

Akut Koroner Sendrom Hastalarında Gebelikle İlişkili Plazma Protein A (PAPP-A) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I (IGF-I) Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluating Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Insulin-like growth factor I (IGF-I) Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome

Şahika Özen Eren*

Bünyamin Kaptanoğlu**

Hülya Aybek**

Mahmut Şenyurt***

Mert Özen****

* Servergazi Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Denizli

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli

*** Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Erzurum

**** Denizli Devlet Hastanesi, Acil Tıp, Denizli

Başvuru Tarihi: 15.02. 2013

Kabul Tarihi: 06.05.2013

ÖZET

Amaç: Çalışmadaki amacımız, gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) düzeylerinin, yüksek riskli aterosklerotik plağın yırtılıp akut miyokardiyal enfarktüse yol açmadan önce, erken bir belirteç olarak kullanılmasının önemini incelemek ve insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Akut koroner sendrom (AKS) tanısı almış 41 hasta ve 39 sağlıklı kontrolden oluşan gruplarda serum PAPP-A ve IGF-I düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunun PAPP-A düzeyi, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0.0001$); iki grubun IGF-I düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.882$). Serum PAPP-A düzeyleri ile IGF-I düzeyleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki saptandı ($r= 0.018$, $p= 0.875$). AKS hastalarını kontrol grubu bireylerinden ayırmada ki PAPP-A düzeylerinin etkinliğini incelemek için receiver-operating curve (ROC) çizildi. Eğri altında kalan alan 0,858 olarak bulundu ($p=0.0001$). Akut koroner sendrom tanısı için en yüksek duyarlılık ve özgüllük birlikteliğini sağlayan eşik noktası 1.945 mIU/L olarak saptandı. Eşik noktası 1.945 mIU/L alındığında duyarlılık %85.4, özgüllük %82.1 olarak hesaplandı.

Sonuç: Sonuçlarımız PAPP-A'nın AKS tanısının konulmasında kullanışlı bir belirteç olduğunu destekler görünse de, AKS'da IGF-I'in rolünü ve PAPP-A ile ilişkisini açıklayabilmek için daha geniş hasta gruplarında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Anahtar Sözcükler: Akut koroner sendrom; PAPP-A; IGF-I

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the importance of serum pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) levels as an early marker before an acute myocardial infarction due to a high risk atherosclerotic plaque rupture and the relationship between PAPP-A and insulin like growth factor I (IGF-I).

Materials and Methods: Serum PAPP-A and IGF-I levels were determined in 41 patients diagnosed as ACS and 39 healthy individuals.

Results: PAPP-A levels in the patient group was significantly higher than the control group ($p=0.0001$). On the other hand, no significant difference was found between the groups regarding IGF-I levels ($p=0.882$). A positive, weak, statistically non-significant correlation was found between PAPP-A and IGF-I levels ($r=0.018$, $p=0.875$). A receiver-operating curve (ROC) was plotted to determine the effectiveness of PAPP-A levels in differentiating the patients with acute coronary syndrome from the healthy individuals. The area under the curve was calculated as 0.858 ($p=0.0001$). Choosing 1.945 mIU/L as the cut-off point, a sensitivity of 85.4% and a specificity of 82.1% were revealed.

Conclusion: Although our results support that PAPP-A might be a useful marker for the diagnosis of acute coronary syndrome, prospective studies conducted in larger patient groups are required to explain the role of IGF-I and its relation with PAPP-A in acute coronary syndrome.

Key Words: Acute coronary syndrome; PAPP-A; IGF-I

GİRİŞ

Akut koroner sendrom tanı ve tedavide son yıllarda sağlanan gelişmelere rağmen halen ülkemizde ve tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.

Göğüs ağrısının klinik olarak önemi kalple ilgili olmayan nedenlerin akut koroner sendromlardan ayırt edilmesidir. Günümüzde kullanılan kreatin kinaz-MB troponin I ve troponin T gibi belirteçler miyokardiyal enfarktüste nekroza bağlı olarak yükselmektedir ancak erken miyokardiyal enfarktüs ve kararsız anjina pektoriste yükselmemiştir (1,2).

