

Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Serum Kolesterol Düzeyi ve Streptokinazın Kolesterol Düzeyine Etkisi

Y. Doç. Dr. İbrahim DEMİR, Dr. Cengiz ERMIŞ, Uz. Dr. Hüseyin YILMAZ, Uz. Dr. Aytül BELGİ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilimdalı, Antalya

ÖZET

Hiper kolesterolünün koroner kalp hastalığı için major risk faktörü olduğu ve serum kolesterol düzeyini düşürmenin koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesini düşürdüğü bilinmektedir. Kolesterolün ateroskleroz etyolojisinde öneminin bilinmesine rağmen akut miyokard infarktüsü sonrası serum kolesterol düzeyi tayini ve tedavi başlama zamanı halen tartışmalıdır. Çalışmamızda, akut miyokard infarktüsü sonrası trombolitik tedavi uygulamadan önce ve sonra serum kolesterol seyrini ve streptokinazın kolesterol düzeyine etkisini araştırmak istedik.

Ağrı, EKG, enzim kriterlerine göre akut miyokard infarktüsü tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine alınan 104 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan gelişte CK, CK-MB ve serum lipid düzeylerinin tayini için kan alındı. Hastalardan 72'sine streptokinaz verildi. Serum lipid düzeyleri infarktüs sonrası 10. gün, 1. ay ve 3. ayda tekrar ölçüldü. Hastaların yaş ortalaması 56.2 ± 10.4 idi, hastane içi ölüm %7.7 olarak bulundu, hastane dışı ölüm ise görülmedi. Streptokinaz uygulanan ve uygulanmayan grubların serum lipid değerleri ve kontrol lipid ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Miyokard infarktüsü sonrası serum total kolesterol, HDL, LDL düzeyleri başlangıç değeriyle korelasyon gösteren bir düşüş gösterdi ve 3. ay sonu kontrolde başlangıç değerine döndüğü görüldü. (sırasıyla : $r = 0.52$ $p = 0.0001$, $r = 0.58$ $p = 0.0001$, $r = 0.59$ $p = 0.0001$). Peak CK-MB ve serum total kolesterol düzeyi arasında zayıf bir korelasyon saptadık ($r = 0.23$ $p = 0.04$).

Sonuç olarak streptokinazın serum lipid düzeylerine etkisinin olmadığını, akut miyokard infarktüsü sonrası birinci gün serum lipid değerleri ile üçüncü ay sonu lipid değerlerinin birbirine yakın olduğunu, ancak 10. günde belirgin olmak üzere 1. ayda da başlangıca göre düşük seyrettiğini söyleyebiliriz. Bu durumda ilk günkü lipid değerlerinin gerçeğe en yakın değerleri yansıttığı, bu nedenle infarktüs sonrası lipid düzeylerinin ilk gün ölçülüp gerekirse lipid düşürücü tedaviye zaman geçirmeden başlanmasının uygun olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, kolesterol, streptokinaz

Alındığı tarih: 9 Mayıs, revizyon 24 Ekim 2000
Yazışma adresi: Dr. İbrahim Demir, Ali Çetinkaya cad. Kınay ap. No:35 / 12, Antalya
Tlf: (0242) 227 4331- 311 6427- (0532) 251 7215
Faks: (0242) 311 8409 E-mail: idemir07@yahoo.com
Daha önce tebliğ edildiği kongre; Turkish-Italian Joint Meeting on Hypertension and Atherosclerosis
30 March - 02 April 2000 Antalya-Turkey

Bir çok çalışmada çeşitli toplumlarda hiperkolesterolünün koroner kalp hastalığı (KKH) için major bir risk faktörü olarak belirleyici gücü ortaya koyulmuştur (1-3). KKH olanlarda serum kolesterol düzeyini düşürmenin koroner hastalık morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde düşürdüğünü saptayan büyük çalışmalar yayınlanmıştır (2,4,5). National Cholesterol Education Program (NCEP), her türlü klinik aterosklerotik hastalığı olanlarda, özellikle akut miyokard infarktüsü (AMI), anjina pectoris, invaziv koroner girişimlerde yoğun kolesterol düşürücü tedaviyi önermektedir (4).

