

# Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavinin Akut Faz Reaktanları Üzerine Etkisi

## THE EFFECT OF THROMBOLYTIC THERAPY ON ACUTE PHASE REACTANTS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

M.Kemal EROL\*, Mahmut AÇIKEL\*, Engin BOZKURT\*, Mustafa YILMAZ\*, Necip ALP\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

\*\* Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ERZURUM

### Özet

**Amaç:** Akut iskemik sendromların patogeneğinde inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışma akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombolitik tedavinin akut faz reaktanları üzerine etkisini araştırmak amacı ile yapıldı.

**Materyal ve Metod:** Akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılan ve trombolitik tedavi uygulanan 97 olgu (grup I:73 erkek, 24 kadın; ortalama yaş 57.3±11.5 yıl) ve trombolitik tedavi uygulanmayan 186 olguda (grup II:153 erkek, 33 kadın;ortalama yaş 58.1±11.5 yıl) başvurma anında, 2. gün ve 5. günde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçüldü. Grup I'deki olgular; trombolitik tedavinin başarılı olduğu olgular: Grup Ia (34 erkek,10 kadın; ortalama yaş 56.86±10.12 yıl) ve trombolitik tedavinin başarısız olduğu olgular: grup Ib (39 erkek, 14 kadın;ortalama yaş 57.75±10.07 yıl) olarak iki alt gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Grup Ia'da CRP düzeyinde 2.ve 5. günde anlamlı düşme saptanırken (sırası ile p<0.05,p<0.001) grup Ib'de sadece 5. günde anlamlı derecede azalma saptandı (p<0.001). Plazma fibrinojen düzeyi grup Ia'da 2. ve 5. günde anlamlı derecede düşük iken (p<0.05, p<0.01) grup Ib'de 5.günde dahi anlamlı düşme yoktu. Lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı grup Ia'da ilk günden itibaren azalmaya başladı ancak 5. günde anlamlı düzeye ulaştı (p<0.001). CRP, fibrinojen, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı grup I'de grup II'ye göre 5. günde anlamlı derecede düşüktü (p<0.05).

**Sonuç:** Başarılı trombolitik tedavi miyokard infarktüsünde akut faz reaktanlarında özellikle CRP ve plazma fibrinojeninde ilk günden başlayan anlamlı derecede azalma yapmaktadır. Bu bulgu akut miyokard infarktüsünde uygulanan trombolitik tedavinin doku inflamasyonunu azalttığını indirekt olarak göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyokard infarktüsü, Trombolitik tedavi, Akut faz reaktanları

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:86-91

Geliş Tarihi: 31.07.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.M.Kemal EROL  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD, 25050 ERZURUM

### Summary

**Purpose:** It is known that inflammation plays an important role on the pathogenesis of acute coronary syndromes. The objective of this study was to assess the effect of thrombolytic therapy on systemic markers of inflammation.

**Materials and Methods:** Serum C-reactive protein (CRP), plasma fibrinogen, leucocyte count and erythrocyte sedimentation rate were measured baseline, on the 2th and 5th day in 283 patients with acute myocardial infarction. Patients were divided into two groups; group I patients underwent thrombolytic therapy (n=97) and group II patients were treated without thrombolytic therapy (n=186). Group I was divided into group Ia (successful reperfusion;n=44) and group Ib (without successful reperfusion;n=53).

**Results:** Although significant CRP and fibrinogen decreases were noted on the 2th and 5th day in group Ia (p<0.05,p<0.001 respectively), there were no significant fibrinogen decrease and only significant CRP decrease was found on the 5th day (p<0.001) in group Ib. Leucocyte count and erythrocyte sedimentation rate decreased significantly on the 5th day in group Ia (p<0.001). In addition, CRP, fibrinogen, leucocyte count and erythrocyte sedimentation rate were lower in group I than those of in group II on the 5th day (p<0.05).

**Conclusion:** We concluded that successful reperfusion of coronary artery leads to significant decrease in acute phase responses of inflammation. This effect may be used in the assesment of success following thrombolytic therapy.

