

## AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISINDA İMMUNGLOBULİN E Immunglobuline E in the diagnosis of acute myocardial infarct

Ali Ekecik<sup>1</sup>, Ali Ergin<sup>2</sup>, Kutay Taşdemir<sup>3</sup>, Ahmet Dirikoç<sup>4</sup>

**Özet:** Akut iskemik sendromların gelişiminde majör faktör trombusdur. Muhtelif çalışmalarda koroner spazmın kardiyak iskemik sendromların önde gelen bir komponenti olduğu gösterilmiştir. IgE mast hücreleri ile etkileşip, koronerlerde spazma neden olan bazı mediatörlerin (histamin, lökotrien C4 ve D4 v.b.) salınımına neden olur. Bu şekilde IgE akut miyokard infarktüsü (AMİ) patogenezinde rol oynar. Çalışmamızda AMİ tanısı konulmuş 30 hastada ve kontrol grubunda 3. 7. ve 14. günlerde IgE düzeyini ölçtük. AMİ grubunda IgE düzeyini kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyokard infarktüsü, IgE

**Summary:** Trombosis is the major factor in pathogenesis of acute ischemic syndrome. In various studies it is shown that coroner spasm is a leading component of ischemic syndrome. After IgE interaction with mast cells some mediators (histamin, lökotrien C4 and D4 ) are excreted, which cause coroner spasm. In this way IgE has a role in acute myocardial infarction (AMI) pathogenesis. In our study we determined blood IgE levels in 30 patients with AMI and control group at the third, seventh and fourteenth days. We found that the blood IgE levels in AMI group was statistically higher than the control group.

**Key Words:** Acute myocardial infarction, IgE

İskemik kalp hastalığının klinik görünümünden biri olan akut miyokard infarktüsü (AMİ) miyokardın oksijen ihtiyacının koronerler tarafından karşılanamaması sonucu kalp kasında oluşan nekrozun ifadesidir (1).

AMİ halen dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (2). Akut iskemik sendromların gelişiminde majör faktör trombus oluşumudur (3). Ayrıca, muhtelif çalışmalarda koroner spazmın kardiyak iskemik sendromların önde gelen bir komponenti olduğu gösterilmiştir (4, 5). IgE'nin mast hücreleri ile etkileşip, koronerlerde spazma neden olan bazı mediatörlerin (histamin, lökotrien C4 ve D4 v.b) salınımına neden olarak AMİ patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. (6, 7).

Çalışmamızda bu öngörüsten yola çıkarak AMİ

tanısı konulmuş hastaların serum IgE düzeylerinde bir değişiklik olup olmadığını araştırmayı planladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

#### Olgular

Bindokuzyüzdoksanüç yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde, AMİ tanısı konup, yatırılarak tedavi edilen 25'i erkek, 5'i kadın olmak üzere toplam 30 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Semptomlar başladıktan sonra ilk 3 günde kanlarını temin edemediğimiz olgular ile 14. günden önce exitus olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

AMİ tanısı, tipik göğüs ağrısı öyküsü, serum enzim değerlerindeki yükselme ve AMİ ile uyumlu elektrokardiografik (EKG) değişiklikler ile konuldu. AMİ 'lü hastaların yaşları 35-80 yıl arasında değişmekte olup ortalama 56.03±1.96 yıl idi. Sistemik ve atopik hastalığı olmayan 12 (% 80) erkek ve 3 (% 20) kadından oluşan kontrol grubunun yaşları ise 37-72 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 54.8 ± 3.08 yıl idi.

Erciyes Üniversitesi Mediko Sosyal Bölümü 38039 KAYSERİ

İç Hastalıkları. Uzm.Dr.<sup>1</sup>. Uzm.Dr. (Serbest hekim)<sup>4</sup>.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji. Doç.Dr.<sup>2</sup>. Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi. Y.Doç.Dr.<sup>3</sup>.