AMI sonrası agresif kolesterol düşürücü tedaviye ne zaman başlanmalıdır, AMI sonrası serum lipid değerleri ne zaman ölçülmelidir soruları tam olarak cevaplarını bulamamış ve tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda tanı koyulur koyulmaz tedaviye başlanması gerektiği ve LDL kolesterol düzeyinin 100 mgr/dl altına çekilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (2,5-7). Bazılarında ise kişinin metabolik durumunun normale dönmesiyle tedaviye başlanması gerektiği (8), bazı çalışmalarda ise AMI sonrası serum kolesterol düzeyinin dalgalanmalar gösterdiği, 3 ay sonra stabilitenin sağlandığı ve gerçek düzeyini 3 ay sonraki ölçümlerin verebileceği söylenmektedir (9-12). Son dönemdeki bazı çalışmalarda ise ilk 24 saatteki ölçümlerin gerçek düzeye en yakın değeri verdiği bildirilmektedir (13). AMI sonrası akut faz cevabı olarak plazma proteinlerinin serum düzeylerinde değişme olduğu, lipid ve lipoprotein düzeylerindeki düşmenin 24-48 saatte başlayıp 4-7 günde maksimale ulaştığını ve infarktüs sonrası 2 ay gibi bir sürede gerçek değerine döndüğünü ileri süren görüşler vardır (14).

Kolesterol düzeyini ateroskleroz için kontrol altına almanın öneminin bilinmesiyle birlikte AMI sonrası serum kolesterol düzeyi tayini ve tedavi başlama zamanı halen tartışmalıdır. Biz de kendi vaka serimizde AMI sonrası trombolitik tedavi uygulamadan ön-

ce ve sonra serum kolesterol seyrini ve streptokinazın kolesterol düzeyine etkisini araştırmak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

AMI tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine kabul edilen 104 hasta çalışmaya alındı. Hastalara AMI tanısı klinik, EKG ve laboratuvar kriterlerine göre koyuldu. Otuz dakikadan uzun süren koroner iskemiye uyan göğüs ağrısı, AMI için spesifik EKG değişimi ve plazma CK, CK-MB aktivasyonunda yükselme kriterlerinden en az ikisini taşımasıyla koyuldu. Hastalar yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimya, tam kan analizi, ve enzim düzey tayini için hastalardan venöz kan örneği alındı. Trombolitik tedavi kontrendikasyonu olmayan ve infarktüsün ilk 6 saatinde gelen hastalara streptokinaz 1500000 ünite 30-45 dakikalık sürede 100 cc izotonik içinde verildi. Çalışmaya alınan hastalarda tedaviye başlamadan önce, ağrı başlangıcından ortalama 4,8 saat (0.5-30 saat) sonra, 8-12. günde (hastaneden çıkarılmadan), 1. ay sonunda ve 3. ay sonunda serum lipid düzeyleri için kan örneği alınarak serum lipidleri analiz edildi. İlk geliş kan örneği hariç 10. gün, 1. ay ve 3. ay kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben alındı. Total kolesterol (TK) ve trigliserit (TG) standart enzimatik yöntemle (Boehringer Mannheim GmbH ful otomatik analizler) ölçülüp mgr/dl olarak verildi. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), diğer kolesterol fragmanlarının (LDL, VLDL) presipitasyonu sonucu ölçüldü ve mgr/dl olarak verildi⁽¹⁵⁾. Düşük dansiteli kolesterol (LDL), Friedewald formülünden hesaplandı⁽¹⁶⁾.

Hastaların tamamı aspirin, heparin, parenteral ve oral nitrat, kontrendike olmayanlara beta bloker tedavisi de verildi. Üç aylık dönem içinde diyet harici lipid düşürücü tedavi uygulanmadı.

İstatistik Analiz

Tekrarlı lipid ölçümleri önce "General Linear Model" tekrarlı ölçümler testi ile analiz edildi. Burada anlamlı sonuç elde edilebilir ise etkileyen ölçümü saptamak için "paired" t-test ile ikili gruplar halinde analiz edildi. Streptokinazın serum lipidleri üzerine etkisi ise "one way annova" ile değerlendirildi. Streptokinaz uygulanan ve uygulanmayanlar arasındaki fark "independent" t- test ile, grup karakteristikleri ise Mann-Whitney test ile analiz edildi. Lipid profili ve tepe enzim düzeyi arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. İstatistik analizleri SPSS 9.0 bilgisayar programı ile yapıldı.

