

Akut Miyokard İnfarktüsünün LP(a) Düzeyi Üzerine Etkisi

ENFECTS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON LIPOPROTEIN(a) LEVEL

Dilek YEŞİLBURSA*, O. Akın SERDAR**, İbrahim BARAN***, Metin GÜRBÜZ****, Okan YÜCE****, Sümeyye GÜLLÜLÜ*, Baybars TÜREL****, Ali AYDINLAR**, Jale ÇORDAN*****, Ali Rıza KAZAZOĞLU*****, Ethem KUMBAY*****

* Yrd.Doç.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
** Doç.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
*** Uz.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
**** Araş.Gör.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
***** Araş.Gör.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD,
***** Prof.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, BURSA

Özet

Enflamasyon ve injuriye vücudun reaksiyonu olarak gelişen akut faz cevabında lipid ve glukoz metabolizmasında değişiklikler olmaktadır. Ancak bugüne kadar akut miyokard infarktüsünün (AMİ) apoproteinler ve Lp(a) üzerine olan etkisi fazla araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı AMİ'nin seyriinde Lp(a), Apo A ve Apo B düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri araştırmak ve AMİ'nin erken dönemlerinden itibaren enflamasyona non-spesifik cevap olarak artış gösteren akut faz proteini olan C reaktif protein (CRP) cevabını değerlendirmektir.

Çalışmaya AMİ tanısı konan 21 olgu (7'si kadın, 14'ü erkek; yaş ortalaması 56±11 yıl) alındı. Olgulardan hastaneye ilk gelişlerinde, 24. saatte, 7. ve 35. günlerde kan örnekleri alınarak total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, Apo A, Apo B, Lp(a) ve CRP düzeylerine bakıldı.

AMİ seyriinde Lp(a) düzeyi 24. saatte başlangıç değerine göre düşerken (25 mg/dl'den 22 mg/dl'ye), 7. günde artış göstermekte (25 mg/dl'den 32 mg/dl'ye) ve 35. günde başlangıç değerine geri dönmektedir. CRP ise 24. saatte yükselmekte (0.4 mg/dl'den 4.38 mg/dl'ye), 7. günde düzeyi düşmekle beraber hala başlangıç değerine göre yüksek olduğu görülmektedir (1.68 mg/dl). 35. günde ise başlangıç değerine geri döndüğü görülmektedir.

Sonuç olarak, AMİ'da Lp(a) düzeyi CRP'ye göre daha geç peak yapmakla birlikte doku hasarının tamirinde akut faz reaktanı olarak önemli rolü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Lp(a), CRP

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:60-63

Geliş Tarihi: 13.11.1998

Yazışma Adresi: Dr.Dilek YEŞİLBURSA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD
16059, Görükle, BURSA

^ IVX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi 'nde poster olarak sunulmuştur (10-13 Ekim 1998, Antalya)

Summary

Changes in lipid and glucose metabolism occur in the acute phase response reaction to inflammation and injury. But the effects of acute myocardial infarction (AMI) on apoproteins and Lp(a) levels were not examined till now. The aim of this study is to examine the changes in the levels of apoproteins and Lp(a) during AMI and to evaluate the response of C reactive protein (CRP) which rises in the early period of AMI and is an acute phase protein in response to inflammation.

Twenty one patients (7 women and 14 men, 56±11 years) admitted with AMI in this study. Blood had taken on admission, at 24 hour and then at day 7 and day 35. Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, Apo A, Apo B, Lp(a) and CRP concentrations were measured.

During AMI, Lp(a) concentrations were below baseline values at 24 hour (25 mg/dl to 22 mg/dl), at day 7 Lp(a) were above the baseline value (25 mg/dl to 32 mg/dl) and at day 35 it returned to baseline. The concentration of CRP increased at 24 hour (0.4 mg/dl to 4.38 mg/dl), at day 7 it decreased however it was above the baseline values (1.68 mg/dl). At day 35 it returned to baseline values.

As a result, although Lp(a) reach the maximum level later than CRP in AMI, Lp(a) may play an important role as an acute phase reactant in recovery from tissue damage.

Key Words: Acute myocardial infarction, Lp(a), CRP

T Kim J Cardiol 1999, 12:60-63

Enflamasyon veya injuriye vücudun reaksiyonu olarak gelişen akut faz cevabında lipid ve glukoz metabolizmasında değişiklikler olmaktadır. Akut miyokard infarktüsünün (AMİ) seyri sırasında serum kolesterol düzeylerinde azalma, trigliserid ve glukoz düzeylerinde artma olduğu bilin-

inektedir (1-3). Ancak bugüne kadar AMI'nın apoproteinler ve Lp(a) üzerine olan etkisi fazla araştırılmamıştır.