Geliş tarihi: 9 Kasım 1994

#### Laboratuvar çalışma metodları

Çalışmada kullanılan gereçler: Plastik enjektörler (10 cc'lik), kuru test tüpleri, 5 mikrolitre boşaltabilen otomatik pipetler, serum total IgE tayini için AlaSTAT Total IgE kiti, serum IgA, IgG ve IgM düzeyi tayinleri için NOR-Partigen-IgA, IgG ve IgM test kitleri.

AMİ tanısı ile yatırılan hastalarda kan örnekleri infarktüsün başlangıcından itibaren 3., 7. ve 14. günlerde alındı. Bütün kan örnekleri hasta yatar durumunda iken, iyice temizlenmiş kübital bölge venlerinden turnike kullanılarak ilk seferde damara girmek şartı ile temin edildi. Kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra, 5000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüje edildi. Ayrılan serum örnekleri ikinci bir tüpe aktarılıp -20°C soğukta depolanıp, Ig ölçümlerine kadar bekletildi.

Serum IgA, IgG ve IgM düzeyleri gereçler bölümünde ismi belirtilen kitler aracılığı ile tayin edilmiştir. Test protokolü diğer Ig düzeyi tayinlerine göre, daha kompleks olan serum IgE düzeyi tayinleri ise AlaSTAT Total IgE kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir. IgE için laboratuvarın normal değerleri 1-183 IU/ml arasındadır.

#### İstatistiksel analizler

Elde edilen bütün değerler aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{x} \pm s_x$ ) olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirme de Kruskal Wallis varyans analizi ve Tukey's HSD testi kullanıldı (8, 9).

#### BULGULAR

Hasta grubu komplikasyonlu AMİ (12 olgu % 40) ve komplikasyonsuz AMİ (18 olgu % 60) şeklinde iki grupta incelendi. Komplikasyonlu gruba ritm bozuklukları (ventriküler erken vurular, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, atrial fibrilasyon ve flutter ile 2. ve 3. derece A-V bloklar) ve kalp yetmezliği (staz ralleri ve gallop ritmi) olan olgular dahil edildi.

Komplikasyonsuz grupta yaşları 35-80 yıl arasında değişen (ortalama  $57.10 \pm 2.76$  yıl) 14 erkek (% 7.7) ve 4 kadın (22.3), komplikasyonlu grupta ise yaşlar; 39-66 yıl arasında değişen (ortalama  $54.30 \pm 2.66$  yıl) 11 erkek (% 91.6) ve 1 kadın (% 8.4) hasta bulunmaktaydı. Olgulardan hiç birinde eozinofili ya da atopi öyküsü mevcut değildi.

Komplikasyonlu vaka grubunda komplikasyon olarak; 5 hastada ventriküler erken vuru, 1 hastada ventriküler taşikardi, 1 hastada ventrikül fibrilasyon, 2 hastada atrial fibrilasyon, 1 hastada 3. derece A-V blok ve 2 hastada da sol kalp yetmezliği geliştiği gözlemlendi.

Bilinen risk faktörleri açısından bakıldığında; toplam 30 infarktüsli olgunun 25'inde (% 83.3) sigara, 6'sında (% 20) pozitif aile öyküsü, 6'sında (% 20) diabetes mellitus, 3'ünde (% 10) hipertansiyon mevcut idi.

İnfarktüsün yedinci gününde alınan kan örneklerindeki IgA değerleri ortalama olarak sırasıyla komplikasyonlu grupta  $152.10 \pm 14.85$  IU/ml, komplikasyonsuz grupta  $143.60 \pm 7.34$  IU/ml ve kontrol grubunda da  $169.40 \pm 15.36$  IU/ml olarak bulundu. IgA değerleri yönünden üç grubun karşılaştırılması sonucu arada istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi ( $p > 0.05$ , Tablo I).

