


37768

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜNDE
SERUM ANTİKARDİOLİPİN DÜZEYLERİ
VE
KLİNİK ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İbrahim KELEŞ



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1994

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYEL VE METOD.....	5
BULGULAR	7
TABLolar	8
TARTIŞMA	11
SONUÇ	16
ÖZET.....	17
KAYNAKLAR.....	18

ÖNSÖZ

Bana emeği geçen başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Necati Sırmacı olmak üzere tüm hocalarıma, özellikle tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Hocam Sayın Prof. Dr. Nergis iřik ve Doç. Dr. Barış İlerigelen'e sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. İbrahim Keleş

GİRİŞ VE AMAÇ

Antikardiolipin antikorları (aCL), fospatid asit türevlerinden bir lipid olan kardiolipine karşı oluşan antifosfolipid tabiatında IgM ve IgG sınıfı immunoglobulinlerdir.

Bunların arteryal ve venöz trombozlarla ilgili olduğu bildirilmiş ve trombotik olaylarda risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. (1, 4, 5, 6)

Daha sonra derin ven trombozu, serebral tromboz gibi venöz ve arteryel trombozla, trombositopeniler, spontan düşüklükler, serebral ve oküler iskemi gibi nörolojik bozukluklar, sistemik lupus eritematosus'da kalp kapak lezyonları, miyokard enfarktüsü gibi kardiyak hastalıkların izlenmesinde bu antikorların bulunması klinik olarak dikkat çekmiştir. (1, 5, 11, 12, 15, 16, 17, 20, 24)

Son zamanlarda akut miyokard enfarktüsünde özellikle genç hastalarda tekrarlayan kardiyovasküler olaylarla ilişkisi olduğu tarif edilmiştir. (6, 7, 8, 9, 10, 18, 22, 25, 26, 27)

Akut miyokard enfarktüsünün hemen hemen tamamı aterosklerotik bir zeminde koroner tromboz nedeniyle oluşmaktadır. Ender olarak doğuştan koroner damar anomalileri, emboli, vaskülit ve bazı konnektif doku hastalıklarında da akut miyokard enfarktüsüne rastlanmaktadır. (2, 3)

Akut miyokard enfarktüsünde trombüs oluşum nedeni tam olarak aydınlığa kavuşmamış olup son zamanlarda bu konuda koagülasyon mekanizmalarında bozukluklar ve immunolojik nedenler aranmaya başlanmıştır.

Antikardiolipin antikorlarının trombüs oluşumunda rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bunların trombosit fosfolipidlerine bağlanarak, trombositleri, aktive ettiği ve endotelyum içinde prostasiklin yapımını inhibe ettikleri bildirilmektedir. (1, 6)

Biz de bu çalışmamızda trombotik bir olay olan akut miyokard enfarktüsünde antikardiolipin antikorlarının rolü olup olmadığını araştırmak istedik.

GENEL BİLGİLER

AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

Akut miyokard enfarktüsü, hemen daima kroner damarlardan birinin ani olarak trombus'le tıkanması sonucu oluşan bir koroner arter hastalığıdır. Hastalık kendini daha çok ölüm korkusuyla birlikte şiddetli retrosternal göğüs ağrısı ile gösterir.

Tanı, klinik belirtiler, elektrokardiyografik veriler ve laboratuvar üçlüsü ile konabilmektedir. Klinik olarak daha çok şiddetli retrosternal göğüs ağrısı ve soğuk terleme görülür. Buna ölüm korkusu da eşlik edebilir. Elektrokardiogram'da değişik lokalizasyonlarda ST, T ve Q değişiklikleri görülür. Laboratuvar tetkikleri içerisinde CK-MB, SGOT, LDH, alfa-HBD gibi göstergelerin değerlerindeki yükselmeler tanı koymada yardımcı olur. Radyonüklid çalışmalar (miyokard sintigrafisi) ve koroner angiografi kesin tanı koydurucu araçlardır.

Akut miyokard enfarktüsünün hemen hemen tamamı aterosklerotik bir zeminde koroner tromboz nedeniyle oluşmaktadır. Ender olarak doğuştan koroner damar anomalileri, emboli, vaskulit ve bazı konnektif doku hastalıkları da neden olabilmektedir.

Akut miyokard enfarktüsünde trombus oluşum nedeni tam olarak aydınlığa kavuşmamış olup, son zamanlarda bu konuda koagülasyon mekanizmalarında bozukluklar ve immunolojik nedenler aranmaya başlanmıştır. (2, 3)

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

Antifosfolipid sendromu, fosfolipidlere karşı oluşan, antikorlarla ortaya çıkan, yaygın arteriyel ve venöz trombozlarla seyreden bir klinik tablodur. İlk defa 1983-86 yılları arasında tanımlanmıştır. Önceleri antikardiolipin (aCL) sendromu olarak adlandırılmış daha sonra antifosfolipid sendromu (APS) adıyla tanınmıştır.