**Key Words:** Acute myocardial infarction, Thrombolytic therapy, Acute phase reactants

T Klin J Cardiol 2001, 14:86-91

Akut iskemik sendromların patogeneğinde inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir. C-reaktif protein, beyaz küre sayısında artma, fibrinojen ve eritrosit sedimentasyon hızında artma gibi

inflamasyonun plazma indeksleri ile akut koroner sendromların klinik özellikleri arasındaki ilişki birçok araştırma ile gösterilmiştir (1-4). Bu çalışma akut miyokard infarktüsünde uygulanan trombolitik tedavinin akut faz reaktanları üzerine etkisini araştırmak amacı ile yapıldı.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya göğüs ağrısı başlangıcında itibaren ilk 12 saat içinde başvuran ve klinik, elektrokardiyografik, biyokimyasal enzimatik değerlendirme sonucu akut miyokard infarktüsü tanısı konulan 283 olgu (226 erkek, 57 kadın; yaş ortalaması 57.87±11.10 yıl) alındı. Olgular trombolitik tedavi uygulanan 97 olgu: grup I (73 erkek, 24 kadın; ortalama yaş 57.3±11.5 yıl) ve trombolitik tedavi uygulanmayan 186 olgu: grup II (153 erkek, 33 kadın; ortalama yaş 58.1±11.5 yıl) olarak iki gruba ayrıldı. Trombolitik tedavinin başarısının değerlendirilmesi; ağrının geçmesi, ST segment yüksekliğinin %50'dan fazla çökmesi, reperfüzyon aritmilerinin görülmesi ve 12 saatten önce erken kreatin kinaz MB izoenzim zirvesinin saptanması kriterlerine göre yapıldı (5). Grup I'deki olgular; trombolitik tedavinin başarılı olduğu olgular: Grup Ia (34 erkek, 10 kadın; ortalama yaş 56.86±10.12 yıl) ve trombolitik tedavinin başarısız olduğu olgular: grup Ib (39 erkek, 14 kadın; ortalama yaş 57.75±10.07 yıl) olarak iki alt gruba ayrıldı. Tüm olgularda başvurma anında, 24 saat sonra ve 5. günde venöz kan örnekleri alınarak CRP, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı ve beyaz küre sayıları saptandı. Kan CRP düzeyi nefelometrik yöntemle ölçüldü. Plazma fibrinojen düzeyi için alınan kan örnekleri % 3.2'lik trisodyum sitrat içeren tüplere 9:1 oranında konuldu. Santrifüjle plazması ayrıldı. Fibrinojen düzeyi hazır ticari kit kullanılarak STA compact analizöründe ölçüldü. Beyaz küre sayısı Abbot cell-DYN 3500 cihazı ile eritrosit sedimentasyon hızı Westerngreen yöntemiyle tespit edildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Farklı gruplar arasındaki veri ortalamalarının karşılaştırılmasında Student's t testi, aynı grupta farklı zamanlarda ölçülen verilerin karşılaştırılmasında paired t testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan hasta grupları arasında yaş ve cins açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). CRP düzeyi başvuru esnasında ve 2. günde her iki grupta da benzer iken 5. günde trombolitik tedavi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre daha anlamlı derecede azalma saptandı (p<0.05). Beyaz küre sayısı, plazma fibrinojen düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı da benzer şekilde başlangıçta ve infarktüsün 2. gününde her iki grupta benzer düzeyde iken 5. günde trombolitik tedavi grubunda anlamlı derecede daha düşük düzeyler saptandı (p<0.05). Trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda saptanan CRP, beyaz küre sayısı, plazma fibrinojen düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızları Tablo 1'de verilmiştir.

