

Akut Miyokard Infarktüsü, Unstable ve Stable Angina Pectoriste Fibrinopeptid A

FIBRINOPEPTIDE A (FPA) LEVELS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION;
UNSTABLE AND STABLE ANGINA PECTORIS

Dr.AH ERGİN, Doç.Dr.Emine KÜTÜK, Dr.Selme A YAZ, Dr.Erdal DURU,
Doç.Dr.Meral BEKSAÇ, Dr.Fa.uk ÇAKİR, Prof.Dr.Siber GÖKSEL

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği ve Hematoloji İjiboralmıvan, ANKARA

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü 28, unstable angina 12 olgudan göğüs ağrısını takip eden ilk 130 saat içinde ve stable angina 11 olgudan efordan önce ve efor esnasında alınan venöz kanda radioimmünoassay yöntemiyle fibrinopeptid A (FPA) düzeyi ölçüldü, infarktüsü ve unstable angina gruplarında FPA düzeyi 11.18 ± 5.48 ng/ml ve 8.75 ± 4.47 ng/ml olup, stable angina olgulardan (2.77 ± 0.80 ng/ml) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İnfarktüsü grup ile unstable angina grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu gruplarda ağrının başlangıcından itibaren ilk 12 saatte FPA düzeyleri infarktüsü grupta 13.47 ± 5.46 ng/ml, unstable angina grupta 10.57 ± 5.07 ng/ml ($p > 0.05$) bulunduğu halde, 12 saatte sonra bakılan FPA değerleri sırasıyla 7.21 ± 2.25 ng/ml ve 6.20 ± 1.55 ng/ml bulundu ($p > 0.05$). Hem infarktüsü hem de unstable angina grupta ilk 12 saat içinde bulunan FPA düzeyleri, 12 saat ve daha sonraki değerlerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.01$ ve $p < 0.05$). Akut miyokard infarktüsü 7 olguda ağrıyı takiben ilk 6 saat için ölçülen FPA düzeyi ise ortalama 18.57 ± 3.45 ng/ml olup, FPA düzeyinin ağrının başlangıç saatlerine yaklaştıkça arttığı saptandı.

Bu sonuçlara göre, kanda yükselmesi akut tromboz kriteri olarak kabul edilen FPA hin, akut miyokard infarktüsü ile unstable anginanın fizyopatolojilerindeki benzerliğin bir bulgusu olduğunu, ayrıca bu iki tablo ile stable anginanın ayırımında güvenilir bir test olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Fibrinopeptid A,
T Klin Kardiyoloji 1992,5:111-115

Geliş Tarihi: 11.5.1991

Kabul Tarihi: 28.7.1991

Yazışma Adresi: Dr.Ali F.ERGİN
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği Sıhhiye, ANKARA

SUMMARY

FPA levels were quantified by radioimmunoassay method in 28 patients with acute myocardial infarction (Group I), in 12 patients with unstable angina (Group II) in the first 1-30 hour-period of chest pain, and in 11 patients with stable angina before and during exercise (Group III). Mean FPA levels were 11.18 ± 5.48 ng/ml and 8.75 ± 4.47 ng/ml in group I and group II respectively and markedly higher than that of the group III. There was no significant difference between the values of group I and II. Average FPA levels were 13.47 ± 5.46 ng/ml for Group I and 10.57 ± 5.07 ng/ml for Group II in the first 12 hours of the pain onset. The mean values obtained after 12 hours in the same groups were 7.21 ± 2.25 ng/ml and 6.20 ± 1.55 ng/ml, respectively ($p > 0.05$). In the first twelve hours, FPA levels were significantly higher than those obtained after this period in both groups ($p < 0.01$ and $p < 0.05$). In 7 patients with acute myocardial infarction average FPA level was 18.57 ± 3.45 ng/ml for the first six hours. Data showed the FPA levels were higher in early periods.

It is concluded that increasing FPA levels which is accepted as a criterion for acute thrombosis development may be used in the differential diagnosis of stable and unstable "ngina pectoris and may reflect the pathophysiologic similarity of myocardial infarction and unstable angina.

Key Words: Fibrinopeptide A, Coronary heart disease.