Hastalığa ait özellikler arasında inme ve geçici iskemik atak, livedo retikularis, pulmoner hipertansiyon ve rekürren abortus bulunur. Diğer özellikleri labil hipertansiyon, migren, epilepsi, transvers miyelopati, trombositopeni, kalp kapak hastalığı ve oküler iskemidir. Her ne kadar ilk çalışmalar hastaların üçte birinin bu sendroma ait özellikleri gösterdiği sistemik kupus eritematosus (SLE) konusunda yaygınlaşmış ise de son zamanlarda nörolog ve kalp damar hastalıkları uzmanlarının giderek daha fazla ilgisini çekmeye başlamıştır.

Bu sendrom klinik açıdan farklı şekillerde görülebilmektedir. Hastalık subokuttan (rekürren migren, görsel bozukluklar ve olası kore öyküsü ile birlikte bulunabilen dizatri, denin ven trombozu ve rekürren abortus) ciddi durumlara dek (ağır kalp-kapak yetersizliği, trombositopeni, ağır inme ve yaygın tromboz) dağılım gösterir. En önemli eşlik eden özellik, hem venöz hem de arteryal olabilen trombozdur. Arteryal tromboz, hastalığın diğer hiperkoagülabilitate hastalıklarından ayırt edilmesini sağlar. Her çaptaki damar hastalıktan etkilenebilir, bunlar arasında aort kavsi, karotis arteri, pulmoner damarlar, koroner arterler ve küçük cilt damarları bulunur. Antikorların (antifosfolipid antikor) varlığı yıllar boyunca devam eder. Bu sendrom da miyokard enfarktüsünün sıklığı bilinmemektedir. Ancak bir çalışmada miyokard enfarktüsü geçiren bütün genç hastaların beşte birinde antifosfolipid antikor (aPL) bulunduğu saptanmıştır. (1, 6, 11)

ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARI

Antifosfolipid antikorları, negatif yüklü fosfolipidlere karşı oluşan, özellikle sistemik lupus eritematosuslu (SLE) hastalarda venöz ve arteryel trombozla birlikte görüldüğü düşünülen, dolaşan antikorlardır. (aPL). Bunlar immunoglobulinlerin bir grubunu oluşturmaktadırlar. Geçici bir süre için belirmeleri enfeksiyon, ilaçlar ve hastalık gibi etkilere karşı bir yanıt olup, herhangi bir klinik komplikasyonla ilişkili değildir. APL'nin süreklilik gösteren yüksek titreleri (genellikle IgG) tekrarlayan düşük, trombositopeni ve arteryel ve venöz tromboz vakalarıyla ilişkilidir. (aPL sendromu). Antifosfolipid antikorlarını tesbit etmede en eski test sifiliz için olan VDRL ve Wasserman testleridir. En faydalı yöntem ise lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikor testleridir.

Antifosfolipid antikorları için en hassas test, 1983'te ortaya atılan antikardiolipin antikor testidir. Bu zamana kadar yaygın olarak kullanılmamıştır. Bu test, kardiolipin ya da diğer negatif yüklü fosfolipidlerle kaplı levhalara antikorların bağlanmasını saptamak için ELISA ya da diğer radioimanoassay tekniklerini kullanarak yapılır. (1, 9, 11, 14, 27, 28)

ANTİKARDİOLİPİN ANTİKORLARI

Kardiolipin antikorlar fosfatid asit türevlerinden kardiolipine karşı oluşurlar. İlk kez kalp ekstrelerinden elde edildiği için bu lipid fraksiyonuna kardiolipin adı verilmiş ve ilk kez sifiliz tanısında kullanılmıştır. Aynı zamanda tüberküloz, lepra gibi kronik enfeksiyonlarda da gösterilmiştir. (1, 5, 6)

Kardiolipin antikorlar, protrombin aktivatör kompleksinin fosfolipidleri ile reaksiyona giren IgM ve IgG yapısında immunoglobulinlerdir. (1, 6)

Antikardiolipin antikorlarının trombosit fosfolipidlerine bağlanarak, trombositleri aktive ettiği ve endotelyum içinde prostasiklin yapımını inhibe ettiği ileri sürülmüştür. (1, 6)

Kardiyovasküler hastalıklarda artmış kardiolipin antikorlarının kalp hastalıklarının oluşumunda risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. (4, 6, 7, 10, 24, 25, 26, 27, 28)

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızın materyelini, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilimdalı, Prof. Dr. Hakkı Ogan Koroner Bakım Ünitesine yatırılarak tedavi edilen enfarktüslü 20 hasta ve kontrol grubunu da herhangi bir hastalığı olmayan 10 sağlıklı kişi oluşturmaktadır. Hastalar değişik enfarktüs lokalizasyonları göstermekte olup rastgele seçilmişlerdir. Bu hastaların bilinen başka bir hastalıkları yoktu.