Plazma CRP değerlerinde trombolitik tedavinin başarılı olduğu grup Ia'da başlangıç değere göre hem 2. günde hem de 5. günde anlamlı derecede azalma saptanırken (sırası ile p<0.05, p<0.001), trombolitik tedavinin başarısız olduğu grup Ib'de 2. günde anlamlı azalma yoktu (p>0.05). Buna karşın 5. günde anlamlı derecede azalma mevcuttu (p<0.01). Plazma fibrinojen düzeyinde grup Ia'da 2. günde ve 5. günde anlamlı derecede azalma saptandı (sırası ile p<0.05, p<0.01). Buna karşın grup Ib'de hem 2. günde hem de 5. günde anlamlı derecede azalma yoktu (p>0.05). Beyaz küre

**Tablo 1.** Trombolitik tedavi uygulanan (grup I) ve uygulanmayan (grup II) olgularda saptanan değerler

	Grup I (n:97)	Grup II (n:186)	p
CRP (mg/dL)			
0.gün	34.05±26.17	32.61±27.46	0.68
2.gün	28.14±24.80	30.19±29.05	0.55
5.gün	11.73±10.44	16.24±15.94	0.01*
Fibrinojen (mg/dL)			
0.gün	326.61±133.58	347.12±147.08	0.34
2.gün	298.59±102.92	317.73±98.66	0.13
5.gün	274.12±102.74	305.06±123.65	0.04*
Beyaz küre/mm <sup>3</sup>			
0.gün	10708±2935	11191±3074	0.20
2.gün	11313±3794	11812±3735	0.29
5.gün	8704±2389	9537±2924	0.02*
Eritrosit sedimentasyon hızı(mm/saat)			
0.gün	33.75±22.35	30.36±24.76	0.26
2.gün	32.33±19.69	28.88±21.66	0.19
5.gün	15.77±12.23	20.53±15.74	0.01*

**Tablo 2.** Trombolitik tedavi uygulanmayan (grup II) ve uygulanan [ başarılı (grup Ia), başarısız (grup Ib)] olgularda 0.,2. ve 5. günlerde ölçülen değerler

	Grup Ia (n:44)	Grup Ib (n:53)	Grup II (n:186)	p1	p2
CRP (mg/dL)					
0.gün	38.29±29.40	30.86±23.22	32.61±27.46	0.27	0.65
2.gün	25.35±24.01	30.41±25.43	30.19±29.05	0.26	0.96
5.gün	10.36±10.21	12.87±10.59	16.24±15.94	0.003*	0.07
Fibrinojen (mg/dL)					
0.gün	326.53±123.27	326.67±142.23	347.12±147.08	0.41	0.41
2.gün	294.79±112.56	301.44±96.08	317.73±98.66	0.25	0.29
5.gün	259.82±89.56	285.06±111.40	305.06±123.65	0.01*	0.28
Beyaz küre/mm <sup>3</sup>					
0.gün	11040±2971	10432±2905	11191±3074	0.77	0.11
2.gün	10962±3715	11598±3869	11812±3735	0.18	0.72
5.gün	8687±3051	8718±1718	9537±2924	0.12	0.02*
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)					
0.gün	34.87±23.60	33.17±21.49	30.36±24.76	0.32	0.48
2.gün	31.61±20.44	32.94±19.21	28.88±21.66	0.45	0.18
5.gün	15.72±11.54	15.82±12.91	20.53±15.74	0.02*	0.03*

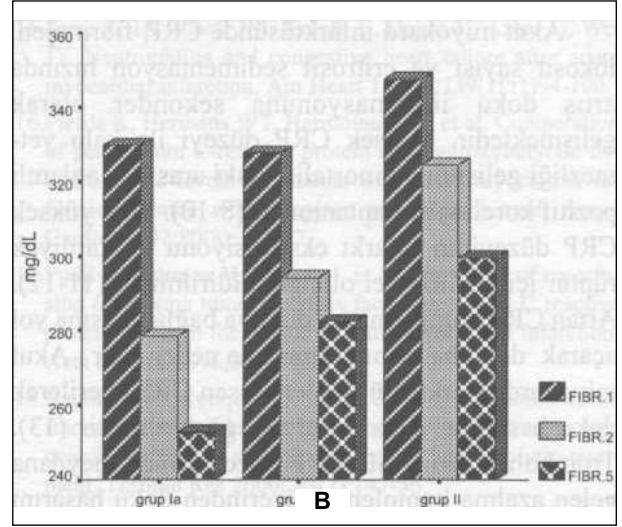
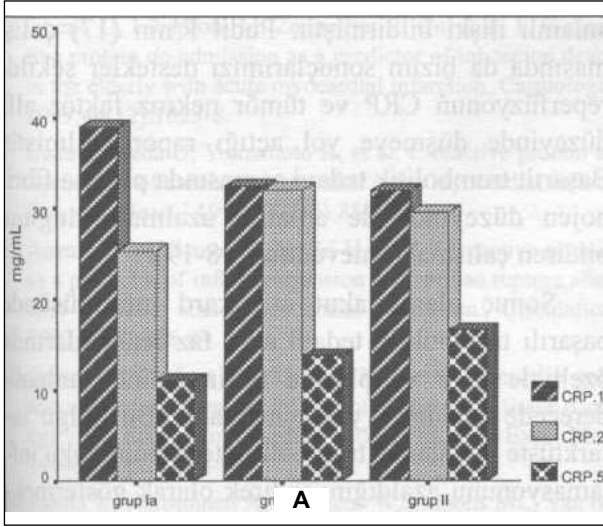
(p1:grup Ia-grup II; p2:grupIb-grup II)