Turk J Cardiol 1992,5:111-115

Akut miyokard infarktüsü (AMI) gelişmesinde intrakoroner trombus oluşumunun önemli rolü vardır (1). Ayrıca, koroner anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalar unstable anginanın kısmi tıkanma yapan

bir trombus nedeniyle oluştuğu görüşünü desteklemektedir (2,3). Koroner trombozisi presipite edici faktörler henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte, trombin aktivasyonunun trotnbozisle sonuçlandığı genellikle kabul edilmektedir (4). Fibrinopeptid A (FPA) yarı ömrü kısa (3-5 dakika) bir polipeptid olup, fibrinojene trombinin etkisi sonucu açığa çıkan (5) ve invivo olarak fibrin teşekkülünü gösteren hassas ve spesifik bir maddedir (6,7). Çeşitli tromboembolik hastalıklarda-dissemine intravasküler koagülasyon, derin ven trombozu, arteriyel trombozis gibi-serumda yükselir (4).

Bu çalışmanın amacı, AMİ, stable ve unstable anginalı olgularda FPA düzeylerini karşılaştırarak stable-unstable angina ayırımı ve AMİ'nün erken tanısı ve takibinde testin önemini araştırmaktır.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamız, stable angina pektorisli 11 (2 kadın 9 erkek, ortalama yaş 55 ± 8), unstable anginalı 12 (3 kadın, 9 erkek, ortalama yaş 57 ± 7) ve AMİ'lü 28 (5 kadın, 23 erkek, ortalama yaş 55 ± 10) olmak üzere toplam 51 olgu ile yürütüldü. AMİ tanısı; son 30 saat içinde tipik göğüs ağrısı, EKG'de yeni patolojik Q dalgası ve/veya ST-T segment değişikliği, iki ardışık CK-MB düzeyinin normalin en az iki katı olması halinde konuldu (8).

Unstable angina tanısı konulan hastalar, koroner anjiyografi için kliniğimize yatıp beklerken 20 dak. veya daha uzun süren göğüs ağrısıyla birlikte EKG'de geçici ST depresyonu veya T negatifliği olan ve CK-MB düzeyi yükselmeyen olgular veya aynı tablolarla koroner yoğun bakım ünitemize dışarıdan kabul edilen hastalardı.

Stable anginalı olgular ise; aynı ön tanı ile kliniğimize yatırılan ve efor testi pozitif olan olgular arasından rastgele seçildi.

Derin ven trombozu, pulmoner emboli, böbrek yetmezliği, diyabet veya periferik arter hastalığı olanlar ve antikoagulan ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan AMİ ve unstable anginalı olgularda heparin verilmedi. Bu olgulardan kan ör-

neği, koroner ünitesine akşam saatlerinde başvuranlardan ertesi sabah, gündüz çalışma saatlerinde başvuranlardan ise ilk CK-MB kanı ile aynı anda bu konuda eğitilmiş bir teknisyen tarafından kan örnekleri alındı. Stable anginalı olgulardan ise, efordan hemen önce ve efor esnasında ST çökmesinin en fazla olduğu anda aynı teknisyen tarafından kan örnekleri alındı. AMİ'lü ve unstable anginalı olgulardan, ilk kandan 4-6 gün sonra ikinci defa FPA için kontrol kanı alındı. Stable ve unstable anginalı olguların hepsine, AMİ'lü olguların ise 11'ine koroner anjiyografi yapıldı. FPA düzeyi hastanemiz hematoloji laboratuvarında Diagnostica Staga firmasının enzymlinked immünosorbent metodu ile çalışıldı (9).

İstatistiksel değerlendirme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik bölümünde; tek yönlü varyans analizi sonucunda farklılık bulunduğu zaman farklı olan grup veya grupları tesbit etmek için DURCAN testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve risk faktörler batanından bir farklılık yoktu. Ayrıca, anjiyografik olarak saptanan hasta damar sayısı da (darlık oranı $> \%75$) gruplar arasında farklı bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan grupların özellikleri

	Stable	Unstable	AMİ
Hasta sayısı	11	12	28
Yaş (ortalama)	55 ± 8	57 ± 7	55 ± 10
Sigara (+)	8	8	20
Diabet	—	—	2
Kolesterol (mg/dl)	210 ± 20	240 ± 24	215 ± 30
Hasta damar sayısı (> %75)	1.5 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.7 ± 0.4
Kadın	2	3	5
Erkek	9	9	23

AMİ: Akut Miyokard İnfarktüsü

Tablo 2. Fibrinopeptid A değerleri

	Stable	Unstable	AMİ	
İlk	—	8.75 ± 4.47	11.18 ± 5.48	$p > 0.05$
Kontrol	—	2.68 ± 0.55	2.70 ± 0.56	$p > 0.05$
		$p < 0.01$	$p < 0.01$	
Efordan önce	2.77 ± 0.80	—	—	
Efordan sonra	2.55 ± 0.76	—	—	
	$p > 0.05$			