Gebelikte ilişkili plazma protein A, insülin benzeri büyüme faktörü I'in spesifik aktivatörüdür. Bu etkiyi insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4 ve 5'i parçalayarak, insülin benzeri büyüme faktörü I'in serbest kalmasını sağlayarak yapar (3,4). Akut koroner sendromlu hastalarda insülin benzeri büyüme faktörü I ile gebelikte ilişkili plazma protein A düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (5).

Gebelikte ilişkili plazma protein A'nın kararsız aterosklerotik plakta üretildiği tespit edilmiştir. Plaktaki düşük yoğunluklu lipoprotein-

lerin makrofajlara alınımını ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salgısını artırarak plak oluşumunun ilerlemesine ve kararsızlığına neden olduğu bildirilmektedir (6). Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada akut koroner sendromlu hastalar, sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında serum gebelikte ilişkili plazma protein A düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (5,7).

Tüm bu bilgiler göz önünde tutularak çalışmadaki amacımız; gebelikte ilişkili plazma protein A düzeylerinin, yüksek riskli aterosklerotik plağın yırtılıp akut miyokardiyal enfarktüse yol açmadan erken belirteç olarak kullanılmasının önemini ve insülin benzeri büyüme faktörü I ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2008 - Haziran 2008 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Acil servisine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, yapılan muayene ve tetkik sonuçlarına göre AKS tanısı konularak Kardiyoloji servisine yatırılan, 36-88 yaş arası 7 kadın, 34 erkek, toplam 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş ve cinsiyet

olarak benzer, aynı dışlama kriterlerine uyan ve göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran ancak yapılan muayene ve tetkikler sonucunda AKS tanısı dışlanan 39 bireyden oluşturuldu.

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin izinleri alındı.

Çalışmaya katılan bireylerin anamnez ve fizik muayeneleri Acil Tıp Anabilim Dalı tarafından ilk başvurularında yapıldı. Hasta grubunun anjiyografileri ise Kardiyoloji Anabilim Dalı anjiyografi laboratuvarı doktorları tarafından uygulandı.

Muayeneden hemen sonra hastalara anket yapıldı. Anket sırasında katılımcıların yaş, boy, kilo, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, böbrek yetmezliği, kronik enflamatuvar hastalıklar, akut miyokardiyal enfarktüs öyküsü, serebrovasküler olay öyküsü, kalp hastalığı açısından aile öyküsü ve sigara kullanımını içeren konular detaylı bir şekilde sorgulandı.

Çalışma için hasta grubunda 61 kişi, kontrol grubunda ise 41 kişi değerlendirmeye alındı. Hasta grubunda 15 kişi troponin I düzeyi ≥ 0.2 $\mu\text{g/L}$, 3 kişi akut enfeksiyon, 2 kişi kronik inflamatuvar hastalık saptandığı için çalışma dışı bırakıldı ve sonuçta 41 kişi çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise, 2 kişide akut enfeksiyon tespit edildi ve çalışma dışı bırakıldı, sonuçta 39 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 80 hastadan hastaneye ilk başvuru anında ve başvurunun 6. saatinde Troponin I ölçümü aynı gün yapıldı. PAPP-A ve IGF-I ölçümleri için serum örnekleri analiz yapılana kadar -20°C 'de saklandı. Tam kan troponin I düzeyleri, Innotrac Aio Immunoanalizer cihazında, immunoflorometrik yöntemi ile ölçüldü.

Serum IGF-I düzeyleri, Immulite 2000 cihazında, solid faz, enzim bağlı kemilüminesans immünölçüm yöntemi ile ölçüldü.

Serum PAPP-A düzeyleri Active PAPP-A ELISA kiti ile serumdan manuel yöntemle çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 11.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Çalışmadaki değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenlerin akut koroner sendrom ve kontrol grubu arasındaki fark, bağımsız örneklem t-testi ile analiz edildi ve ortalama \pm standart sapma (\pm SD) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenlerin, akut koroner sendrom ve kontrol grubu arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile analiz edildi ve ortanca olarak ifade edildi. Ölçümsel olmayan değişkenler bu iki grup arasında Ki-kare analiz yöntemi (Pearson Ki-kare testi) ile değerlendirildi ve % olarak ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek amacı ile korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 12'si kadın, 27'si erkek, toplam 39 kontrol ve 7'si kadın, 34'ü erkek toplam 41 AKS hastası dahil edildi. Çalışma grubunun özellikleri Tablo 1'de görüldüğü gibidir. AKS grubunda sigara içme alışkanlığı kontrol grubundan anlamlı yüksektir ($p=0.001$). Diabetes mellitus, hipertansiyon, ailesel kalp hastalığı öyküsü, hiperlipidemi gibi risk faktörlerine sahip olma oranı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yaş ve vücut kütle indeksi (VKİ) ortalamaları açısından da iki grup benzerdi.