İnfarktüsün yedinci gününde alınan kan örneklerindeki IgG değerleri ortalama olarak sırasıyla komplikasyonlu grupta  $130.00 \pm 6.53$  IU/ml, komplikasyonsuz grupta  $152.00 \pm 12.18$  IU/ml ve kontrol grubunda da  $145.60 \pm 8.58$  IU/ml idi. IgG değerleri yönünden üç grubun karşılaştırılmasında arada istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi ( $p > 0.05$ , Tablo II).

İnfarktüsün yedinci gününde alınan kan örneklerindeki IgM değerleri ortalama olarak sırasıyla komplikasyonlu grupta  $198.50 \pm 18.05$  IU/ml, komplikasyonsuz grupta  $218.00 \pm 34.67$  IU/ml ve kontrol grubunda da  $232.20 \pm 16.42$  IU/ml olarak bulunmuştur. IgM değerleri yönünden yapılan üç grubun karşılaştırılması sonucunda arada istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi ( $p > 0.05$ , Tablo III).

İnfarktüsün üçüncü gününde alınan kan örneklerindeki IgE değerleri ortalama olarak sırasıyla komp-

likasyonsuz grupta  $172.94 \pm 37.32$  IU/ml, komplikasyonlu grupta  $227.00 \pm 52.76$  IU/ml ve kontrol grubunda da  $50.2 \pm 7.1$  IU/ml olarak bulunmuştur. Üçüncü gündeki IgE değeri yönünden kontrol grubu ile komplikasyonlu ve komplikasyonsuz infarktüs grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Daha sonra Tukey testi ile grup ortalamaları ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile komplikasyonlu grup, kontrol grubu ile komplikasyonsuz grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Komplikeasyonlu grup ile komplikasyonsuz grup karşılaştırıldığında aradaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.01$ , Tablo IV).

İnfarktüsün yedinci gününde alınan kan örneklerindeki IgE değerleri ortalama olarak sırasıyla komplikasyonsuz grupta  $223.70 \pm 45.62$  IU/ml, komplikasyonlu grupta  $269.70 \pm 61.84$  IU/ml ve kontrol grubunda da  $50.2 \pm 7.1$  IU/ml olarak bulunmuştur. Yedinci gündeki IgE değerleri yönünden kontrol grubu ile komplikasyonlu ve komplikasyonsuz infarktüs grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Daha sonra Tukey testi ile grup ortalamaları ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile komplikasyonlu grup, kontrol grubu ile komplikasyonsuz grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Komplikeasyonlu grup ile komplikasyonsuz grup karşılaştırıldığında aradaki fark ise önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.01$ , Tablo V).

İnfarktüsün ondördüncü gününde alınan kan örneklerindeki IgE değerleri ortalama olarak sırasıyla komplikasyonsuz grupta  $180.60 \pm 37.73$  IU/ml, komplikasyonlu grupta  $251.1 \pm 60.6$  IU/ml ve kontrol grubunda da  $50.2 \pm 7.1$  IU/ml olarak bulunmuştur. Ondördüncü gündeki IgE değerleri yönünden kontrol grubu ile komplikasyonlu ve komplikasyonsuz infarktüs grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Daha sonra Tukey testi ile grup ortalamaları ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile komplikasyonlu ve kontrol grubu ile komplikasyonsuz grup arası fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Komplikeasyonlu grup ile komplikasyonsuz grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.01$ ) (Tablo VI).

**Tablo I.** Komplikeasyonlu ve komplikasyonsuz akut miyokard infarktüsü grubu ile kontrol grubunun IgA değerleri

Gruplar	n	$\bar{x} \pm Sx$ (ıv/ml)	Sonuç
Kontrol	15	$169.40 \pm 15.36$	KW= 1.23 $p > 0.05$ Önemsiz
Komplikasyonsuz AMİ	18	$152.10 \pm 14.85$	
Komplikasyonlu AMİ	12	$143.60 \pm 7.34$	

