

44937

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA HASTANESİ
İç Hastalıkları Kliniği
Şef: Dr. İlhami GÜLAYMAN

**BİR TANI KRİTERİ OLARAK
AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ VE
ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS'TE CRP DÜZEYİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET TANER CANTİMUR

ANKARA, 1995

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL - YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ.....	40
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	42

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın değerlendirilmesinde destek ve yardımını esirgemeyen sayın hocam Dr. İlhami Gülayman başta olmak üzere,

I. Dahiliye Kliniği eski şefi sayın Dr. Metin Cambazoğlu'na,

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi sayın Prof. Dr. Siber Göksel'e,

İhtisas süremde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Klinik Şef Muavinlerimiz sayın Dr. Ayhan Duran ve sayın Dr. Muammer Günaydın'a,

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Klinik Biyokimya çalışanlarına,

İhtisas eğitimim süresince her zaman yardımlarını gördüğüm başasistanlarım sayın Dr. Sabiye Akbulut ve Dr. Ayten Ersoy'a,

Ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tezimin yazım ve tasarımında desteğini gördüğüm sayın Dr. Selim Ejdar'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ahmet Taner Cantimur

Ankara, 1995

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kalp hastalıklarının en ağır klinik şekilleri olan anstabil angina pectoris (AAP) ve akut miyokard infarktüsü'nde (AMİ) doğru tanı konması, klinik takibi ve nekroz alanının iyi belirlenmesi hastanın prognozu açısından önemlidir (1). Öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), kardiyak enzim ölçümü, miyokard sintigrafisi gibi yöntemlerle her zaman AMİ tanısı konulur ve nekroz alanının genişliği belirlenirse de son zamanlarda bu hastaların ayırıcı tanı ve ileri takiplerinde değişik parametrelerin varlığının araştırılması ve kullanılabilirliğinin saptanması önem kazanmıştır.

C reaktif protein (CRP) ilk olarak çalışılan, yapısı ve görevleri aydınlatılmış klasik bir akut faz reaktanıdır; salgılanması iltihap, hücrel zedelenme ve hatta gebelik gibi uyarılarla stimüle olur. Yükselmesine neden olabilecek başka bir hastalık olmadıkça CRP'nin kanda yükselmesi miyokard nekrozunun hassas bir bulgusu olarak kabul edilmiş ve bu özelliğinden yararlanılarak AMİ'nin tanı ve takibinde yararlı olabileceği gösterilmiştir (2).

Değişik grup araştırmacılar CRP'nin, EKG'sinde patolojik Q dalgası olan her türlü AMİ olgusunda pozitif olduğunu, negatifleşmesinin miyokard nekrozu ve inflamasyonun yatışmasını ifade ettiğini, tekrarlayan AMİ ve komplikasyonlarında tekrar pozitifleşme görüldüğünü saptamışlar, CRP düzeylerinin düzenli ve sürekli izlenmesinin AMİ'nün ayırıcı tanısında, postinfarktüs dönemdeki başka hastalıklarla karışabilen komplikasyonların farkına varılmasında, nekroz dönemindeki hastaların koroner bakımdan çıkarılmasında rehber olarak önemli olduğunu göstermişlerdir (2-5).

AMİ'nde nekrozun belirlenmesinde kullanılan diğer bir yöntem de kardiyak enzimlerin ölçülmesidir (1, 6, 7). Bu amaçla seri ölçülen enzim, kreatin kinaz-MB izoenzimidir (CKMB). AMİ'nde nekrozun genişliği ile serum CKMB seviyesi arasında doğru orantı vardır; ayrıca, AAP'li hastalarda da CKMB çalışılmış ve değişik oranlarda yüksek bulunmuştur (1, 6, 8).

Klinik ve elektrokardiyografik olarak AAP düşünülen hastaların miyokardında küçük nekrozlar olabilir ve bunları ortaya çıkarmada EKG, miyokard perfüzyon sintigrafisi, enzimatik çalışmalar yetersiz kalabilir. Bu durumda miyokard nekrozunun

hassas göstergesi olarak düşünölen CRP'nin kanda ölçölmesi bize yardımcı olabilir. Nitekim, AAP'li hastalarda serum CRP düzeyleri ölçölmtöl ve olguların % 90'ında değerler normalden yüksek bulunmuş, kontrol ve stabil AP'li gruplarla karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (9). Klinik ve EKG olarak AAP düşünölen hastalarda CKMB ve CRP düzeylerinin yüksek bulunması olgularda miyokardiyal nekrozun oluştuğunu göstermektedir.