BULGULAR

Grubun genel karakteristikleri tablo 1'de, ortalama lipid ölçümleri ise tablo 2'de özetlenmiş olup şekil 1'de ise lipid seyri grafik halinde verilmiştir. Tablo 1 ve 2'de de görüldüğü gibi, olgularımızın %21.2'si kadın %78.8'i erkek ve yaş ortalaması 56.2±10.4 (37-75) idi. Hastalarımızın 3 aylık dönemdeki klinik sonuçları ise; 8 hasta (%7.7) hastane içi ölümler

Tablo 1. Grubun temel klinik karakteristikleri

		N=104		Sıklık % +
Cinsiyet (E/K)		82	22	78.8 E
Sigara içicisi (+/-)		72	32	69.2
Hipertansiyon (+/-)		42	62	40.4
Diyabet (+/-)		10	94	9.6
Alkol tüketimi (+/-)		26	78	25
Obezite (+/-)		44	60	43.3
Aile anamnezi (+/-)		68	36	65.4
Geçirilmiş infarktüs (+/-)		26	78	25
Streptokinaz (+/-)		72	32	69.2

sonlandı, hastane dışı ölüm olmadı. 58 hasta (%55.8) 3 ay boyunca medikal takipte kaldı. 24 hasta (%23.1) balon anjiyoplasti veya stent replasmanı, 14 hasta (%13.5) cerrahi olarak revaskülarize edildiler. Streptokinaz uygulanan hastalarda streptokinazın AMI sonrası serum lipid profili üzerine anlamlı etkisinin olmadığını saptadık (p>0.05). Tablo 3'de streptokinaz uygulanan ve uygulanmayan grubun serum lipid değerleri özetlendi. Tabloda da görüldüğü gibi lipid profilleri arasında ve seyir şeklinde anlamlı fark bulunmadı. Streptokinaz uygulanan grup ile uygulanmayan grubun yaş ve temel klinik karakteristikleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. Serum lipid profilindeki değişim ile başlangıç değerleri arasında ise anlamlı bir korelasyon bulduk. Başlangıç değeri yüksek olandaki düşüşte aynı oranda yüksek bulundu (r=0.52-0.58- 0.59, p=0.0001). Peak CK-MB ve serum TK değerleri arasında ise zayıf bir ilişki saptandı (r=0.23, p=0.04). Tablo 2'de ve şekil 1'de de görüldüğü gibi AMI sonrası serum lipid değerlerinde değişiklikler olmaktadır. TK için yapılan General Linear Model tekrarlayan ölçümlerde p=0.03 bulunması üzerine etkili ölçüm zamanını tayin etmek için "paired" t-testi yapıldı ve başlangıç değerine göre 1. aydaki düşüşün anlamlı olduğu saptandı (p=0.01). HDL kolesterol için yapılan testlerde anlamlı fark saptanmazken LDL kolesterol için "paired" t- testiyle başlangıç-10.gün, başlangıç-1.ay arasındaki farklar anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.02, p=0.04). LDL kolesterol başlangıca göre 10. gün ve 1.ayda daha düşük tesbit edildi. TG düzeyi ise AMI sonrası 10. günde başlangıca göre anlamlı olarak yüksek bulunurken (p=0.03) 1. ay ve 3. ayda başlangıç ve 10 .gün değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırası ile, p=0.01, p=0.001).

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızın amacı AMI de streptokinaz uygulamasından önce ve sonrasında 10. gün, 1.ay, 3.ay sonundaki serum kolesterol düzeyleri arasında bir fark var mı, bunu saptamak, streptokinazın kolesterol üzerine etkisi var mı, bunu tayin etmek, etkisi varsa ne kadar zaman sonra önceki değere dönüyor, görmektir.