Araştırmaya alınan 20 olgunun 11'i kadın (% 55) 9'u erkek (% 45)ti. Yaşları 44 yaş ile 62 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 53.3 ± 5.2 idi. (Tablo: 1)

Kontrol grubu ise 4'ü kadın (% 40) 6'sı erkek (% 60) 10 kişiden oluşmaktaydı. Yaşları 47 yaş ile 61 yaş arasında olup yaş ortalaması 53.3 ± 4.4 idi. (Tablo: 2)

Çalışmaya alınan hastaların venöz kanları KBÜ'ne yatırıldıkları ilk üç gün içerisinde alındıktan sonra serumları ayrılıp deneyleri yapılınca kadar -20°C de saklandı. Serum antikardiolipin düzeylerinin ölçümü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilimdalı laboratuvarlarında Cambridge Life Sciences SELISA Anti-Cardiolipin antikor IgG ve IgM kitleri kullanılarak ELISA işlemi ile yapıldı.

Elde edilen sonuçlar "MANN-WHITNEY U testi" ile değerlendirildi.

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) İLE SERUM KARDİOLİPİN ANTİKORLARI ARAŞTIRMA METODU:

Hastaların venöz kanları steril şekilde alınıp serumları ayrılır. Deney yapılana kadar serumlar - 20 °C'de saklanır.

Çalışma, Cambridge Life Sciences SELISA Anti-cardiolipin antikor IgG (anti - CL IgG) ve IgM (anti - CL IgM) kitleri kullanılarak firmanın önerileri doğrultusunda ELISA işlemi ile yapıldı.

Özetle 100 µl standart 1/100 sulandırılmış 100 µl serum örnekleri mikro çukurlara konup 30 dak. inkübe edildi. 3 kez yıkamanın ardından kuyucuklara ayrı ayrı IgG ve IgM için spesifik konjugatlar 100 µl konup 30 dak. inkübe edildi. 3 kez yıkamanın ardından kuyucuklara 100 µl substrat konup 10 dak. inkübe edildi. 50 µl 4 M sülfürik asitle reaksiyon durdurulup 494 nm de ELISA cihazıyla absorbanslar okundu. Sonuçlar yarı logaritmik grafik kağıdında standart serum absorbansları kıyaslanarak değerlendirildi. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda IgM için 5 U/ml, IgG için 7.2 U/ml üzeri değerler pozitif (+) olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet ve serum antikardiolipin IgM ve IgG düzeyleri, ortalama ve standart sapmaları Tablo 1 ve Tablo 2'de, yine hasta ve kontrol grubuna ait serum antikardiolipin IgM ve IgG düzeylerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Enfarktöslü olguların ortalama serum antikardiolipin IgM değeri 6.805 ± 5.09 U/ml., IgG değeri 6.265 ± 3.66 olarak bulunmuştur. Bu olguların % 60'ında (12 olgu) IgM değeri pozitif (+), % 40'ında (8 olgu) ise negatif (-) idi. % 35'inde (7 olgu) IgG değeri pozitif (+), % 65'inde (13 olgu) ise negatif (-) idi. (Tablo: 1)

Sağlıklı kontrol grubunda ortalama serum antikardiolipin IgM değeri 2.99 ± 1.42 U/ml. IgG değeri 4.92 ± 2.39 U/ml. olarak bulunmuş olup bu olgular içerisinde sadece bir olguda IgM değeri pozitif (+) (% 10) idi. (Tablo: 2)

Enfarktöslü olgularla, kontrol grubunun antikardiolipin IgM ve IgG değerleri karşılaştırıldığında IgM değerlerinde anlamlı farklılık olup p değeri 0.007 ve $p < 0.01$ idi. Bu da istatistiksel olarak oldukça anlamlılık göstermekteydi. (Tablo: 3)