Yüksek Lp(a) düzeyinin erken oluşan koroner kalp hastalığı ile birlikte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4,5). Ancak hangi mekanizma ile koroner arter hastalığına neden olduğu tam olarak açık değildir. Apo(a) yapıcı plazminojene benzerliğinden dolayı plazmin oluşumunu engelleyerek fibrinolitik aktiviteyi etkileyebilir (6). Ayrıca arter duvarında atherosklerotik plakta Lp(a)'nın depolandığı gösterilmiştir (7). Lp(a)'nın LDL'ye göre oksidasyona daha duyarlı olması "scavenger" reseptörleri tarafından alınmasını kolaylaştırmaktadır (8). Lp(a)'nın proaterojenik veya protrombotik mekanizma ile ateroskleroza neden olduğu düşünülmektedir. Maeda ve Kavvade Lp(a)'nın bir akut faz proteini olduğunu ileri sürmüşlerdir (9,10).

Biz de bu çalışmada Lp(a), Apo A ve Apo B'nin bir akut faz proteini olup olmadığını değerlendirmek için AMI'de seyrinde Lp(a), Apo A ve Apo B düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri araştırdık. Ayrıca AMI'de erken dönemlerinden itibaren enflamasyona nonspesifik cevap olarak artış gösteren, bir akut faz proteini olan C reaktif proteininin (CRP) cevabı ile karşılaştırdık.

Materyel ve Metod

Çalışmaya AMI tanısı konan ve göğüs ağrısının ilk 12 saati içinde başvuran 7'si kadın, 14'ü erkek toplam 21 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 56±11 yıl idi. AMI tanısı en az 30 dakika süren tipik göğüs ağrısı, EKG'de en az iki komşu derivasyonda, unipolar derivasyonlarda 1 mm, prekordial derivasyonlarda 2 mm ST segment yüksekliği olması ve kreatin kinaz enziminin en az iki katı olması durumunda kondu.

Olgulardan hastaneye ilk gelişlerinde, 24. saatte, 7. ve 35. günlerde kan örnekleri alınarak total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, Apo A, Apo B, Lp(a) ve CRP düzeylerine bakıldı. Hastaneye ilk yatış hariç diğer kan örnekleri 8-10 saat açlıktan sonra alındı. Total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyi spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde çalışıldı. Apo A ve Apo B immünotürbidimetrik prensibe dayalı yöntemle nefelometrede, Lp(a) ELISA yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz: Normal dağılım gösteren parametreler için ortalama ± standart sapma değerleri kullanıldı. Lp(a) düzeylerinin dağılımı simetrik olmadığı için ortalama değer yerine ortanca değer verildi. Lp(a) düzeylerinin karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile, normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılması eşleştirilmiş t testi ile yapıldı. Gruplar arasında p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Akut miyokard infarktüsü tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve çalışmaya alınan 21 hastanın, 5'ine primer balon anjiyoplasti, 16'sına trombolitik tedavi (9'una streptokinaz, 7'sine doku plazminojen aktivatörü) uygulandı. On bir olguda anterior, 7 olguda inferior, 1 olguda inferior ve sağ ventrikül, 2 olguda lateral, miyokard infarktüsü saptandı. Tüm hastalara nitrat, heparin, aspirin ve kontrendikasyon yoksa beta-bloker başlandı.

Olguların ilk hastaneye geliş, 24. saat, 7. ve 35. gün lipid, Lp(a) ve CRP değerleri Tablo 1 'de verilmiştir.

Akut miyokard infarktüsünün seyrinde Lp(a) düzeyi 24. saatte başlangıç değerine göre %12 düşerken (25 mg/dl'den 22 mg/dl'ye), (p=0.04), 7. günde %28 artış (25 mg/dl'den 32 mg/dl'ye), (p=0.002) göstermektedir. Lp(a) düzeyi 35. günde normal değerine dönmektedir (Şekil 1). CRP ise 24. saatte yükselmekte ve 7. günde düzeyi düşmekle beraber başlangıç değerine göre yüksek olarak izlenmektedir. CRP düzeyi 35. günde başlangıç değerine dönmektedir (Şekil 2).