**Tablo II.** Komplikeasyonlu ve komplikasyonsuz akut miyokard infarktüsü grubu ile kontrol grubunun IgG değerleri

Gruplar	n	$\bar{x} \pm Sx$ (ıv/ml)	Sonuç
Kontrol	15	$145.60 \pm 8.58$	KW = 2 $p > 0.05$ Önemsiz
Komplikasyonsuz AMİ	18	$130.00 \pm 6.53$	
Komplikasyonlu AMİ	12	$152.00 \pm 12.18$	

**Tablo III.** Komplikeasyonlu ve komplikasyonsuz akut miyokard infarktüsü grubu ile kontrol grubunun IgM değerleri

Gruplar	n	$\bar{x} \pm Sx$ (ıv/ml)	Sonuç
Kontrol	15	$232.20 \pm 16.42$	KW = 2.3 $p > 0.05$ Önemsiz
Komplikasyonsuz AMİ	18	$198.50 \pm 18.05$	
Komplikasyonlu AMİ	12	$218.00 \pm 34.67$	

**Tablo IV.** Komplikeasyonlu ve komplikasyonsuz akut miyokard infarktüsü grubu ile kontrol grubunun üçüncü gündeki IgE değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	$\bar{x} \pm Sx$ (ıv/ml)	Sonuç
Kontrol	15	$50.2 \pm 7.1$	KW = 11.6 $p < 0.01$ Önemli
Komplikasyonsuz AMİ	18	$172.94 \pm 37.32$	
Komplikasyonlu AMİ	12	$227.00 \pm 52.76$	

**Tablo V.** Komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz akut miyokard infarktüsü grubu ile kontrol grubunun yedinci gündeki IgE değęerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	$\bar{x} \pm Sx$ (ıv/ml)	Sonuç
Kontrol	15	50.2 $\pm$ 7.1	KW = 13.7
Komplikasyonsuz AMİ	18	223.70 $\pm$ 45.62	p<0.01
Komplikasyonlu AMİ	12	269.70 $\pm$ 61.84	Önemli

**Tablo VI.** Komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz akut miyokard infarktüsü grubu ile kontrol grubunun ondördüncü gündeki IgE değęerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	$\bar{x} \pm Sx$ (ıv/ml)	Sonuç
Kontrol	15	50.2 $\pm$ 7.1	KW = 10.5
Komplikasyonsuz AMİ	18	180.60 $\pm$ 37.73	p<0.01
Komplikasyonlu AMİ	12	251.1 $\pm$ 60.6	Önemli

## TARTIŞMA

AMİ'nün en sık görülen nedeni aterosklerozdur. Yapılan çalışmalarda miyokard infarktüsünden ölen hastaların otopsilerinde olguların % 53'ünde aterosklerotik koroner arter daralması ve % 48'inde taze koroner trombozu saptanmıştır (2, 3). Ayrıca muhtelif çalışmalarda koroner spazmın kardiyak iskemik sendromların önde gelen bir komponenti olduğu gösterilmiştir (4, 5).

Oluşumunda ortaya atılan pek çok mekanizmaya rağmen koroner spazmın kesin nedeni henüz bilinmemektedir. Pek çok maddenin koroner arterlerin dış yüzeyine sürüldüğünde kontraksiyon veya relaksasyona yol açtığı dikkatli çalışmalarda gösterilmiştir. Mast hücrelerinin salgıladığı PgD<sub>2</sub>, lökotrienler, histamin gibi vazoaaktif maddeler koroner damar düz kaslarında kontraksiyon yapabilirler. Deneysel olarak aterosklerotik damarlarda histamine hipersensitivite olduğu kanıtlanmıştır (10). Mast hücreleri IgE tarafından aktive edildiğinde PgD<sub>2</sub>, histamin, lökotrien C4 ve D4 gibi koronerlerde spazma neden olan mediatörler salgılanır (6, 7).