TABLO: 1 ENFARKTÜSLÜ OLGULARDA SERUM ANTİKARDİOLİPİN (IgM, IgG) DEĞERLERİ

VAKA NO	VAKA	YAŞ	CİNSİYET	ANTİKARDİOLİPİN			
				IgM (U/ml)		IgG (U/ml)	
1	H.E	55	K	19	(+)	9.1	(+)
2	N.T	60	K	1.7	-	5.4	-
3	H.E	57	E	3	-	3.4	-
4	V.B	62	E	6.9	(+)	10	(+)
5	R.Ç	47	E	10	(+)	9.8	(+)
6	M.K	49	K	2.8	-	1.4	-
7	H.K	52	K	8	(+)	12	(+)
8	Ş.F	58	E	3	-	3.1	-
9	N.P	50	E	2.8	-	3.2	-
10	F.Ö	44	E	7	(+)	3.4	-
11	H.E	55	E	5.2	(+)	6.8	-
12	K.Ş	53	K	7	(+)	14	(+)
13	M.K	47	E	15	(+)	2.4	-
14	Ü.G	57	K	5.5	(+)	10	(+)
15	Z.Ç	60	K	6.7	(+)	4	-
16	N.Ö	55	K	2.5	-	4	-
17	S.G	52	K	18	(+)	9.4	(+)
18	G.Ü	45	K	2.1	-	5.4	-
19	C.D	51	K	4	-	2.1	-
20	H.P	57	E	5.9	(+)	6.4	-
ORT.		53.3	K:11(%55)	6.805	12(+)(% 60)	6.265	7(+)(%35)
± SD		5.2	E:9 (% 45)	5.09	8(-)(%40)	3.66	13(-)(%65)

TABLO: 2 SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNDA SERUM ANTİKARDİOLİPİN (IgM, IgG) DEĞERLERİ

VAKA NO	VAKA	YAŞ	CİNSİYET	ANTİKARDİOLİPİN			
				IgM (U/ml)		IgG (U/ml)	
1	S.A	47	E	1.6	-	3.4	-
2	S.Y	55	E	3	-	1	-
3	G.Ö	53	K	2.2	-	5.2	-
4	G.T	60	E	5.4	(+)	8.4	-
5	S.A	52	E	1.6	-	3.4	-
6	H.K	53	E	2.8	-	5.9	-
7	K.K	60	K	5	-	4.8	-
8	A.B	54	K	4.3	-	9	-
9	K.S	61	K	2	-	4	-
10	F.A	58	E	2	-	4.1	-
ORT.		55.3	K:4(%40)	2.99	1(+)(%10)	4.92	10(-)(%100)
±SD		4.4	E:6(%60)	1.42	9(-)(%90)	2.39	

**TABLO: 3 ENFARKTÜSLÜ OLGULARLA SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA SERUM ANTİKARDİOLİPİN IgM ve IgG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.
(MANN-WHITNEY U-TESTİ)**

	ANTİKARDİOLİPİN	
	IgM (U/ml.)	IgG (U/ml.)
ENFARKTÜSLÜ OLGULAR	6.805 ± 5.09	6.265 ± 3.66
KONTROL GRUBU	2.99 ± 1.42	4.92 ± 2.39
p	0.007 p < 0.01	0.481 p > 0.05

TARTIŞMA

Geçmiş on yılda antifosfolipid antikorlarının (aPL) potansiyel klinik önemine olan ilgi aşırı bir şekilde artmıştır. Lupus antikoagülanlarının ve antikardiolipinin analizleri geliştirilmiş ve yeniden düzenlenmiştir. Şu anda ülkemizde birçok klinikte ve batılı ülkelerin hemen hemen tümünde bu analizler sık olarak veya rutin bir şekilde yapılmaktadır.

Birçok klinik çalışmanın değerlendirilip yerleşmesi için antifosfolipid antikorlarının tesbit edilmesi yaygınlaştırılmıştır. Terapotik çalışmalar bu antikorların varsayılan etkilerini yok etmeyi ya da azaltmayı amaçlamaktadır. Klinik geçmişe ve antifosfolipid antikorları üzerine düzenlenmesi amaçlanan tedavi metodları hâlâ tartışılmaktadır. (28)

Antikardiolipin antikorları (aCL) bir fosfolipid olan kardiolipine karşı gelişen antifosfolipid tabiatında IgM ve IgG sınıfı immunoglobulinlerdir. (1, 5, 6) Bunların arteryal ve venöz trombozlarla ilgili olduğu bildirilmiş ve trombotik olaylarda risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. (1, 4, 5, 6)

Daha sonra derin ven trombozu, serebral tromboz gibi venöz ve arteryal trombozla, trombositopeniler, spontan düşüklükler, serebral ve oküler iskemi gibi nörolojik bozukluklar, sistemik lupus eritematosus'da kalp-kapak lezyonları, miyokard enfarktüsü gibi kardiyak hastalıkların izlenmesinde bu antikorların bulunması klinik olarak dikkat çekmiştir. (1, 5, 11, 12, 15, 16, 17, 20, 24)

Son zamanlarda akut miyokard enfarktüsünde özellikle genç hastalarda tekrarlayan kardiyovasküle olaylarla ilişkisi olduğu tarif edilmiştir. (6, 7, 8, 9, 10, 18, 22, 25, 26, 27)