Olguların total kolesterol, LDL kolesterol ve Apo B düzeylerinde hastaneye ilk yatış değerleri ile karşılaştırıldığında 24. saatte anlamlı değişiklik görülmezken, 7. gün değerlerinin anlamlı şekilde düşük olduğu ve 35. günde ise başlangıç değerine döndüğü görüldü. Trigliserid düzeyi ise 7. günde başlangıç değerine göre anlamlı şekilde yüksekti (p=0.02). Akut miyokard infarktüsünün seyri sırasında HDL kolesterol ve Apo A düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

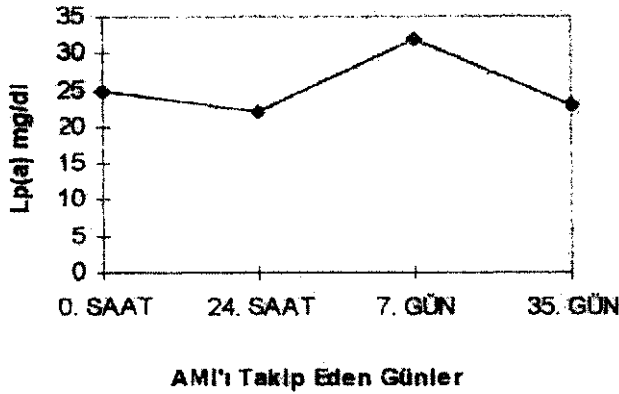
Tartışma

Bu çalışmada akut miyokard infarktüsünün seyrinde plazma Lp(a) düzeyinde anlamlı değişik-

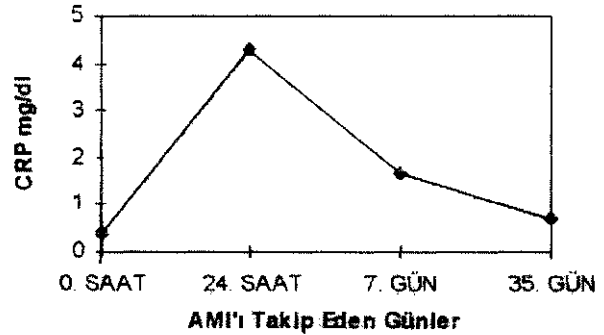
Tablo 1. Olguların lipid, lipoprotein, Lp(a) ve CRP değerleri

	Hastaneye ilk geliş	24. saat	7. gün	35. gün
Lp(a) ¹	25	22	32*	23
CRP ²	0.42±0.21	4.38±3.86	1.68±0.77	0.7±0.4
Apo A ²	132±34	130±25	133±18	125±20
Apo B ²	149±27	138±36	130±30**	142±25
Total kolesterol ²	218±38	205±4Ü	185±32**	218±33
LDL kolesterol ²	152±39	134±36	118±24**	141±27
HDL kolesterol ²	33±6	33±4	34±5	33±7
Trigliserid ²	159±72	185±96	247±83***	189±90

*p<0.01, **p<0.001, ***p<0.05

¹ortanca değer²ortalama ± standart sapma değerler mg/dl cinsinden verilmiştir.

Şekil 1. Serum Lp(a) konsantrasyonu (ortanca değer).



Şekil 2. Serum CRP konsantrasyonları (ortalama ± standart sapma).

likler olduğu gösterilmiştir. Lp(a) düzeyindeki değişiklikler bir akut faz proteini olan CRP ile karşılaştırıldığında Lp(a)'nın CRP'ye göre daha geç yükseldiği saptanmıştır.

Abe ve ark. yaptıkları çalışmalarında Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Yapılan çalışmada cerrahi operasyon sonrası Lp(a) ortalama 10. günde, bir diğer akut faz reaktanı olan CRP ise 3. günde maksimum düzeye çıkmıştır. Lp(a) klasik akut faz reaktanı gibi klasik görünüm göstermemiştir. Fibrinojen ve haptoglobulin gibi diğer akut faz reaktanları da akut MIT'nin en erken 1. haftasında en yüksek düzeye çıkmaktadır. Noma ve ark.'da AMI'da Lp(a) yükselmesinin interlökin 6, CRP ve alfa 1 antitripsin gibi diğer akut faz reaktanlarına göre daha geç

olduğunu bildirmişler ve Lp(a)'yı akut faz reaktanı olarak tanımlamışlardır (12). Biz de çalışmamızda Lp(a) düzeylerinin CRP'ye göre daha geç yükseldiğini tespit ettik.

Maeda ve ark.'da AMI ve cerrahi girişim sonrası serum Lp(a) düzeyinin 7-10. günlerde iki misli arttığını ve bir ay sonra normal değere döndüğünü bildirmişlerdir (9). Ayrıca AMI grubundaki olguların Lp(a) düzeyleri cerrahi girişim yapılan olgulara göre daha geç yükselmiştir. Maeda ve ark., Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı olduğunu ve doku hasarının tamirinde rolü olabileceğini ifade etmişlerdir.