Hiperkolesteroleminin, KKH gelişiminde ve ilerlemesinde major risk faktörü olduğu iyi bilinir (17,18). Kolesterol düzeyinin düşürülmesi KKH' ndaki düşüşe paralellik gösterir ve aynı zamanda AMI'nü takiben sekonder korunma olarak serum TK düzeyinin düşürülmesinin fatal ve fatal olmayan miyokardiyal olay sıklığını düşürdüğü bilinmektedir (19-21). AMI'nün ilk 24 saatinde streptokinazın serum TK düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü bildirilmiştir (9). Aynı araştırmacılar AMI'nde serum TK düzeyinin streptokinaz tedavisinden önce ölçülmesinin daha doğru olacağını önermişlerdir. AMI sonrası akut faz cevabı olarak plazma proteinlerinin serum düzeylerinde değişme olduğu, lipid ve lipoprotein düzeylerindeki düşmenin buna paralel seyrettiği ifade edil-

mektedir. Lipid ve lipoprotein düzeylerindeki düşmenin 24-48 saatte başladığı 4-7. günde maksimal düşüşün (TK:%47, LDL:%48, HDL: %32) saptandığı buna karşılık TG düzeyinde ise %58 lere varan yükselmenin gözlemlendiğini bildiren çalışmalar vardır (14,22,23). Yapılan bazı çalışmalarda ise AMI'nün ilk 24 saatindeki kolesterol düzeyi ile 1. aydaki kolesterol düzeyi arasında anlamlı fark tesbit edilmemiş olup aynı çalışmalarda ilk 24 saatteki ölçümlerin lipid düşürücü girişimler hakkında karar vermek için yeterli olduğu, tedavi gerektiren hastalarda hastaneden çıkmadan önce gerekli diyet ve ilaç tedavisinin başlanması önermişlerdir (11,13,24-27).

Bizim çalışmamızda, bu araştırmada artıyor mu, azalıyor mu (9) iddialarının aksine streptokinaz uygulamasının serum kolesterol düzeylerine anlamlı etkisinin olmadığını saptadık. Tablo 3'de de görüldüğü gibi streptokinaz uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasındaki kolesterol değişim oranları birbirine benzer bulundu. Streptokinaz uygulanan ve uygulanmayanlar ve tüm hasta grubunda yapılan korelasyon analizlerinde kolesterol oranındaki düşüş oranı ile kişinin serum kolesterol düzeyleri (TK, HDL, LDL)

Tablo 2. Genel grubun lipid değerleri

	N	Dağılım		Ortalama±SD mgr/dl	P
Yaş (yıl)	104	37	75	56.2±10.4	
TK başlangıç mgr/dl	104	140	405	238.9±55.3	0.03
TK10. gün mgr/dl	96	130	473	234.3±67.4	
TK 1.ay mgr/dl	96	132	354	228±51.2	
TK3.ay mgr/dl	94	123	342	236.6±47.9	
HDL başlangıç mgr/dl	104	21	60	35.3±8.1	AD
HDL 10.gün mgr/dl	96	18	54	34.4±8.8	
HDL 1.ay mgr/dl	96	22	64	36.3±9.9	
HDL 3.ay mgr/dl	94	9	68	36.5±9.8	
LDL başlangıç mgr/dl	102	76	348	160.6±48.1	0.04
LDL 10 gün mgr/dl	96	67	280	150.2±49.2	
LDL 1 ay mgr/dl	96	62	267	151.2±45	
LDL 3. ay mgr/dl	94	60	253	155.9±40	
TG başlangıç mgr/dl	104	54	575	221.1±116.6	0.0001
TG 10. gün mgr/dl	96	100	561	251.3±111	
TG 1 ay mgr/dl	96	68	610	212.8±121.5	
TG 3. ay mgr/dl	94	68	500	179.5±89.6	

TK: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli kolesterol, LDL: düşük dansiteli kolesterol, TG: trigliserit, P: tekrarlı ölçümler (4 ölçüm arası) arası anlamlılık değeri) AD anlamlı değil