Hasta grubunun serum PAPP-A düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). Serum PAPP-A düzeylerinin hasta grubundaki ortanca değeri 2.53 mIU/L, veri aralığı 1.13-4.63 mIU/L; kontrol grubundaki ortanca değeri 1.62 mIU/L, veri

Tablo 1. Hasta grubu ile kontrol grubunun özelliklerinin karşılaştırılması*.

Değişken	Hasta (n=41) ($\bar{X} \pm SD$)	Kontrol (n=39) ($\bar{X} \pm SD$)	p değeri
Yaş (yıl)	57.39 ± 12.70	58.87 ± 12.99	0.607
Erkek/Kadın oranı	34/7	27/12	0.192
VKİ (kg/m ²)	28.3 ± 2.74	27.41 ± 3.90	0.221
Sigara içme oranı (n (%))	28 (68.3)	7 (17.9)	0.0001
Ailesel kalp hikayesi (n (%))	19 (46.3)	11 (28.2)	0.110
Diabetes mellitus (n (%))	8 (19.5)	10 (25.6)	0.597
Hipertansiyon (n (%))	13 (31.7)	19 (48.7)	0.171
Hiperlipidemi (n (%))	12 (29.3)	6 (15.4)	0.183

*: Gruplar arası yaş ve VKİ düzeylerindeki farklılık bağımsız örneklem t-testi, cinsiyet farklılığı, sigara, ailesel kalp hikayesi, Diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

($\bar{X} \pm SD$): ortalama ± standart sapma.

Tablo 2. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum PAPP-A ve IGF-I düzeylerinin karşılaştırılması*.

Değişken	K (n=39) H (n=41)	($\bar{X} \pm SD$)	Veri aralığı	Ortanca	p
PAPP-A (mIU/L)	K	1.67 ± 0.47	0.76-3.01	1.62	0.0001
	H	2.68 ± 0.89	1.13-4.63	2.53	
IGF-I (ng/mL)	K	112.1 ± 47.3	29.4-235	105	0.882
	H	111.9 ± 33.4	35.2-187	123	
Troponin I 0.saat (µg/L)	K	0.06 ± 0.052	0.01-0.190	0.05	0.098
	H	0.08 ± 0.047	0.005-0.190	0.72	
Troponin I 6.saat (µg/L)	K	0.04 ± 0.062	0.01-0.187	0.04	0.0001
	H	12.96 ± 21.2	0.28-100	3.62	

*Hasta ve kontrol grubu Troponin I 0.saat, Troponin I 6.saat ve PAPP-A düzeyleri Mann Whitney U, IGF I düzeyleri bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir.

H: hasta, K: kontrol, ($\bar{X} \pm SD$): ortalama ± standart sapma, Veri aralığı: en küçük ve en yüksek değerler.

aralığı 0.76-3.01 mIU/L olarak bulundu (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubunun serum IGF-I düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.882). Serum IGF-I düzeylerinin hasta grubundaki ortalama değeri 111.9 ng/mL, standart sapması 33.4; kontrol grubundaki ortalama değeri 112.1 ng/mL, standart sapması 47.3 olarak bulundu (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubunun 0.saat troponin I düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.098). Hasta grubunun 6. saat troponin I düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.0001) (Tablo 2).

Serum PAPP-A düzeyleri ile IGF-I düzeyleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede,

istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki saptandı (r= 0.018, p= 0.875).