Antifosfolipid antikorların geçici bir süre için belirmeleri infeksiyon, ilaçlar ve hastalık gibi etkilere karşı bir yanıt olup, herhangi bir klinik komplikasyonla ilişkili değildir. aPL'nin süreklilik gösteren yüksek titreleri (genellikle IgG) tekrarlayan düşük, trombositopeni ve arteryal veya venöz tromboz vakalarıyla ilişkilidir. (antifosfolipid sendromu) Bazı hastalarda sistemik lupus eritematosus ve diğer im-

munolojik bozukluklarla ilişkisinin saptanmasına karşın (otoimmün aPL sendromu) diğer vakalarda zeminde hastalık saptanmamıştır (primer aPL sendromu) Semptomsuz seyreden yüksek aPL titre pozitifliğinin nedeni de açıklık kazanamamıştır. Klinik çalışmalarda yer alan hastaların bu denli farklılık göstermesi aPL ve tromboz arasında herhangi bir ilişki konusunda kesin bir yargıya varmada engeldir. (8)

Antikardiolipin antikorları ile enfarktüs arasında bir ilişkinin olabileceği ilk olarak Hamsten'in miyokard enfarktüsü öyküsü olup, immunolojik bir hastalığı bulunmayan 62 genç hastada yaptığı çalışmada ortaya atılmıştır. (6) 36-64 aylık izleme döneminde kalp krizini izleyerek 3.12. ve 36. aylarda aCL-IgG düzeyi ölçülmüş, iki ve daha fazla ölçümde yüksek aCL düzeyli 13 hastanın (% 21) sekizinde venöz veya arteriyel tromboz gelişmiştir. (3 koroner, 1 serebral, 1 periferik, 1 serebral + periferik) Bulunan ilişki sınırda bir anlamlılığa sahipti ve tek bir hasta aCL - pozitif yerine aCL - negatif grupta yer alsaydı veya sonuç parametresine ilişkin kritere uymasaydı bulgular anlamlı olmayacaktı. Re-enfarktüse ilişkin başka potansiyel belirleyenler dikkate alınmamıştı. Hamsten'in bulguları daha sonra yapılan diğer birkaç çalışmada doğrulanmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada değişik lokalizasyon gösteren 20 enfarktüslü olgu ve kontrol grubu olarak sağlıklı 10 kişi kullanılmıştır. Antikardiolipin antikorlarının saptanması ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Enfarktüslü olguların ortalama serum antikardiolipin IgM değeri 6.805±5.06 U/ml. IgG değeri 6.265±3.66 U/ml. olarak bulunmuştur. Bu olguların % 60'ında (12 olgu) IgM değeri pozitif (+), % 40'ında (8 olgu) ise negatif (-) bulunmuştur. % 35'inde (7 olgu) IgG değeri (+) pozitif, % 65'inde (13 olgu) ise negatif (-) idi. Sağlıklı kontrol grubunda ortalama serum antikardiolipin IgM değeri 2.99±1.42 U/ml., IgG değeri 4.92±2.39 U/ml. olarak bulunmuş olup bu olgular içerisinde sadece bir olguda IgM değeri pozitif (+) olarak saptanmıştır. (Tablo 1 ve 2)

Enfarktüslü olgularla, sağlıklı kontrol grubunun antikardiolipin IgM ve IgG değerleri karşılaştırıldığında IgM değerlerinde anlamlı farklılık olup p değeri 0.007 ve p<0.01 idi. Bu da istatistiksel olarak oldukça anlamlılık göstermekteydi. (Tablo: 3)

Bu sonuçlara göre; enfarktüslü olgularda antikardiolipid antikorlarının anlamlı pozitif oluşu, bizde miyokard enfarktüsü ile antikardiolipin antikorları arasında trombüs oluşumu açısından bir ilişki olabileceği kanaatini oluşturmuştur. Çalışmaya aldığımız hastalarda bilinen oto immün bir hastalık olmadığından bu olgularda antikardiolipin antikoru varlığının trombüs oluşumunda immün bir tetikle-

yicinin var olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Chacravarty normal popülasyonda yaptığı çalışmada antikardiolipin antikorlarının varlığının ancak oto-immuniteye bağlı bir patalojinin göstergesi olabileceği kanaatini belirtmektedir. (23)

Bunun yanı sıra Chacravarty'nin yaptığı prevalans çalışmasında normal popülasyonun % 63'ünde antikardiolipin antikoruna rastlanmamış % 37'sinde ise daha önce beklenen değerlerden + 5 sapma görülmüştür. Bunun sonucu olarak sağlıklı yaşlı insanlarda diğer birtakım oto antikorların bulunabileceğine rağmen, anormal şekilde yükselmiş aCL seviyelerinin oluşmadığı gözlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da sağlıklı kontrol grubunda sadece bir kişide IgM antikardiolipin düşük titrede pozitif (+) bulunmuştur.