Bu çalışmada AMİ ve AAP'li olguların ağrı esnasındaki CRP düzeylerini ve bu düzeylerin CKMB ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Aterosklerotik kalp hastalęı (ASKH) tanısıyla koroner anjiyografi yapılmak üzere yatırılan stabil anginalı olguların kontrol grubu olarak değerlendirildiği çalışmada EKG, serum CRP ve kardiyak enzim sonuçlarını birbirleriyle karşılaştırdık.



GENEL BİLGİLER

KORONER ATEROSKLEROZ

“Koroner arter hastalığı (KAH)” ve “koroner arteriosklerozu” deyimleri genel bir anlam taşır; birincisi, koroner arterlerin her türlü patolojileri, ikincisi ise koroner arter duvar tabakalarının biri veya tamamının dejeneratif patolojileri için kullanılmaktadır. “Koroner aterosklerotik kalp hastalığı” (KASKH) veya “aterosklerotik kalp hastalığı” (ASKH) ifadeleri ise klinik deyimlerdir; koroner aterosklerozun miyokard kan akımını klinik semptomlar verecek kadar azaltmış olduğunu ifade ederler (10).

Batı toplumlarında ölüm nedenlerinin başında gelmekte olan ateroskleroz, genellikle çocukluk çağında başlamasına rağmen orta ve ileri yaşlarda klinik bulgular veren ilerleyici karakterde ve çok-faktörlü bir süreçtir (11, 12).

Koroner arterlerin kesitinde intima, media ve adventisia olarak bilinen üç ayrı tabaka gözlenir.

İntima: Arterlerin iç tabakası olup, lümeneye bakan yüzünü endotel hücreleri kaplar; media ile arasında internal elastik tabaka mevcuttur. Ateroskleroz, intimada iki farklı şekilde oluşur:

1. Lezyon, genellikle intimanın asimetrik kalınlaşması ve lümeneye doğru ilerleyerek lümeni daraltmasıyla karakterizedir.
2. Arterin dilatasyonu da tabloya eklenmiş olup, gerçek lümen genişliği hiç değişmez veya çok az değişir.

Media: Arterlerin adale duvarını oluşturan, internal ve eksternal elastik tabakalar arasında bulunan kısımdır.

Adventisia: Bol miktarda kollajen, elastik fibril, fibroblast ve az miktarda düz kas hücresi içeren bu tabaka, büyük elastik arterlerin media tabakalarını dıştan kuşatır.

Yapılan çalışmalarda ilerlemiş aterosklerozun şu üç biyolojik süreç sonucu oluştuğu gösterilmiştir (12):

1. İntimada düz kas liflerinin proliferasyonu ile birlikte makrofajların toplanması,
2. Prolifere olan düz kas hücrelerinde çok miktarda kollajen, elastik lif ve proteoglikan gibi konnektif doku matriksinin sentezlenmesi,
3. Lipidlerin, özellikle de kolesterol esterleri ve serbest kolesterolün, hücre içinde ve bunu çevreleyen konnektif dokuda depolanması.

ATEROSKLEROZUN ETYOLOJİSİ

Yapılan epidemiyolojik, deneysel ve fizyopatolojik çalışmalar aşağıdaki faktörlerin risk faktörleri olarak ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu gerçeğini ortaya koymuştur (10):

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ

1. Değiştirilmesi mümkün olmayanlar
 - Aile Öyküsü
 - Cinsiyet
 - Yaş
2. Değiştirilmesi mümkün olanlar
 - Serum Lipoprotein Anormallikleri
 - Hiperkolesterolemi
 - Hipertrigliseridemi
 - Hipoalfalipoproteinemi
 - Hipertansiyon
 - Sigara
 - Diabetes Mellitus

MİNÖR ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

1. Obezite
2. Sedanter yaşantı
3. Psikososyal gerginlikler
4. Diğer yardımcı faktörler:
 - Alkol
 - Çay, kahve
 - Hipoksi
 - Kan grubu
 - Lityum eksikliği
 - C ve E vitamini eksikliği
 - Trombosit yapışkanlığının artması
 - Hiperürisemi
 - Fazla şeker yenilmesi

Genetik ve aile öyküsü: KAH, famiyal hiperkolesterolemi gibi genetik bir hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte, bazı ailelerde bu hastalığın daha sık bulunduğu da bir gerçektir. Bunun nedeni, bu aile bireylerinin major risk faktörlerine daha hassas olmalarından veya henüz bilinmeyen birtakım çevresel faktörlerden dolayı olabilir. Homosistinüri ve progeria gibi bazı genetik hastalıklarda KASKH insidansı çok yüksektir.