Husain ve ark. ile Andreassen ve ark. AMI'ı takiben ilk günlerde Lp(a)'nın %10-25 oranında düştüğünü ve 7-10. günlerde %36 oranında artış

gösterdiğim ve 3. ayda eski düzeyine döndüğünü bildirmişlerdir (13-14). Ayrıca doku plazminojen aktivatörü verilmesinin Lp(a) düzeyindeki değişiklikleri etkilemediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda primer anjiyoplasti yapılan, trombolitik tedavi olarak streptokinaz veya doku plazminojen aktivatörü verilen olgu sayısının azlığı nedeniyle gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı.

Enflamasyon veya injury sonrası oluşan doku hasarında gelişen akut faz cevabında diğer akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen, haptoglobulin, alfa 1 antitripsin gibi) ile birlikte apolipoprotein (a) sentezinin artması serum Lp(a) düzeyindeki değişikliklerin nedeni olabilir.

AMI seyrinde serum kolesterol değerinin düştüğü, trigliserid değerinin yükseldiği daha önce yapılan çalışmalardan bilinmektedir (1-3, 15-18). Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda Apo B düzeyinin düştüğü ve AMI'm 6. haftasında normale döndüğü bildirilmiştir. Yine bu çalışmalarda AMI seyrinde Apo A'nın da düştüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda total kolesterol, trigliserid ve Apo B düzeyindeki değişiklikler bu çalışmaların sonuçlarına benzerlik gösterirken, Apo A düzeyinde değişiklik saptanmadı.

Sonuç olarak, AMI'da Lp(a) düzeyi CRP'ye göre daha geç yükselmekle birlikte doku hasarının tamirinde akut faz reaktam olarak rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32:197-209.
2. Heldenburg D, Rubinstein O, Levto L, Berns B, Werbin B, Tamir I. Serum lipids and lipoprotein concentrations during acute phase of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1980; 35:433-7.
3. Ryder RLU, Hayes M, Mulligan JP et al. How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? *Br Med J* 1984; 289:722.
4. Dahlen G, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids

and other lipoproteins with coronary heart disease documented by coronary angiography. *Circulation* 1986; 74:758-62.

5. Loscalzo J. Lipoprotein(a) A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10:672-8.
6. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10:240-4.
7. Beisiegel U, Niendorf A, Wolf K et al. Lipoprotein(a) in the arterial wall. *Eur Heart J* 1990; 11(Suppl E): 174-7.
8. Naraszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of P-carotene. *Metabolism* 1992; 41:1215-19.
9. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino A, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute-phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78:146-50.
10. Kawade M, Maeda S, Abe A, Yamashiro M. Alterations in plasma lipoprotein(a) (Lp(a)) and acute phase proteins after surgical operations. *Clin Chem* 1984; 30:941-5.
11. Abe A, Maeda S, Makino K, Okuna M, Shimokawa K, Noma A, Kawade M. Sequential changes in plasma lipoprotein(a) as acute phase protein after myocardial infarction and surgery groups. *Rinsho Byori* 1989; 37:1038-44.
12. Noma A, Abe A, Maeda S, Seishima M, Makino K, Yano Y, Shimokawa K. Lp(a): an acute phase reactant? *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:411-7.
13. Husain M, Armstrong PW, Connolly PW, Hegele RA. Lipoprotein(a) and apolipoproteins B and A-I after acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1995; 11:206-10.
14. Andreassen AK, Berg K, Torsvik H. Changes in Lp(a) lipoprotein and other plasma proteins during acute myocardial infarction. *Clin Genet* 1994; 46:410-6.
15. Avogaro P, Bitolo Bon G, Cazzolato G, Quici GB, Sanson A, Sparla M, Zagatti GC, Caturelli G. Variations in apolipoproteins B and A, during the course of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1978; 83:121.
16. Ahnve S, Angelin B, Edhag O, Berglund L. Early determination of serum lipids and apolipoproteins in acute myocardial infarction: possibility for immediate intervention. *J Intern Med* 1989; 226:297.
17. Shepherd MDS, Hester J, Walmsley RN, White GH. Variation in plasma apolipoprotein A1 and B concentrations following myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:9.
18. Gore JM, Goldberg RJ, Matsumoto A, Castelli WP, McNamara PM, Dalen JE. Validity of serum cholesterol level obtained within 24 hours of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:722.