Enfarktüsli hastalarda antikardiolipin antikorlarının saptanmasının bir risk faktörü olabileceği konusunda değişik yorumlar yapılmaktadır. Warfarinle ilgili bir ikincil miyokard enfarktüsü önleme çalışmasında plasebo grubunu oluşturan 597 hastanın aCL ve antikefalin (aCEPHA) antikorları randomizasyon sırasında, miyokard enfarktüsünden 4 hafta sonra araştırılmış, 79 (% 13.2) hastada aCEPHA pozitif, 37 (% 6.2) hastada ise aCL pozitif bulunmuştur. aCEPHA sıklığı 158 sağlıklı kontrale göre daha yüksek (% 4.4 p= 0.002) bulunmuştur. Ne aCEPHA ne de aCL mortalite, re - enfarktüs ya da non - hemorajik inme açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir. (14)

Phadke ve arkadaşları (10) 299 miyokard enfarktüsli hastada aCL (IgG ve IgM) düzeylerini akut olaydan sonraki 1. ve 5. günlerde; daha sonra da 5 ve 12 ay sonra incelemişlerdir. Hastaneye yatış sırasında aCL ve IgG artışı vakaların % 6.8'inde saptanmış olup, bu oran sağlıklı 504 kontrol hastasında % 4.2 olarak bulunmuştur. 5. ayda aCL-IgG düzeyinde önemli olmayan bir artış saptanmış olmasına karşın, antikorun varlığı veya düzeyindeki değişikliğin; bir yıllık izleme döneminde miyokard enfarktüsünün tekrarlaması, venöz tromboembolik fenomenin gelişmesi ve ölüm sıklığının tahmin edilmesine yardımcı göstergeler olmadıkları bulunmuştur.

Nasonov ve arkadaşlarının (26) 22 miyokard enfarktüsli ve 9 Unstable angina pectorisli hastada yaptıkları çalışmada IgG antikardiolipin antikorlarının % 41 miyokard enfarktüsünde ve % 55 Unstable angina pectoris'te pozitif (+) olduğunu saptamışlar ve otoimmün bir patalojinin olmadığı koroner aterosklerozlu hastalarda trombotik olayların gelişmesine aCL'nin katkısının olacağı kanaatine varmışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu doğrultuda ortaya çıkmıştır.

Antikardiolipinin koroner arterlerin tıkanmasında predispozan bir faktör olup olmadığı ve aCL'nin prognostik bir marker olup olmadığı konusunda da çalışmalar

yapılmıştır. Tsakiris ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aCL'in predisposan bir faktör ve prognostik bir gösterge olmadığını tesbit etmişlerdir. (25)

Antifosfolipid antikorların prognostik değeri daha yeni yeni belli olmaya başlamıştır.

Paul ve arkadaşlarının yaklaşık 1000 lupuslu hastada yaptıkları çalışmada % 34 lupus antikoagulanı, % 44'de antikardiolipin antikorlu saptamışlardır. Ayrıca lupus dışı birçok hastalıkta da antifosfolipid antikorlarını yaygın olarak (% 50'nin üzerinde) tesbit etmişlerdir. SLE'li hastalarda antifosfolipid antikorların varlığının arteriyel ve venöz trombozlar trombositopeni ve abortuslarla ilişkisi sıkı bir şekilde kanıtlanmışken, non-SLE'li hastalarda böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. (28)

Genel olarak non-SLE'li hastalarda antifosfolipid antikorların klinik önemi geniş olarak araştırılmamıştır. Antifosfolipid antikorların prognostik değerinin saptanması için lupus antikoagülantının ve antikardiolipin'in uzun dönem, standardize edilmiş testlerine ihtiyaç olduğu kanaati gelişmiştir.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada ve bizi destekleyen iki çalışma da (6,26) antikardiolipin antikorlu ile miyokard enfarktüsünde trombüs oluşumu arasında bir ilişki olduğunu saptadık. Burada antikardiolipinin enfarktüslü olgularda anlamlı pozitif (+) oluşu, trombüs oluşumunda immun bir stimulusun var olabileceği kanaatini bizde geliştirmiştir. Artmış antikardiolipin antikorların yeni antijenik olaylara yol açması ve trombotik olayları hızlandırabileceği düşünülebilir. Bu nedenle antikardiolipin antikor yüksekliği bulunan olguların tedavi yönteminin daha farklı olması gerekebilir. Böyle olgularda daha yoğun antiagregan ve antikoagulan tedaviye başvurmak gerekebilir.

Bu olgularda terapötik çalışmalar bu antikorların varsayılan etkilerini yok etmeyi ya da azaltmayı amaçlamalıdır.