İmmünglobülinler ile kardiovasküler hastalıklar

arasında ilişki olup olmadığına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Ebringer ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada AMİ'nden sonra serum IgG, IgM ve IgA düzeylerinin seyri araştırılmıştır. IgG'nin infarktüsün beşinci-yedinci gününe kadar düşüş kaydettiğini daha sonra ise artarak kontrol olgularına göre daha yüksek değęerlere ulaştığını tesbit etmişlerdir. İnfarktüs seyrinde IgA ve IgM düzeylerinde ise belirleyici bir değışiklik tesbit edememişlerdir. IgG'deki bu değışikliği nekroz sonucu gelişen dokunun antijenik özellik kazandığı varsayımı ile açıklamaya çalışmışlardır.

Hamulu ve ark. (6) yaptıkları benzer bir çalışmada da komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz AMİ 'lü hastalarda bakılan IgG, IgA ve IgM değęerlerinde infarktüsün seyri sırasında aşık bir artış bulunmadığı bildirilmiştir.

Biz de yaptığımız çalışmada, kontrol olguları ile komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz infarktüs gruplarının ortalama serum IgA, IgG ve IgM değęerlerini karşılaştırdık. Sonuçta aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Hamulu ve ark. (6) çalışmalarında AMİ'nün 3., 7. ve 14. günlerinde serum IgE düzeylerini ölçmüşler ve infarktüsün üçüncü gününden başlayarak IgE düzeylerinin giderek arttığını bulmuşlar; komplikeşyonlu olgulardaki değęerlerin komplikeşyonsuzlardakinden daha yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Buldukları bu verilere dayanarak infarktüs sonrası gelişen komplikeşyonlar ile IgE düzeyleri arasında paralel bir ilişki olduğu görüşünü ileri sürmüşler ve bunun da IgE aracılığı ile koroner arterler üzerinde gelişen vazospazma bağlı olabileceği varsayımını getirmişlerdir.

Criqui ve ark.'nın (7) geniş bir vaka popülasyonunda yaptıkları çalışmada, kardiovasküler hastalıklar ile diğer risk faktörleri ve IgE'nin ilişkisi araştırılmıştır. Erkeklerde, IgE'nin sigara ve dislipoproteinemiden daha güçlü bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bir yandan IgE aracılığı ile gelişen antijenik cevap sonucu platelet aktivasyonu, agregasyonu ve plateletlere bağlı arteryel düz kas hiperplazisi, öte yandan da IgE aracılığı ile mast hücrelerinden salınan histamin ve diğer maddelerin etkisi sonucu koroner spazmın geliştiği ileri sürül-

müştür. Tüm bunların ışığında erkek hastalarda IgE'nin kardiovasküler hastalık için bağımsız bir belirleyici olduğunu ve IgE aracılığı ile gelişen olayların kardiovasküler hastalık patogenezinde rolü olabileceği düşüncesini belirtmişlerdir (7).

İnsan kalbinin özellikle aterom plakları etrafında yerleşmiş mast hücreleri bakımından zengin olduğu ve bu hücrelerden IgE'ye bağlı mekanizmalarla mediatörler salındığı bilinmektedir (12). IgE bağlantılı antijenik cevap bir yandan platelet aktivasyon ve agregasyonu ile buna bağlı arteryel düz kas hiperplazisini uyarırken, öte yandan IgE aracılığı ile salgılanan histamin, lökotrienler ve diğer ürünler lokal kan akımını değiştirebilmektedir (13). Crouch (14) yaptığı çalışmada insanlarda 26 hafta boyunca yumurta ve inek sütünden yoksun bir diyet uygulamış ve hem IgE düzeylerinde hem de kardiovasküler hastalık görülmesinde azalma olduğunu bildirmiştir.

Szczeklik ve ark.'nın (15) çalışmasında da AMİ'nün serum IgE düzeyi değişimleri ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada IgE düzeyleri infarktüstten sonraki üçüncü ve beşinci günlerde anlamlı olarak artıp yedinci günde pik değerlere ulaşmış ve Ondördüncü günde azalarak infarktüstten 3 hafta sonra başlangıç değerlerine düşmüş olarak bulun-

muştur.