Tablo 3. Streptokinaz uygulanan ve uygulanmayan grubun lipid değerleri

		Streptokinaz (+) n=72	Streptokinaz (-) n=32	P
Yaş	mgr/dl	56.4±10.8	55.8±9.5	AD
TK başlangıç	mgr/dl	249.5±75.2	234.8±43.6	AD
TK 10. gün	mgr/dl	236.4±76.5	233.8±63.5	AD
TK 1.ay	mgr/dl	243.2±61.88	229.2±44.5	0.05
TK 3.ay	mgr/dl	242.3±56.6	228.3±43.8	AD
HDL başlangıç	mgr/dl	33.3±8.1	36.3±8.4	AD
HDL 10.gün	mgr/dl	33.5±9.6	34.9±8.5	AD
HDL 1.ay	mgr/dl	32.6±7.5	35.1±10.5	AD
HDL 3.ay	mgr/dl	35.3±7.1	37.1±10.8	AD
LDL başlangıç	mgr/dl	172.1±69.8	155.4±33.4	AD
LDL 10 gün	mgr/dl	146.5±50.4	152.1±49.1	AD
LDL 1 ay	mgr/dl	163.1±51.3	145.9±41.1	AD
LDL 3. ay	mgr/dl	156.2±46.2	148.8±37.9	AD
TG başlangıç	mgr/dl	221.8±104.6	220.8±122.4	AD
TG 10. gün	mgr/dl	269.5±121.5	243.1±105.9	AD
TG 1. ay	mgr/dl	245.7±132.1	197.8±114.4	AD
TG 3. ay	mgr/dl	193.4±80.1	173.5±93.4	AD

TK: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli kolesterol, LDL: düşük dansiteli kolesterol, TG: trigliserit, AD anlamlı değil

arasında anlamlı bir korelasyon saptadık. Bu bize kişinin serum lipid değerleri ne kadar yüksekse, akut faz reaksiyonlarından o derece fazla etkileneceğini; glutamiltransferaz, aminotransferaz gibi enzimlerin etkisine o derece fazla maruz kalıp kısmen yıkılacağını göstermektedir. Bazı çalışmalarda AMI'nde akut faz reaksiyonu sırasında gama-glutamiltransferaz ve aminotransferaz aktivitesinin arttığı bu enzimlerin aktivitelerinin artması ile de serum TK düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (28,29). Vücutta akut faz proteinlerinin ve kolesterol metabolizmasının yer aldığı önemli organ karaciğerdir. Karaciğerin metabolik durumunu yansıtan transaminazlar ile serum kolesterol düzeyleri arasında ilişki olup olmadığına baktığımızda anlamlı bir ilişki saptamadık.

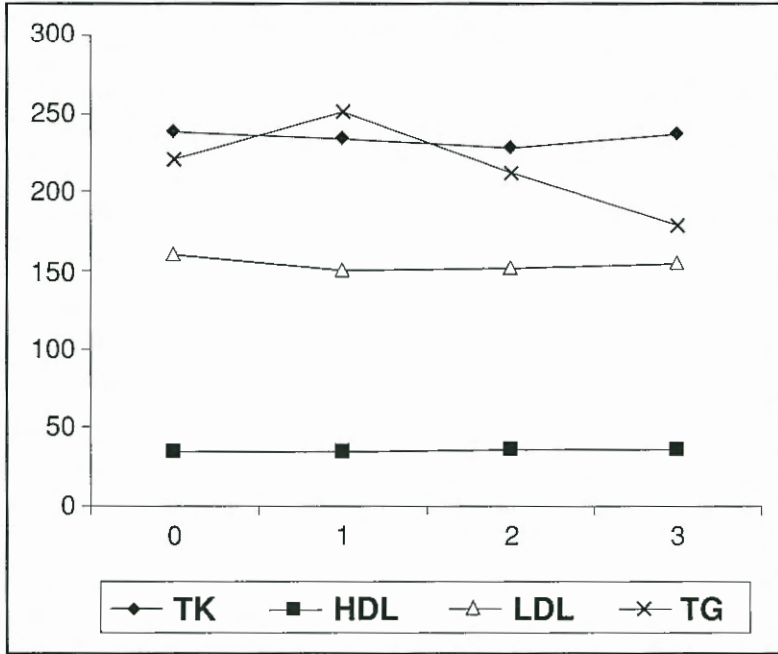
Tablo 2 ve Şekil 1'de de görüldüğü gibi AMI sonrası serum TK, LDL kolesterol ve TG düzeyleri arasında anlamlı değişimler saptadık. TK düzeyi AMI'nin başlangıcındaki değere oranla 10. gün ve 1. ay ölçümlerinde belirgin olarak düşük iken, 3. ay değeri başlangıç değerine yakın ölçüldü. LDL kolesterolde TK deki gibi bir seyir izleyerek 3. ayda AMI ilk günü ölçülen değerlere dönmektedir. TG düzeyinde ise önce belirgin bir yükselme, takiben de belirgin bir

düşme gözlemlendi. AMI sonrası lipid profillerindeki bu seyir literatüre baktığımızda benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir (22,23,30).