AKS hastalarının kontrol grubu bireylerinden ayrılmasında PAPP-A düzeylerinin etkinliğini incelemek için ROC eğrisi çizildi. Eğri altında kalan alan 0.858 bulundu (p=0.0001). Akut koroner sendrom tanısı için en yüksek duyarlılık ve özgüllük birlikteliğini sağlayan eşik değeri 1.945 mIU/L bulundu. Eşik değeri 1.945 mIU/L alındığında duyarlılık %85.4, özgüllük %82.1 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Acil servise en sık başvuru şikayetlerinden biri göğüs ağrısıdır. Burada en önemli nokta göğüs ağrısının akut koroner sendromdan mı yoksa kalp dışı bir nedenden mi kaynak-

landığının ayırt edilmesidir. Yeni akut miyokardiyal enfarktüs tanımına göre miyokart nekrozu ya patolojik olarak ya da biyokimyasal belirteçlerin hastanın kan örneklerinde yükselmesi ile tanımlanmaktadır (8). Bu amaçla kardiyak troponin ve kreatin fosfokinazın kardiyak izoenziminin kullanılması tavsiye edilmektedir.

İdeal bir kardiyak belirteç risk faktörlerinden bağımsız olmalı, sadece miyokart hasarında ve erken dönemde yükselmeli, hasar düzeyi ile orantılı miktarda artmalı, tekrarlayan hasarı göstermeli, test istek-sonuç alma süresi kısa ve ölçümü standardize edilebilir olmalı, yaygın kullanılmalı ve maliyeti uygun olmalıdır. Bütün bunlar göz önünde bulundurularak yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur.

Aterosklerozun patofizyolojisi çok faktörlü ve karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin başında inflamasyon rol oynar sonuçta plak stabilitesi bozulur ve plak kapsülü yırtılır. Aterosklerozun patogenezi içinde çeşitli moleküller plak kararsızlığını ve yırtılmasını öngörebilir. Bu moleküller ateroskleroz ve klinik durumları için önemli araştırma alanları olmuştur (9). Bir matriks metalloproteinaz olan PAPP-A, in vitro vasküler hasar oluşturulan düz kas hücrelerinde gösterilmiştir (10). Kalp hastalıkları nedeni ile ölüm sonrası yapılan otopsilerde PAPP-A düzeyi, eroze ve fibröz kapsülü yırtılan aterosklerotik plaklarda stabil plaklara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (10). Tüm bu çalışmalarda elde edilen verilere göre PAPP-A aterosklerotik plak kararsızlığını gösteren yeni bir AKS belirteci olabileceği öne sürülmüştür.

Elde ettiğimiz verilere göre AKS tanısı alan hastalarda acil servise ilk başvuru sırasında ölçülen PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksekliğinin istatistiksel olarak da anlamlı olması ($p=0.0001$) çalışmamızın ilk önemli sonucudur (Tablo 2). PAPP-A'nın erken dönemde saptanan bu yüksekliğin AKS gelişme riski ile ilgili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Resch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada doku hasarı ve inflamasyona hücresel yanıtta PAPP-A'nın rol oynadığını bildirmişlerdir (11). Tamir sürecinde tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin 1 (IL-1) ve PAPP-A'nın gen ifadesinin arttığı saptanmış ve bunun sonucunda IGF bağlayıcı protein 4'ün parçalandığı ve IGF-I düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak PAPP-A'nın inflamasyon ve hücre hasarına bir yanıt olarak tamir sürecinde rol oynayan bir aracı olduğu ortaya konmuştur (11). PAPP-A'nın kararsız anjina pektoris oluşumunda bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bir taraftan matriks yıkımı yaptığı bilinen bu aracının son çalışmalardaki verilere göre doku iyileşmesinde de rolü olduğu gösterilmiştir (11). Mevcut veriler inflamasyon sürecinde PAPP-A'nın proinflamatuvar sitokinlerce gen ifadesindeki artışın ortaya konulması ve matriks yıkımında etkili olması nedeniyle daha çok bir neden olduğu lehinedir. Bunu matriks yıkımı ile zayıflayan aterosklerotik plaktaki kapsülün yırtılma olasılığını artırarak yaptığı düşünülmektedir. Çalışmamızda troponin I düzeyleri negatifken PAPP-A düzeylerinde yükseklik bulunması PAPP-A'nın miyokardiyal nekroza yanıt olarak üretilmediğini gösterir.