**Tablo 3.** Trombolitik tedavinin başarılı olduğu (grup Ia) ve başarısız kaldığı (grup Ib) olgularda saptanan değerler

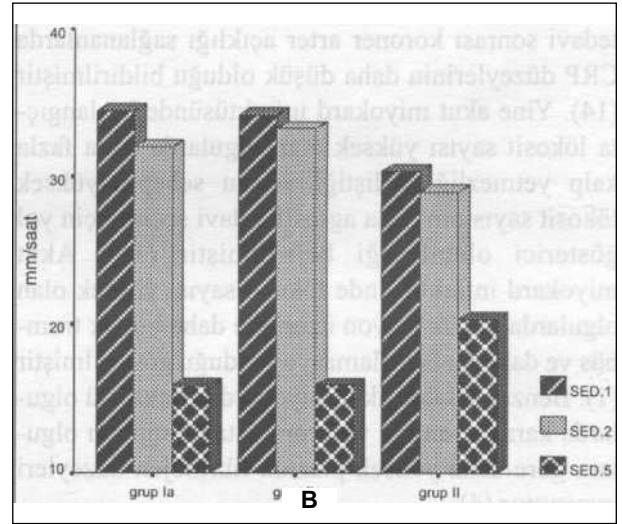
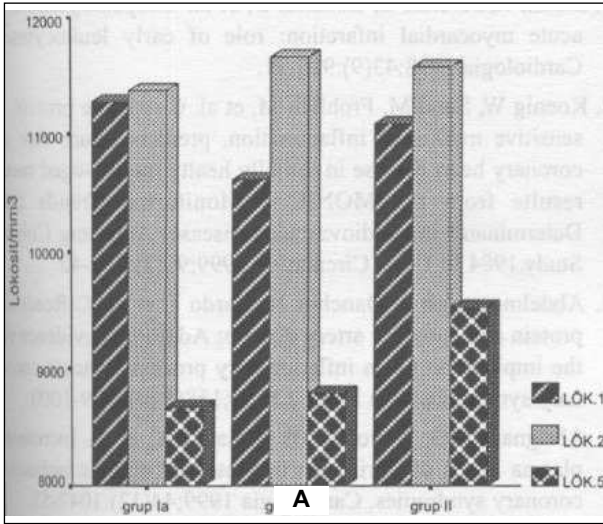
	Grup Ia (n:44)	p<	Grup Ib (n:53)	p<
CRP (mg/dL)				
0.gün	38.29±29.40		30.86±23.22	
2.gün	25.35±24.01	0.05	30.41±25.43	
5.gün	10.36±10.21	0.001	12.87±10.59	0.001
Fibrinojen (mg/dL)				
0.gün	326.53±123.27		326.67±142.23	
2.gün	294.79±112.56	0.05	301.44±96.08	
5.gün	259.82±89.56	0.01	285.06±111.40	
Beyaz küre/mm <sup>3</sup>				
0.gün	11040±2971		10432±2905	
2.gün	10962±3715		11598±3869	
5.gün	8687±3051	0.001	8718±1718	0.001
Eritrosit sedimentasyon hızı(mm/saat)				
0.gün	34.87±23.60		33.17±21.49	
2.gün	31.61±20.44		32.94±19.21	
5.gün	15.72±11.54	0.001	15.82±12.91	0.001

sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı her iki grupta da 2. günde anlamlı derecede düşme göstermez iken 5. gündeki saptanan azalma anlamlı derecede idi ( $p<0.001$ ). Trombolitik tedavinin başarısız olduğu olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da trombolitik tedavi uygulan-

mayan hastalara göre daha fazla düşme mevcuttu. Her üç grupta saptanan değerler Tablo 2'de gösterilmiştir. Aynı grup içindeki azalma miktarları Tablo 3'de verilmiştir. İnfarktüs sonrası 0., 2. ve 5. gündeki ölçülen akut faz reaktanı değerleri Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Trombolitik tedavi uygulanmayan (grup II) ve uygulanan [ başarılı (grup Ia) başarısız (grup Ib)] olgularda 0.,2. ve 5. günlerde ölçülen CRP (A) ve plazma fibrinojen düzeyleri (B).



**Şekil 2.** Trombolitik tedavi uygulanmayan (grup II) ve uygulanan [ başarılı (grup Ia) başarısız (grup Ib)] olgularda 0.,2. ve 5. günlerde ölçülen lökosit sayısı (A) ve eritrosit sedimentasyon hızı düzeyleri (B).

## Tartışma

Aterotromboz gelişimi ve akut koroner sendromların patogeneğinde inflamasyonun önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca aterogenez gelişiminde de inflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir (2-3). Bu nedenle inflamasyonun plazma indeksleri ile klinik özellikler arasında önemli ilişki olabileceği düşünülmüştür. İnflamasyonun plazma indeksleri; CRP, tümör nekroz faktör alfa, fibrinojen gibi plazma proteinlerinin sentezinde artma, lökositöz, nötrofil oranında artma ve eritrosit sedi-

mentasyon hızında artmadır. Yüksek CRP ve yüksek plazma fibrinojen düzeyine sahip kişilerde koroner arter hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yine hem kronik koroner kalp hastalığı hem de kararsız anjina pektoris ve akut miyokard infarktüsünde plazma CRP ve fibrinojen düzeylerinin normal kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca akut miyokard infarktüslü olgularda kronik koroner kalp hastalığı ve kararsız anjina pektorisli olgulara göre daha da yüksek düzeyler saptanmıştır (6-7).

Akut miyokard infarktüsünde CRP, fibrinojen, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızında artış doku inflamasyonuna sekonder olarak gelişmektedir. Yüksek CRP düzeyi ile kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite riski arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (8-10). Yine yüksek CRP düzeyinin infarkt ekspansiyonu ve kardiyak rüptür için belirleyici olduğu bildirilmiştir (11-12). Artan CRP komplemanın dokuya bağlanmasına yol açarak doku hasarının artmasına neden olur. Akut miyokard infarktüsüne farelere insan CRP'i verilerek doku hasarının daha da arttığı gösterilmiştir (13). Trombolitik tedavi ile CRP düzeylerinde meydana gelen azalma kompleman üzerinden doku hasarını da azaltmaktadır. Trombolitik tedavi almayanlarda CRP düzeyi ile infarktüs alanı arasında pozitif ilişki olduğu ve trombolitik tedavi alanlarda bu ilişkinin kaybolduğu fakat klinik sonuçlarla CRP arasındaki ilişkinin hala devam ettiği, trombolitik tedavi sonrası koroner arter açıklığı sağlananlarda CRP düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (14). Yine akut miyokard infarktüsünde başlangıçta lökosit sayısı yüksek olan olgularda daha fazla kalp yetmezliği geliştiği ve bu sebeple yüksek lökosit sayısının daha agresif tedavi seçimi için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (15). Akut miyokard infarktüsünde lökosit sayısı yüksek olan olgularda küçük lezyon üzerinde daha büyük trombus ve daha fazla inflamasyon olduğu gösterilmiştir (1). Benzer şekilde akut miyokard infarktüsüne olgularda kararsız anjina ve kronik stabil anjinalı olgulara göre daha yüksek plazma fibrinojen düzeyleri mevcuttur (4).