Becker ve ark.(31) yaptıkları çalışmada TK düzeyi ile infarkt genişliği, sol ventrikül fonksiyonu ve kısa dönem klinik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda peak CK-MB ve 3 aylık klinik sonuçlar ile serum kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

TEKHARF ve Türk Kalp Çalışmasında, KKH olan bireylerde ortalama TK oranının yüksek, HDL kolesterol oranının düşük, TK/HDL oranının ise yüksek olduğu ve bu durumun Türk toplumu için önemli bir risk teşkil ettiği vurgulanmıştır (32,33).

Bizim çalışmamızda da TK, HDL, LDL düzeyleri Türk kalp çalışmasında saptanan değerlerle paralel bulundu. Özellikle TK/HDL oranı için kabul edilen değer< 4.5 iken bizim çalışmamızda oran>6.8 bulundu. Klinik olarak KKH tanısı alan kişilerde düşük HDL oranının tekrarlayan koroner olaylar için bağımsız bir belirleyici olduğu ve TK/HDL oranı yüksekse koroner aterosklerozun çok hızlı ilerlediği bilinmektedir.



Şekil 1. AMI sonrası serum total kolesterol (TC), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), ve trigliserit (TG) düzeyi seyri. (mg/dl)

Kolesterolün koagülasyon sistemi üzerine de anlamlı etkisinin olduğu, protrombin ve faktör X sentezini arttırdığı bildirilmiştir (34). Lipoprotein düzeyindeki bozukluğun arteriyel endotel yapı ve fonksiyonunu etkilediği ve ayrıca trombosit agregasyonunu, trombozisi ve tromboembolik fenomeni tetiklediği söylenmektedir (35). Kolesterolün plazma viskozitesi, fibrinojen, faktör VII, hematokrit, eritrosit deformabilitesini de etkilediği bildirilmiştir (35,36).

Literatür bilgileri ve elde ettiğimiz çalışma sonuçlarımız bize hiperlipideminin KKH için önemli bir morbidite ve mortalite belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Halen aterosklerotik hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunun agresif kolesterol düşürücü tedavi görmediği kanısındayız. Kolesterol düşürücülerin kişinin metabolik işlevi normale zaman geçirmeden başlanması, gelecekteki koroner olayların sıklığını azaltmak ve yaşamı uzatmak için klinik yaklaşımın rutin bir parçası olması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; CARE ve 4S çalışmasının sonuçlarında olduğu gibi sekonder korunmanın önemini ısrarla vurgulandığını da göz önüne alacak olursak, akut koroner sendromlarda ilk 24 saatteki serum TK düzeyinin rutin ölçümü, önemli hiperkolesterolemi

olan hastaları saptamak için pratik bir yoldur. Hiperkolesterolemin koagülasyon sistemi üzerinde de etkisi olduğu bilindiğinden, hiperkolesterolemi tedavisine akut koroner sendromlarda tanı koyulunca zaman geçirmeden başlamanın yararlı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca streptokinaz tedavisinin serum lipid düzeylerini anlamlı olarak etkilemediği, trombolitik tedavi alan veya almayan ayrımı yapılmaksızın, akut koroner sendromlarda kolesterol düzeyinin yüksek ölçüldüğü ilk andan itibaren lipid düşürücü tedavinin başlanması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Dodds C, Mills GL: Influence of myocardial infarction on plasma lipoprotein concentration. Lancet 1959;i:1160-63
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:2383-9
3. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, et al: Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of Hyperlipidemias (POSCH). N Engl J Med. 1990; 323:946-55
4. National Cholesterol Education Program: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel II). Circulation 1994;89:1333-45
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al: For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 1996;335: 1001-9
6. Scott MG, Gary JB, Michael HC, et al: When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. Circulation 1997;95:1683-85
7. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass grafts. N Engl J Med. 1997;336:153-62
8. Richard FH, June CK, Lisa AV, Annette JD: Secondary prevention after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 72: 759-62
9. Chua TP, Fry IDR, Frankel RJ, Lım R: Serum cho-

lesterol concentration before and after streptokinase in acute myocardial infarction. *J Int Med.* 1993;234:603-5