AMİ: Akut Miyokard İnfarktüsü

Tablo 3. 12 saatten önce ve sonra FPA değerleri

	FPA (ng/ml)				p	
	12 saatten önce		12 saatten sonra			
Unstable angina	n:7	10.571	5.07	n:5	6.20± 1.55	p<0.05
AMİ	n:17	13.471	5.46	n:11	7.21i 2.25	p<0.01
		p>0.05			p>0.05	

Tablo 4. Değişik AMİTü olgularda FPA

	Fibrinopeptid A (ng/ml) (ortalama)
Transmural AMİ Anterior	10.461 4.43
Transmural AMİ inferior	13.04+ 7.30
Nontransmural AMİ	12.00+ 3.42
	p>0.05

Stable anjinalı grupta, efor öncesi FPA değeri ile efor esnasında ST çökmesinin en fazla olduğu anda bakılan FPA değeri benzer bulundu (2.77 ± 0.80 ve 2.55 ± 0.76 ng/ml, p 0.05). Hem AMİ'li hem de unstable anjinalı gruplarda ilk bulunan ortalama FPA değerleri, 4-6 gün sonra bulunandan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001 ve p<0.01, Tablo 2). Diğer taraftan, AMİ'li ve unstable anjinalı grupların ilk FPA değerleri arasında farklılık yoktu (p>0.05). Aynı durum ikinci defa bakılan FPA değerleri arasındada geçerliydi (p>0.05).

Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren ilk 12 saatte saptanan FPA düzeyleri, AMİ'li grupta ortalama 13.47 ± 5.46 ng/ml, unstable anjinalı grupta ortalama 10.5 ± 5.07 ng/ml bulunduğu halde, 12 saatten sonra bakılan FPA değerleri sırasıyla 7.21 ± 2.25 ng/ml ve 6.20 ± 1.55 ng/ml bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (AMİ grubu için p<0.01, ve unstable angina grubu için p<0.05, Tablo 3). Diğer taraftan, AMİ'li 7 olguda ilk 6 saat içinde bakılan FPA düzeyi ortalama 18.57 ± 3.4 ng/ml, unstable anjinalı 3 olguda ise 15.1 ± 2.6 ng/ml bulundu.

AMİ'nün lokalizasyonu ve transmural veya non-transmural olması ile FPA düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı (Tablo 4).

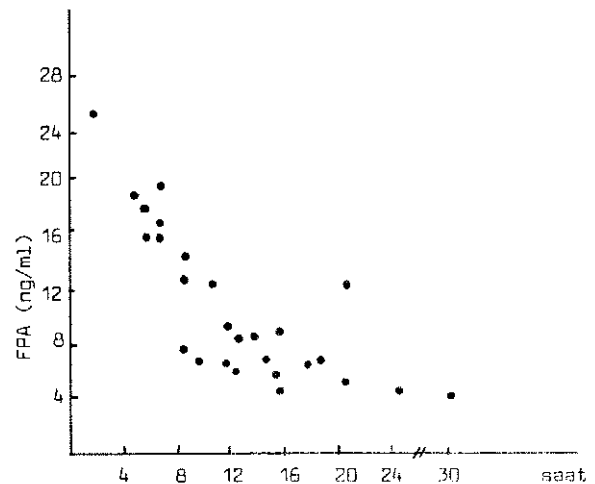
TARTIŞMA

FPA, fibrinojen trombin tarafından proteinolize uğratılması sonucu ortaya çıkan 16 amino asitli bir peptiddir. Fibrinojenden, FPA ve 14 amino asitli

bir peptid olan fibrinopeptid B'nin ayrılmasıyla geriye kalan fibrin monomeri polimerize olarak fibrin tıkaçı oluşturur (4,10). Fibrinojenin proteinolizi trombus oluşumunun ilk anlarında daha hızlı olduğu için (8), FPA'nın serumda en yüksek düzeye pıhtı oluşumunun ilk anlarında ulaşması beklenir. Normal serum değeri < 2.0 ng/ml olan bu madde, trombotik veya pretrombotik hallerde trombozisin diğer "marketlerinden önce yükselir (4,8).

FPA düzeyi, AMİ'li olguların ilk kan örneklerinde 11.18 ± 5.48 ng/ml, 4-6 gün sonra ise 2.70 ± 0.56 ng/ml bulundu. Unstable anjinalı grupta ise bu değerler sırasıyla 8.75 ± 4.47 ng/ml ve 2.68 ± 0.55 ng/ml idi. Her iki grupta da birinci ve ikinci FPA düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Stable anjinalı olgularda efor öncesi ve efor esnasında saptanan FPA değerleri benzer bulundu (2.77 ± 0.80 ng/ml ve 2.55 ± 0.76 ng/ml p>0.05).