Bu çalışmada başarılı trombolitik tedavi ile CRP ve fibrinojen düzeylerinde ilk günden başlayan anlamlı azalma saptanmıştır. Lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızında da ilk günden itibaren azalma saptandı ancak 5. günde anlamlı düzeye ulaştı. Başarısız trombolitik tedavi sonrasında hiç trombolitik tedavi uygulanmayan olgulara göre 5. günde anlamlı derecede düşük CRP değerleri saptandı. Bu da trombolitik tedavi ile damarda tam rekanalizasyon olmasa da tromboz miktarında azalma olduğunu ve inflamasyonun bir miktar azaldığını düşündürmektedir. Pietila K (16) benzer şekilde akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi sonrasında infarktüsle ilişkili arterde TIMI III açıklık ile düşük CRP düzeyleri arasında

anlamlı ilişki bildirmiştir. Pudil R'nin (17) çalışmasında da bizim sonuçlarımızı destekler şekilde reperfüzyonun CRP ve tümör nekroz faktör alfa düzeyinde düşmeye yol açtığı rapor edilmiştir. Başarılı trombolitik tedavi sonrasında plazma fibrinojen düzeyinde de anlamlı azalma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (18-19).

Sonuç olarak akut miyokard infarktüsünde başarılı trombolitik tedavi akut faz reaktanlarında özellikle CRP ve plazma fibrinojeninde anlamlı derecede azalmaya yol açmaktadır. Bu bulgu infarktüste uygulanan trombolitik tedavinin doku inflamasyonunu azaldığını indirek olarak göstermektedir. Bu etkinin iyi prognoz belirtisi olarak trombolitik tedavinin başarısını değerlendirmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Zanini R, Curellos S, Bonandi L, et al. Etiopathogenesis of acute myocardial infarction: role of early leukocytosis. *Cardiologia* 1998;43(9):925-31.
2. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
3. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, et al. C-Reactive protein and coronary artery disease: Additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138(5 pt1):999-1000.
4. Abrignani MG, Novo G, Di Grolamo A, et al. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. *Cardiologia* 1999;44(12):1047-52.
5. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü-Trombolitik Tedavi. İstanbul, Tatlidil Matbacılık, 1998: 133-46.
6. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI, et al. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17(9):1345-9.
7. De la Llata-Romero M, Cancino C, Cuan V, et al. Plasma fibrinogen during the acute stage of angina or myocardial infarct. *Gac Med Mex* 1997;133(3):175-80 (abstract).
8. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1595-9.
9. Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with myocardial infarction. *J Intern Med* 2000;24(3):341-5.

10. Gheno G, Libardoni M, Zeppellini R, Cucchini F. C-reactive protein on admission as a predictor of inhospital death in the elderly with acute myocardial infarction. *Cardiologia* 1999;44(12):1023-8.
11. Ueda S, Ikeda U, Yomamoto K, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131(15):857-60.
12. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(3):778-84.
13. Griselli M, Herbert j, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190;12:1733-40.
14. Pietila K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993;14(7):915-7.
15. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139(1Pt1):94-100.
16. Pietila K, Hermens WT, Harmoinen AP, et al. Comparison of peak serum C-reactive protein and hydroxybutyrate dehydrogenase levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase and streptokinase. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1075-7.
17. Pudil R, Pidrman V, Krejsek J, et al. The effect of reperfusion on plasma tumor necrosis factor alpha and C reactive protein levels in the course of acute myocardial infarction. *Acta Medica* 1996;39(4):149-53.
18. Haglund AC, Ronquist G, Frithz G, Ek P. Alteration of the fibrinogen molecule and its phosphorylation state in myocardial infarction patients undergoing thrombolytic treatment. *Thromb Res* 2000; 98(2):147-56.
19. Maly J, Pecka M, Pidrman V, et al. The significance of changes in fibrinogen levels during thrombolytic therapy in myocardial infarct. *Vnitr Lek* 1991;37(3):229-32 (abstract).