Mantıksal olarak düşük doz aspirinin (günde 75 mg) ilk tedavi seçeneği olduğunun düşünülmesine karşın antikardiolipin konsantrasyonu yüksek olan ve eskiden major bir trombüs geçirmiş olan hastalara uzun süreli, hatta yaşam boyunca devam eden warfarin ya da kumarinle antikoagülasyon tedavisi yapılması gerekebilir. Antikardiolipin, trombozun en güçlü risk faktörlerinden olabilir. Profilaktik aspirin uygulamasının yüksek antikardiolipin konsantrasyonlu hastalarda trombozları engelleyip engellemeyeceği tartışılabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, antikardiolipin antikorlarının prognostik faydasının olup olmadığının hesaplanması, antifosfolipid antikorlu hastalarda otoimmun bir hastalığa ait diğer laboratuvar bulgularının olup olmadığı ve antikardiolipin antikorlu hastalarda çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilip geliş-

tirilemeyeceği, profilaktik antikoapülasyon ya da immunosupressiv tedavilerin klinik semptomları önlemede etkili olup olamıycağı araştırılmahdır.



SONUÇ

Çalışmamıza değişik loalizasyonlar gösteren akut miyokard enfarktüslü 20 olgu ve kontrol grubu olarak sağlıklı 10 kişi aldık. (Tablo 1 ve 2)

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda ELISA yöntemi ile antikardiolipin IgM ve IgG antikorlarına baktık. Enfarktüslü olguların ortalama serum antikardiolipin IgM değeri 6.805 ± 5.09 U/ml., IgG değeri 6.265 ± 3.66 U/ml. idi. Bu olguların % 60'ında (12 olgu) IgM değeri pozitif (+), % 40'ında (8 olgu) ise negatif (-) idi. % 35'inde (7 olgu) IgM değeri pozitif (+), % 65'inde (13 olg) ise negatif (-) idi. (Tablo: 1)

Sağlıklı kontrol grubunda ortalama serum antikardiolipin IgM değeri 2.99 ± 1.42 U/ml., IgG değeri 4.92 ± 2.39 U/ml. olarak bulunmuş olup bu olgular içerisinde sadece bir olguda IgM değeri pozitif (+) idi. (Tablo: 2)

Enfarktüslü olgularla, kontrol grubunun antikardiolipin IgM ve IgG değerleri karşılaştırıldığında IgM değerlerinde anlamlı farklılık olup p değeri 0.007 ve $p < 0.01$ idi. Bu da istatistiksel olarak oldukça anlamlılık göstermekteydi. (Tablo: 3)

Bu sonuçlar bizde akut miyokard enfarktüsünde trombüs oluşumu ile serum yüksek antikardiolipin antikorları arasında bir ilişki olduğu kanaatini oluşturdu.

Çalışmaya aldığımız hastalarda bilinen bir otoimmün hastalık olmadığından, bu olgularda antikardiolipin antikorunun varlığı trombüs oluşumunda immün bir stimulusun var olabileceğini düşündürdü.

Artmış antikardiolipin antikorlarının yeni antijenik olaylara yol açması ve trombotik olayları hızlandırabileceği varsayımından hareketle böyle olgularda daha yoğun antiagregan ve antikoagülan tedaviye başvurmak gerektiği kanaatine vardık.

ÖZET

Antifosfolipid antikorların (aPL) potansiyel klinik önemine olan ilgi geçtiğimiz on yılda giderek artmıştır.

Son zamanlarda akut miyokard enfarktüsü ile serum antikardiolipin antikorları (aCL) arasında bir ilişki olduğu tarif edilmiştir.

Antikardiolipin antikorlarının arteriyel ve venöz trombozlarla ilgili olduğu bildirilmiş ve trombotik olaylarda risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Biz de yaptığımız çalışma da 20 akut miyokard enfarktüslü ve 10 sağlıklı kişide serum antikardiolipin antikorlarına bakarak aCL değerleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Enfarktüslü olgularla, kontrol grubunun antikardiolipin IgM ve IgG değerlerini karşılaştırdığımızda, IgM değerlerinde anlamlı farklılık olduğunu saptadık. ($p < 0.01$) Enfarktüslü olguların % 60'ında (12 olgu) serum aCL düzeyi pozitif (+) idi. Bu grupta serum ortalama aCL-IgM değeri 6.805 ± 5.09 U/ml. aCL-IgG değeri de 6.265 ± 3.66 U/ml. idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise aCL-IgM 2.99 ± 1.42 U/ml., aCL-IgG: 4.92 ± 2.39 U/ml. idi.

Bu sonuçlar bizde akut miyokard enfarktüsünde trombüs oluşumu ile serum yüksek antikardiolipin antikoru arasında bir ilişki olduğu kanaatini oluşturdu.