AMİ'li ve unstable anjinalı olgularımızda ağrının başlangıcı ile kan alınması arasındaki süre kısaltıkça serum FPA değerinde artma saptandı (Tablo 3, Şekil 1). Bu durumda, yükselmiş FPA'yı ilerletmekte olan koroner trombozunun bir bulgusu olarak



Şekil 1. Akut miyokard infarktüsli olgularda ağrının başlangıcı ile kan alınması arasında geçen süre ve FPA değerleri.

kabul etmek mümkündür (4). Olgularımızda AMİ'nün transmural veya nontransmural olması ile FPA düzeyi arasında bir ilişki saptamadık. Eisenberg ve ark. (4) ise, transmural AMİ olanlarda FPA düzeyini (42.3 ± 11.2 ng/ml) nontransmural olanlardan (4.8 ± 1.6 ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. FPA miyokard injürisine nonspesifik bir cevap olmayıp, devam etmekte olan intravasküler bir trombozisi göstermektedir. Ayrıca plazma yarı ömrü 3-5 dakika olan bu madde (5), AMİ'ünde heparin itfii zyonuyla trombin aktivasyonunun inhibe edilmesi halinde hızla normale döner (8). Olay ekstrasvaskülerler ise, trombinin inhibisyonu ve FPA'nın normale dönmesi daha yavaş olmaktadır (11). Heparin infüzyonuyla FPA'nın hızla azalması, bu maddenin intravasküler olarak teşekkül ettiği görüşünü desteklemektedir (4). Eğer trombin aktivasyonunun kaynağı hasara uğramış miyokardm kendisi olsaydı, infarktüs genişliği ile FPA düzeyi arasında bir ilişki beklenirdi. Ancak, infarktüs genişliği ile FPA düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır (12). Bu durumda AMİ'nün transmural veya nontransmural olmasıyla FPA düzeyi farklılık bulunmaması beklenen sonuca uygundur.

Bazı çalışmalarda FPA düzeyi bizim sonuçlarımızdan daha düşük bulunmuştur (13-17). Ancak, bu çalışmalarda ağrı başlangıcı ile kan alınması arasında geçen süre genellikle daha uzun olup, çalışmamızda kanları ağrıdan itibaren ilk 12 saat içinde veya daha sonra alınan grupla karşılaştırabilirler. Eisenberg ve ark. (4) ağrıdan itibaren ilk 10 saat içinde FPA düzeyini, 10 saatten sonraki değerlerden anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (55.5 ± 1.7 ng/ml ve 4.9 ± 1.4 ng/ml). Mombelli ve ark. (8) AMİ'li olgularda ağrı süresi ile FPA seviyesi arasında bir ilişki bulmamışlardır.

Hasta damar sayısı ile FPA düzeyi arasında bir ilişki saptanmayan çalışmamızda, Hulsteijn ve ark.'tun (12) sonuçlarına benzer şekilde stable angina olgularda FPA düzeyi normal sınırlarda bulundu. Unstable anginalı olgularımızda saptanan FPA düzeyi, AMİ'li olgulardaki ile benzer bulundu. Bu bulgu, AMİ ve unstable anginanın aynı patofizyolojik mekanizmayı paylaştığı görüşünü desteklemekte (18) ve ayrıca, anjiyografik olarak AMİ (1) ve unstable anginada (2,19) sıklıkla saptanan koroner arter trombozu ile uyum göstermektedir. AMİ'ünde trombus insidansı hemen her zaman yüksek -%87 (20)- bulunmakla birlikte, unstable, anginada % 1-52 arasında değişmektedir (18). Theroux ve ark. (18)

bu durumun, unstable anginada akut ağrı atağı ile koroner anjiyografi arasında geçen zaman ve trombusun transient karakterde olmasından kaynaklandığını ileri sürerek, in vivo fibrin oluşumunun hassas bir göstergesi olan FPA'nın unstable anginada ve trombus oluşumunu gösteren önemli bir bulgu olabileceğini belirtmişlerdir.