Bizim çalışmamızda da serum IgE düzeyleri infarktüstten sonraki 3. 7. ve 14. günde ölçüldü ve bu değerler hem komplikasyonlu hem de komplikasyonsuz miyokard infarktüsü grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Biz de infarktüstten sonraki en yüksek ortalama değerleri yedinci günde bulduk. Ondördüncü günde değerler giderek düşme eğilimini gösteriyordu. İnfarktüst sonrası bu gidiş Szczecklik ve ark. (15) çalışmalarında buldukları gidişle paralellik gösteriyordu. IgE düzeylerinde infarktüstten sonra görülen bu erken artış muhtemelen nekrotik kalp dokusundan salınan proteine karşı artmış humoral immün cevabın bir parçası olabilir. IgE'nin giderek yükselip yedinci günde pik yapması ve daha sonra da düşmesinin IgE'nin yarı ömrü ile bağlantılı olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak AMİ patogenezinde IgE'nin belirgin rolü olduğu yapılan birçok çalışmada belirtilmiş, ancak bu rolün niteliği konusunda farklı yorumlar ve spekülatif görüşler ileri sürülmüştür. Şimdilik kesin olarak bilinen husus, trombüsün majör patogenetik mekanizma olduğu AMİ'nde serum IgE düzeyinin yüksek olduğudur.

#### KAYNAKLAR

1. Binak K, Sırmacı N, Başar I. İskemik kalp hastalıkları. Binak K, Sırmacı N, Başar I (eds), *Pratik kardioloji 1. Basım. Yegenâğa Matbaacılık, İstanbul 1991, s 145.*
2. National Center for Health statistics: *Monthly vital statistics report. 1988; 36: 99.*
3. Sokolow M, McIlroy MB, Cheitlin MD. *Coronary heart disease. Sokolow M, McIlroy MB, Cheitlin MD (eds), Clinical Cardiology (5th edition) Beyrut, Lange 1990, pp 177-210.*
4. Maseri A, Severi S, De Nes M, et al. *Variant angina one aspect of a continous spectrum of myocardial ischemia: patogenetic mechanism, estimated incidance and clinical and coronary angiographic findings in 138 patients. Am J Cardiol 1987; 42: 1019-1035.*
5. Oliva PB, Breckiuridge JC. *Arterographic evidence of coronary arteriol spasm in acute myocardial infarction. Circulation 1977; 56: 366-74.*
6. Hamulu F, Önder MR, Kabakçı T, ve ark. *Akut Miyokard infarktüsünde serum IgE düzeyleri Ege Tıp Dergisi 1991; 30: 14-15.*
7. Criqiu MH, Lee ER, Hamburger RL, et al. *IgE and cardiovascular disease results from a population based study. Am J Med 1987; 82: 964-68.*
8. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Kruskal Wallis varyans analizi. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V (eds), Bioistatistik. (1. basım) Ankara, Çağ Matbaası, 121-4, 1987.*
9. Kutsal A, Muluk FZ. *Tukey'in gerçek önemli fark yöntemi. Kutsal A, Muluk FZ (eds), Uy-*

- gülmali Temel İstatistik. (3. basım) Ankara, Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi 1978, ss 194-5.
10. Ginsburg R., Brlstow MR., DAVIS K et al: Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 430-40.
  11. Ebringer A, Rosenbaum M, Pineus N, et al. Changes in serum immunoglobulin after myocardial infarction. *Am J Med* 1981; 50: 279-301.
  12. Duorak AM. Mast cell degranulation in human hearts. *N Engl J Med* 1986; 315: 969-970.
  13. Machado FRO, Assem ESK, Esemuzle IC. Cardiac anaphylaxis: The role of prostaglandins thromboxans and leukotrienes in coronary arteries. *Allergol Immunopathol* 1985; 13: 335-50.
  14. Crouch TH. Serum IgE levels and cow's milk and egg antigens. *Lancet* 1977; 2: 979-80.
  15. Szczeklik A, Sladek K, Szczerba A, et al. Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77: 1245-49.