. Med. 314:1298,1986.
- 29 - Wolker F.J., Regulation of activated protein-C by a new protein. A possible sunction for protein -S. J.Biol. Chem. 255:5521,1980.
- 30 - Sodeman W.A.; Hemostaz ve Tromboz patofizyolojisi ;Çeviri Editörü Naci Bor Sodeman's fizyopatoloji. Ankara Türkiye klinikleri Yayınevi 2:779,1992.
- 31 - Griffin, J.H. et all : Plasma protein-S difficiency and thromboembolic disease. Prog. Hematol 15:39, 1987.
- 32 - Comp PC et all: Activation of protein-C invivo. J.Clin.invest. 70:127, 1982.
- 33 - Schwartz HP et all : identification and quantitation of protein -S in human platelets. Blood 66:1452,1985.
- 34 -De Foww N.J.;Van Hirsbergh V.W.M.;De Jong W.F.;et all:The interaction of activated protein-C and thrombin with the plazminogen activator inhibitor release from human endotelial cells.Thromb.Haemost.57:176,1987
- 35-Fay W.P.,and Owen W.G;Platelet plazminogen activator inhibitor purification and characterization of interaction with plazminogen activators and activated Protein-C.Biochemistry 28:5773,1989.
- 36-Rosenberg R.D and Rosenberg J.S:Natural anti-koagulant Mechanisms.J. clin.Invest.74:1,1984.
- 37-Levy IR:Prevalance and epidemiyology of cardiovascular disease.In: Edited by Wyngarden D.J.,Smith H.L Cecil Textbook of Medicine,,17th.Edition Philadelphia,WB saunders Company.155-158,1989.
- 38-McGill,H.C:The pathogenesis of atherosclerosis Clin.Chem.3418(B):D 33-D 39,1988
- 39-A statement from National Cholesterol Education Program,National Heart,Lung and Blood institue,National institues of Health:Report of the expert panel on

- population strategies for blood cholesterol reduction circulation 83(6):2154-2281,1991.
- 40-La Rosa,JC:Cholesterol Lowering as a treatment for established Coronary heart disease.Circulation 85 (3):1229-1235,1992.
- 41-Packard C.J.;Shepherd J:Cholesterol,lipoproteins and atherosclerosis.Vascular Medicine Rewiev 1(1):91-98,1990.
- 42-Thompson GR :Risk faktörü olarak lipidler ve ilgili değişkenler. Çeviri Editörü Tamugur E. Hiperlipidemi el kitabı,. İstanbul Uycan yayınları 69-85 ,1991.
- 43-Ross,R:The pathogenesis of atherosclerosis N.Eng.J.Med.314(8):488-500,1986
- 44-David de Bono,J.S.:Cardiovascular Risk Factors. London, Time Mirror International Publishers Limited 56-60, 1994.
- 45-Stein E.A.:Lipids,Lipoproteins and apolipoproteins.In: Edited by Tietz,N.W. ,Textbook of Clinical chemistry, Philadelphia,WB Saunders Company 829-900,1986.
- 46-Mayes,PA:Lipid transport and storage.In: Edited by.Murray R.K.,Granner ,D.K.,Mayes P.A.;Rodweel V.W.,Harper's Biochemistry- Los Altos, 21 th Edition, ,Large Medical Publications,226-240;1988.
- 47-Brewer HB;Gregg,R.E.,Hoeg,J.M.,Fojo,S.S.;Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma :An overview.Clin.Chem.34(8/B):B4-B8,1988.
- 48-Farmer,J.A.;Gotto,Jr,A.M.;Risk factors for Coronary artery disease;in; Edited:by Brounwald E.,Heart Disease.A textbook of Cardiovascular Medicine ,Philadelphia 4th. Edition,WB.Saunders Company.1129-1160,1992.
- 49-Thompson GR:Lipoprotein met. Çeviri editörü Tamugur E.,Hiperlipidemi el kitabı İstanbul Uycan yayınları 23-41,1991.
- 50-Schaefer E.J.;Ordovas,J.M.;Law,S.W. et all:Familial apolipoprotein A_I and C_{III} deficiency,Variant II,J.Lipid Res.26:1089,1985.
- 51-Handm,R.J.,Loscalzo.J.:Hemostazis,thrombozis,fibrinolizis and Cardiovascular disease.In: Edited by.Braunwald E., Heart Disease Philadelphia, W.B. Saunders Company.1771-1780,1992.
- 52 - Loscalzo, J.;Weinfeld, M.;Fless,G.; and Scanu, A.M.;Lipoprotein(a), fibrin binding and plazminogen activation. Arteriosclerosis 10:240, 1990.

- 53 - Scanu, A.M., and Fless, G.M.: Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological relevance, *J.Clin. Invest.* 85:1709-1715, 1990.
- 54 - Scanu A.M., Scandrani.L : Lipoprotein(a) ; Structure, Biology and clinical relevance *Adv.Intern.Med.* 36:249-270, 1991.
- 55 - Utermann, G: the Mysteries of Lipoprotein(a) structure, Properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*, 85:1-14; 1990.
- 56 - Fless, G.M., Zum mallen, M.E. Scanu, A.M: Physicochemical Properties of Lipoprotein(a) and Lipoprotein(a) derivated from dissociation of human's Plasma Lipoprotein(a). *J. Biol.Chem.* 261(19): 8712-8718-1986.
- 57 - Bersat, T.P., Innerarity, T.L., Pifas, R.E., Call, S.C., Weisgraber, K.H., Mahley R.W: Fat feeding in humans induces Lipoproteins of density less than 1.006 that are enriched in apolipoprotein(a) and that cause lipid accumulation in macrophages: *J.Clin.Invest.* 77:622-630, 1986.
- 58 - Scanu A.M: Lipoprotein(a) a. genetically determined cardiovascular pathogen in search a function. *J.Lab.Clin.Med.* 116(2):142-146, 1990.
- 59 - Heller, F.R., Parfonry, A.; Hondejkin, J.C.; The Lipoprotein(a) Significance and relation to atherosclerозis. *Acta Clinicia Belgica*, 46(6): 371-383, 1991.
- 60 - Mclean, J.W., Tomlinson J.E., Kuang, W.J., et all. cDNA Secuence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 330:132-137, 1987.
- 61 - Franc, S.C., Klisah, I., Sparkes R.S., Tomlinson, J.E., Mclean J.W., Lawn, R.M., Lusic A.J: the Apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6p26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum. genet.*, 79:352-356, 1988.
- 62 - Lindahl, G.; Gersdort, E., Menzel, H.J., Duba, C., Cleve, H., Humpries, S., Utermann, G.: the gene for the Lp(a) Specific Glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6. *Hum.Genet.*, 81:149-152, 1989.
- 63-Utermann G., Kraft, H.G., Menzel, H.J., Hopferwieser, T., Seitz, C: Genetres of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait: I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein Concentrations in plasma. *Hum.Genet.*, 78:41-46 1988.
- 64-Utermann, G., Duba, L., Menel, H.J: Genetics of the Quantitative Lp(a) lipoprotein trait: II-inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. *Hum Genet.* 78:47-50, 1988.