Irie ve ark. (21), varyant anginada da ağrı esnasında FPA'nın yükseldiğini rapor etmişlerdir. Ancak bu yükselmenin, şiddetli vazospazm nedeniyle distalde kan akımının yavaşlaması veya durması sonucu oluşan trombus ve FPA salımından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

AMİ seyrinde, tekrarlayan göğüs ağrıları ile birlikte, normale dönmüş olan FPA düzeyinin tekrar yükselmesi yeni trombus oluşumunun delili olarak kabul edilebilir. Buna göre, serum FPA düzeyinin yakın takibinin trombolitik tedavinin zamanlaması bakımından yararlı olabileceği söylenebilir. Ayrıca, AMİ'ünde FPA'nın, hücre nekrozu sonucu açığa çıkan hücre içi enzimlerinden daha önce serumda yükselmesi, AMİ'nün erken tanısı ve tedavisinin planlanmasında bu testin önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile, FPA'nın stable anginada yükselmediği, fakat, unstable angina ve AMİ'ünde yükseldiği saptanmıştır. Bu test ile stable angina ile unstable anginanın birbirinden ayrılabilir. Angina sonrası yükselmiş FPA'nın unstable angina-AMİ ayırımında bir önemi yoktur. Ancak, AMİ seyrinde geçmeyen ağrıları olan olguların takibinde ve tedavilerinin planlanmasında yararlı olabilir.

1. Mandelkorn JB, Wolf NM, Singh S. Intracoronary thrombus in nontransmural myocardial infarction and in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1983; 52:1-6.
2. Sherman CT, Litvack F, Gnmfest W. et all. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986;315:913-9.
3. Vetrovec GW, Leinbach RC, Gold HK, Cowley MJ. Intracoronary thrombolysis in syndromes of unstable ischemia: angiographic and clinical results. *Am Heart J* 1982; 104:946-52.
4. Eisenberg PR, Sherman LA, Schectman K, Perez J, Sobel BE, Jaffe AS. Fibrinopeptide A: a marker of acute coronary thrombosis. *Circulation* 1985; 71:912-8.
5. Waters D, Lam J. Fibrinopeptide A: a ubiquitous marker. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:595-6.

6. Yudelman I, Nossel HL, Kaplan KL, Hirsh J. Plasma fibrinopeptide A levels in symptomatic thromboembolism. *Blood* 1978;51:1189-93.
7. Yudebnan I, Greenberg J. Factors effecting fibrinopeptide A levels in patients with venous during anticoagulant Uiera-py. *Blood* 1982;59:787-92.
8. Mombelli G, Hof VI, Haeberh A, Straub PW. Effect of heparin on plasma fibrinopeptide A in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69:684-9.
9. Amiral J, Walenga JM, Farced J. Development and performance characteristics of a competitive enzym immunoassay for fibrinopeptide A. *Semin Thromb Hemostasis* 1984; 10:228-42.
10. Jaffe AS, Eisenberg PR, Wilner GD. In vivo assessment of thrombosis and fibrinolysis during acute myocardial infarction. *Progress in Hematology* 1987; 15:71-89.
11. Wilner GD, Cliatpar P, Amanda T, Horowitz J. Effecte of extravascular clotting on fibrinopeptide A levels in blood. *J Lab Clin Med* 1978; 91:205-9.
12. Eisenberg PR, Sherman L, Rich M, et all. Importance of continued activation of tlirombin reflected by fibrinopeptid A to the efficacy of dirombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1255-62.
13. Hulsteijn HV, Kolff J, Briet E, Laarse AV, Bertina R. Fibrinopeptide A and beta thromboglobulin in patients with angina pectoris and acut myocardial infarction. *Am Heart J* 1984; 107:39-45.
14. Gauthliier CL, Latour JG, Theroux P, et all. Plasma fibrinopeptide A levels in the various clinical forms of unstable angina: Relation to early prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11,2:233A.
15. Nichols AB, Owen J, Kaplan KO-Sciaccia PR, Cannon PJ, Nossel HL. Fibrinopeptide A platelet factor 4 and beta diromboglobulin levels in coronary heart disease. *Blood* 1982;60:650-6.
16. Serreri GGN, Gensini GF, Abbate R, et all. Increased fibrinopeptide A formation and diromboxane A2 production in patients with ischemic heart disease: Relationship to coronary padioanatomy, risk factors and clinical manifestations. *Am Hear J* 1981; 101:185-92.
17. Douglas JT, Lowe GD, Fobes CD, Prentice CR. Plasma fibrinopeptide A and beta thromboglobulin in patients with chest pain. *Thromb Haematol* 1983; 50:541-7.
18. Theroux P, Latour JG, Gauthliier CL, Lara JD. Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. *Circulation* 1987; 75:156-62.
19. Velrovec GW, Cowley MJ, Overton II, Richardson DW. Intracoronary thrombus in syndromes of unstable myocardial ischemia. *Am Heart J* 1981; 102:1202-8.
20. De Wood MA, Spores J, Notske R, et all. Prevalance of total coronary occlusion during die early lionsrs of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-901.
21. Irie T, Imaiznmu T, Matuguchi T, et all. Increased fibrinopeptide A during anginal attacks in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:589-94.