Sonuç olarak; yüksek serum antikardiolipin antikoru ile akut miyokard enfarktüsünde trombüs oluşumu arasında bir ilişki olduğu ve burada immun bir tetikleyicinin rol alabileceği kanısına vardık. Bu olgularda tedavinin de bu yönde geliştirilmesi gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Lockshin, M.D., Gharavi, A.E.: Antiphospholipid Antibody in Manuel of Clinical Labrotory Immunologie. Fourth Edition. American Society for Microbiologie. Washington D.C. 1992, p: 785-788.
- 2- Hurst, J.W., Schland, R.C.: Acute Myocardial Infarction in The Heart. 7th. Edition. International Edition. Mc. Graw Hill Information Services Company. 1990, p: 927-928.
- 3- Braunwald, E.: Acute myocardial infarction in the Heart Disease. 4th. Edition. International Edition. W.B. Saunders Company. 1992; p: 1200-1207.
- 4- The Lancet. Anticardiolipin antibodies; a risk factor for venous and arteriel thrombosis. Lancet 1985: i: 912-913.
- 5- Harris, E.N., Charavi, A.E., et al: Anticardiolipin antibodies detection with radio immunassay and association with trombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983, 2: 1211-1214.
- 6- Hamsten, A., Norberg, R., Björk, H.M., etal: Antibodes to cardioliipin in young survivors of myocardial infarction: An association with recurrent cardiovascular events, Lancet; 1986, i: 113-115.
- 7- De caterina, R., D'ascanio, A., Marcone, A., et al: Prevalance of anticardiolipin antibodiesin coronary arter disease. The Am Jour of Cardial. 1990, 65: 922-923.
- 8- Cortellaro, M., Cofrancesco, E., Boschetti, C.: Cardioliipin antibodies in survivors of myocardial infarction. Lancet, 1993, 342: 192.
- 9- Cortellaro, M., Boschetti, C., et al: Antiphospholipid antibodies in patients with previous myocardial infarction. Lancet 1992; 339: 929-30.

- 10- Phadke, K.V., Phillips, R.A., et al: Anticardiolipin antibodies in ischaemic heart disease: marker or myth? *Br Heart J* 1993; 69: 391-94.
- 11- Huges, R.G.V.: The antiphospholipid syndrome: Ten years on. *Lancet* 1993; 8867: 341-344.
- 12- Harris, E.N., Gharavi, A.E., Tincani, A., et al: Affinity purified anticardiolipin antibodies. *J Clin Lab Immunol* 1985; 17: 155-62.
- 13- Khamashta, M.A., Cervera, R., Asherson, R.A., et al: Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541-44.
- 14, Sletnes, K.E., Smith, P., et al: Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992; 8791: 451-453.
- 15- Koh, S.Cl., Vegas, O., Boey, Ml, et al: Anticardiolipin antibodies and plateles in pregnant subject with systemic lupus erythematosus. *J of Med. Lab. Scien*, 1990; 4: 25-28.
- 16- Harris, E.N., Chan, J.K.H., Asherson, R.a., et al: Thrombosis, recurrent Fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch intern med.* 1986; 146: 2153-2156.
- 17- Harris, E.N., Asherson, R.A., Gharavi, A.E., et al: Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody, *Brit J of Haemat.* 1985; 59: 227-230.
- 18- Mutlu, H., Demiroğlu, C., Yazıcıoğlu N., ve ark.: Değişik kalp hastalıklarında serum kardioplin antikorları. *İ.Ü. Tıp Fak. Mec.* 1990; 53: 11-18.
- 19- Mutlu, H., Demiroğlu, C., Bulur, H., ve ark: Romatizmal kalp hastalıklarında serum antikardioplin antikorları. *Uzmanlık tezi - 1993.*
- 20- Harris, E.N., Goizou, S., et. al: Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 2: 1099.
- 21- Harpaz, D., Glikson, M.R., Sidi, Y., et al: Successful thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in a patient with the antiphospholipid antibody syndrome. *Am Heart J* 1991; 122: 1492.
- 22- Nolan, F.D.: Anticardiolipin antibody titers in patients with myocardial infarction. *Am J of Cardiol* 1991; 68: 830.

- 23- Chakravarty, K.K., Gray, R.E., Webley, M., et al: Prevalance of anticardiolipin antibodies in the elderly British population. *Postgrad Med J* 1991; 67; p: 358-61.
- 24- Okada, J., Nomura, M.,: Assay of anticardiolipin antibodies and its clinical significance. *Rinsho Byori (Japan)* 1993; 41 (8) p: 859-65.
- 25- Tsakiris, DA., Marbet, G.A., at al: Anticardialipin antibodies and coronary heart diseare. *Eur Heart J* 1992; 13 (12): p: 1645-8.
- 26- Nasonov, El., Noeva, EA., Kovalev, Vlu., et al: Cardiolipin antibodies in patients with myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Kardiologgia (USSR)* 1992; 32 (5): p: 32-4.
- 27- Jorgensen, P., Hansen, P.R.,: Antiphospholipial antibodies and ischaemic heart disease: *J Intern Med* 1993; 233 (3): p: 291-3.
- 28- Paul E. Love, MD, PhD; and Samuel A. Santoro, MD, PhD.: Antiphospholipid Antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in Non-SLE Disorders. Prevalance and Clinical Significance. *Annas of Internal Medicine*. 1990; 112: 682-698.