10. Ryder REJ, Hayes TM, Mulligan IP, Kingswood JC, Williams S, Owens DR: How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? *Br Med J* 1984;289:1651-3

11. Gore JM, Goldberg RJ, Matsumoto AS, Casstelli WP, McNamara PM, Dalen JE: Validity of serum total cholesterol level obtained within 24 hours of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984;65:722-5

12. Pfohl M, Schreiber I, Leibich HM, Haring HU, Hoffmeister HM: Upregulation of cholesterol synthesis after acute myocardial infarction - Is cholesterol a positive acute phase reactant? *Atherosclerosis* 1999 feb; 142(2):389-93

13. Ahnve S, Angelin B, Edhag O, Berglund L: Early determination of serum lipids and apolipoproteins in acute myocardial infarction: possibility for immediate intervention. *J Int Med.* 1989;226: 297-301

14. Rosenson RS: Myocardial injury : the acute phase response and lipoprotein metabolism. *JACC* 1993 Sep ; 22(3): 933-40

15. Viikari J: Precipitation of plasma lipoproteins by PEG -6000 and its evaluation with electrophoresis and ultracentrifugation. *Scand J Clin Lab Invest* 1976: 36;265-8

16. Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972: 18; 499-502

17. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64

18. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-7

19. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM: The value of lowering cholesterol after myocardial infarction *N Engl J Med.* 1990; 323 :1112-9

20. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: Primary -prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;1237-45

21. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al for the Coronary Drug Project Research Group: Fifteen year mortality in coronary drug project patients : long term benefit with niacin. *JACC* 1986;8:1245-55

22. Avagaro P, Bittolo Bon G, Gazzolato G et al: Variations in apolipoproteins B and A1 during the course of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1978 ;8:121-9

23. Green MS , Heiss G, Rifkind BM, Cooper GR, Wil-

liams OD, Tyroler HA: The ratio of plasma high-density lipoprotein cholesterol to total and low-density lipoprotein cholesterol: The Lipid Research Clinics Program Prevention Study. *Circulation* 1985;72:93-104

24. Tonkin AM: Management of the long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study after the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Am J Cardiol* 1995 Sep 28; 76(9): 107C-112C

25. Carlsson R, Lindberg G, Westin L, Israelson B: Serum lipids four weeks after acute myocardial infarction are a valid basis for lipid lowering intervention in patients receiving thrombolysis.. *Br Heart J* 1995 Jul; 74(1):18-20

26. Caggiula AW, Watson JE, Kuller LH, Olson MB, Milas NC, Berry Mi Germanowski J: Cholesterol lowering intervention program effect of the step 1 diet in community office practices. *Arch Intern Med* 1996;156: 1205-13

27. Pearson T, Rappaport E, Criqui M, Furberg C, Fuster V, Hiratzka L, Little W, Ockene I, Williams G: Optimal risk factor management in the patient after coronary revascularization. *Circulation* 1994;90:3125-33

28. Schmidt E, Poliwoda H, Buhl V, et al: Observations of enzyme elevation in the serum during streptokinase treatment. *J Clin Pathol* 1972;25:650-52

29. Shepherd JT, Rao SS, Lawrence JC, Brodi MJ, Fulton WFM: Streptokinase and serum enzymes. *Br Med J* 1976;;:562- 567

30. Lehto S, Palomaki P, Miettinen H, et al: Serum cholesterol and high density lipoprotein cholesterol distributions in patients with acute myocardial infarction and in the general population of Kuopio province, Eastern Finland. *J Intern Med* 1993;233:179-85

31. Becker RC, Carrao JM, Lew R, Bradley J, Queenan J: Relationship between serum total cholesterol, infarct size , and early clinical outcome following acute myocardial infarction *Cardiology* 1992; 80:65-70

32. Onat A, Avcı GS, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y: Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:470-6

33. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: *J lipid Research* 1995;36:839-61

34. Mitropoulous KA, Esnouf MP, Turnover of factor X and of prothrombin in rabbits fed on a standard or cholesterol-supplemented diet. *Biochem J* 1987;244:263-9

35. Carlos AD, William SH, Raul A, Ron WO, Donald MB: Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 2000;85:35-353

36. Coull RM, Blamer NB, Scaman GVF, et al: Hemorheological profile in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Hemorheol* 1987;7:421-7