Birçok çalışmada kararsız anjina pektoris ve miyokardiyal enfarktüs tanılı hastalardaki PAPP-A düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur (11-13). Bizde çalışmamızda AKS hastalarında PAPP-A düzeyini yüksek bulduk. PAPP-A düzeylerinin AKS hastalarında tanısız yeterliliğini göstermek için ROC eğrisi çizdik eğri altında kalan alanı 0.858 ($p=0.0001$) olarak hesapladık. Bu önemli düzeyde yüksek alanı ifade etmektedir. AKS tanısı için PAPP-A eşik değerini 1.945 mIU/L olarak tespit ettik. Bu değerde serum PAPP-A düzeyinin duyarlılığını %85.4 özgüllüğünü %82.1 bulduk.

Laterza ve arkadaşları acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda ilk başvuruda, altıncı saat ve on ikinci saatte PAPP-A düzeylerini ölçmüşler ve hastaları

altı ay izlemişler (14). Akut miyokardiyal enfarktüs gelişen grupta PAPP-A düzeylerini yüksek bulunmuştur. PAPP-A'nın prognostik değerini araştırmışlar eşik değerini 0.22 mIU/L aldıklarında, duyarlılığı %66.7, özgüllüğü %51.5 bulunmuştur. Bu çalışmada tropoininde prognostik değeri araştırılmış duyarlılığı %51.5 ve özgüllüğü %82.1 bulunmuştur. PAPP-A ve troponin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Lund ve arkadaşları AKS tanısı için PAPP-A düzeyinin eşik noktasını 2.9 mIU/L olarak belirtmektedir (12). Bayes-Genes ve arkadaşları ise AKS tanısı için PAPP-A düzeyinin eşik değerini 10 mIU/L aldıklarında en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerine ulaşmışlardır (10). Eşik değeri 10 mIU/L alındığında duyarlılığı %89.2 özgüllüğü %81.3 bulunmuştur. Çalışmalardaki eşik değerlerdeki farklılık kullanılan ölçüm yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. AKS'da PAPP-A düzeylerinin ölçümünde kullanılacak henüz standart bir yöntem yoktur. Matriks etkileşimi ve kalibrasyon hataları gibi preanalitik ve analitik laboratuvar kaynaklı hatalar konusunda yeterli veri yoktur. Teorik laboratuvar yaklaşımı ile ilgili verilerin yetersiz olmasına karşın klinik olarak AKS'da PAPP-A'nın öngörüşel yeri hakkında sağlam kanıtlar mevcuttur.

IGF'ler insan plazmasının düzenleyici molekülleridir. Son on yılda dolaşımda bulunan IGF'lerin fonksiyonları aydınlatılmıştır ancak lokal üretilen IGF'lerin fonksiyonları tam olarak belirlenememiştir. Çeşitli çalışmalarda IGF ve diğer düzenleyici proteinlerin kardiyovasküler sistem hücreleri tarafından salındığı gösterilmiştir (15-17). IGF'ler IGF bağlayıcı proteinlere bağlanır ve IGF ligand reseptör etkileşimi sonucunda IGF fonksiyonları düzenlenir. IGF bağlayıcı proteinlerin posttranslasyonel döngüsü ise özgün proteazlar tarafından düzenlenir. IGF, IGF bağlayıcı proteinler ve IGF bağlayıcı protein proteazlar arasındaki denge, IGF bağımlı hücre etkilerinden sorumludur. Bu denge-
deki herhangi bir bozukluk koroner atero-

sklerozda düz kas hücre büyümesini, göçünü ve aterosklerotik plakta ekstrasellüler matriks sentezini etkiler. IGF düzeylerindeki artış makrofaj kemotaksisine, LDL kolesterol alımına ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur (18). Biz de çalışmamızda AKS hastalarında IGF-I düzeylerini ölçtük ve PAPP-A ile ilişkisini inceledik.

Serum IGF-I düzeyleri ile AKS arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bayes-Genes ve arkadaşları 17 akut miyokardiyal enfarktüs, 20 kararsız anjina pektoris, 19 kararlı anjina pektoris ve 13 sağlıklı bireyde total IGF, serbest IGF ve PAPP-A düzeylerini ölçmüşler (10,18). Sonuçta serbest IGF-I düzeyleri ile AKS'lar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (18). Serbest IGF düzeyleri ile PAPP-A düzeyleri arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.39$, $p=0.02$). Total IGF-I düzeyleri ile AKS'lar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ve PAPP-A düzeyleri ile ilişki saptanmamıştır (10).

Janssen ve arkadaşlarının yaşlı bireylerde yaptıkları çalışmada kardiyovasküler hastalık ve karotis arterinde aterosklerotik plak olan hastalarda serbest IGF-I düzeyleri düşük bulunmuştur (19). Yine bu çalışmada kardiyovasküler hastalık ve/veya risk faktörü olmayan grupta total IGF-I düzeyleri düşük bulunmuştur.

Biz de çalışmamızda AKS tanısı alan hastalarda acil servise ilk başvuru sırasında ölçülen IGF-I düzeylerini (111.9 ± 33.4 ng/mL) kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda (112.1 ± 47.3 ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (Tablo 2). IGF-I ve PAPP-A düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki saptandı ($r= 0.018$, $p= 0.875$). Sonuçlarımız Bayes-Genes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumludur (18). Lokal üretilen IGF ve dolaşımdaki serbest IGF-I aterosklerotik lezyondaki damar düz kas hücre göçünden, monosit kemotaksi-

sinden, sitokinlerin salınması ve aktivasyonundan sorumlu gösterilmektedir. Çalışmamızda total IGF-I düzeylerinin ölçülmesi ve AKS hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması bu durumu açıklamaktadır.

Göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran ve akut koroner sendrom için troponin yüksekliği ya da özgün EKG değişikliği olmayan hastalarda altıncı ve onikinci saatlerde troponin düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Yoğun bir acil serviste klinisyeni bu bekleyişten kurtarmak oldukça faydalı olacaktır. AKS'un erken tanınması tedavi etkinliğini artıracak, gereksiz yatış ve tetkik nedeni ile oluşan maliyeti düşürecektir. Serum PAPP-A kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarda erken tanı konulması, riskin belirlenmesi ve erken tedavi uygulanması açısından oldukça faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Hamm CW, Goldmann BU, Heesch C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337(23): 1648-53.
- Puleo PR, Meyer D, Wathen C et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331(9): 561-6.
- Rodriguez AD, Gonzalez PA, Gonzalez MG, Ferrer J, Vargas M. Circulating pregnancy associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2005; 38(2): 180-2.
- Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no Troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108(16): 1924-6.
- Biasucci LM, Rizzello V. Pregnancy associated plasma protein-A: Do specific markers of vascular or plaque activation exist, and do we really need them? *Clin Chem* 2006; 52(6): 913-4.
- Body R and Ferguson C. Pregnancy-associated plasma protein A: A novel cardiac marker with promise. *Emerg Med J* 2006; 23(11): 875-7.
- Gonin J, Dreux S, Guimiot F, et al. Comment on immunoassays developed for pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) in pregnancy may not recognize PAPP-A in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2006; 52(8): 1619-20.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 959-69.
- Koenig W and Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1): 15-26.
- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy associated plasma protein-A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14): 1022-9.
- Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-Associated Plasma Protein A Gene Expression as a Target of Inflammatory Cytokines. *Endocrinology* 2004; 145(3): 1124-9.
- Lund J, Qin QP, Ilva T, Nikus K, Eskola M, Porela P, et al. Pregnancy associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med* 2006; 38(3): 221-8.
- Elesber AA, Lerman A, Denktas AE, Resch ZT, Bunch TJ, Schwartz RS, et al. Pregnancy associated plasma protein-A and risk stratification of patients presenting with chest pain in the emergency department. *Int J Cardiol* 2007; 117(3): 365-9.
- Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, Sokoll LJ, Green GB. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta* 2004; 348 (1-2): 163-9.
- Scheinowitz M, Abramov D, Eldar M. The role of insulin-like and basic fibroblast growth factors on ischemic and infarcted myocardium: a mini review. *Int J Cardiol* 1997; 59(1): 1-5.
- Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I and IGFBP-I levels in an elderly population. Relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(2): 277-82.
- Cohen P. Clinical implications of the IGF-cancer connection. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11(6): 336-8.
- Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000; 86(2): 125-30.
- Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I and IGFBP-I levels in an elderly population. Relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (2): 277-82.

Yazışma adresi:

Dr. Mahmut Şenyurt
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya, Erzurum
E-posta: mahmutsenyurt@gmail.com