Cinsiyet ve yaş: Bilindiği gibi KASKH insidansı ileri yaşlarda gittikçe artmakta olup erkeklerde kadınlardan çok daha fazla görülmektedir. ABD’de yapılan çalışmalarda; erkeklerde 45 yaşın altında KAH’nın kadınlardan 10 kat fazla olduğu görülmüş, 50 yaşın altındaki kadınlarda erkeklere göre HDL kolesterol seviyesi yüksek, LDL kolesterol seviyesi düşük bulunmuştur. Menopozdan sonra önemli derecede artma gösteren KAH

için postmenopozal dönemde verilen östrojenin hastalığı önleyici etkisi gözlenmemiş, erkekler için östrojen verilmesi halinde de kardiyovasküler komplikasyonların arttığı saptanmıştır. Oral kontraseptiflerdeki progesteron, trigliserid ve HDL seviyesini düşürdüğünden bu ilacı kullanan kadınlarda AMİ sıklığı kullanmayanlara göre 4 kat daha fazladır (13).

Serum lipoprotein anormallikleri: Plazma lipidleri; kolesterol, fosfolipid, trigliserid ve serbest yağ asitlerinden oluşur. Suda çözünmedikleri için, kanda, protein molekülleri ile birlikte oluşturdukları lipoprotein kompleksleri şeklinde taşınırlar. Bu moleküllerin taşıyıcı proteinine apoprotein adı verilir. Plazma lipoproteinlerini, elektroforetik mobilitelerine ve ultrasentrifugasyon özelliklerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz (13):

Şilomikronlar: Yapısında trigliseridlerin büyük yer tuttuğu en büyük lipoproteinler olup barsakta sentezlenirler. Diyetle alınan trigliserid ve kolesterolün transportunda görev alırlar. Şilomikroneminin KAH'a neden olduğu düşünülmemekle birlikte, şilomikronların yıkılmasıyla oluşan artık partiküllerin klirensinin uzaması halinde bunların vasküler endotelde hasara neden olabileceği ve ateroskleroz için predispozan işlev görebileceği öne sürülmektedir (13).

Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL): Daha çok trigliserid ve az miktarda da kolesterol ve fosfolipid içerirler; endojen olarak karaciğerde sentezlenirler.

Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL): İnsanda major kolesterol taşıyıcı lipoproteinlerdir. VLDL'lerin yıkımından veya direkt olarak sentezlenirler.

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL): % 30 kolesterol, % 45 protein, % 25 fosfolipid ve az miktarda trigliserid'den oluşan HDL'ler karaciğer ve barsakta sentezlenir ve kolesterolün hücrelerden karaciğere taşınmasında rol oynarlar. Birçok fraksiyonu olmakla birlikte, en çok HDL₂ ve HDL₃ tanınmakta olup KAH ile HDL konsantrasyonu arasında ters bir ilişki vardır. HDL₂ ve HDL₃ fraksiyonlarından hangisinin daha etkili olduğu henüz tam olarak bilinmemesine de kesin olarak bilinen, bu fraksiyonlardaki düşüklüğün aterojenik etkiye neden olduğudur.

Aşağıda belirtilen üç lipid anomalisi, koroner aterosklerozu süratlendiren veya ortaya çıkaran risk faktörleridir:

a) **Hiperkolesterolemi:** Framingham çalışmasında KAH'nın oluşumundaki üç major risk faktöründen birisi olarak kabul edilen hiperkolesterolemi ile ilgili çalışmalar bu yüzyılın başından beri devam etmektedir (13). Serum kolesterol seviyesi ile KAH arasında direkt bir ilişki mevcut olup, hiperkolesterolemi ne kadar erken yaşta görülürse KAH riski de o derecede artmaktadır. KAH riskinin arttığı kesin bir seviye

belirlenememekle birlikte, total kolesterolü 150 mg/dL'nin altında ve LDL-K seviyeleri düşük olanlarda hastalık çok az görülmektedir. Kolesterol düzeyinin 20-29 yaş arası için 200-220 mg/dL, 30-39 yaş için 220-240 mg/dL ve 40 yaş üzeri için 240-260 mg/dL değerleri arasında olması orta dereceli, bu değerlerin üst sınırını aşması ise yüksek risk grubunu oluşturur. Diyet veya ilaçlarla kolesterol seviyesinde % 1'lik düşüş sağlandığında KAH riski % 2 azalmaktadır (14).

b) **Hipertrigliseridemi:** Framingham çalışmasında kadınlar için, Carlson ve Battiger tarafından da hem erkek hem de kadınlar için bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürülen, son yıllarda yapılan birçok araştırmada ise KAH için bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilen hipertrigliseridemi bir risk faktörü olarak halen tartışmalıdır. Serum trigliserid düzeyinin 500 mg/dL üzerinde olması anormal, 250-500 mg/dL arasında olması ise sınır değerler olarak kabul edilmektedir. Bazı kişilerde hipertrigliseridemiye LDL yüksekliği de eşlik etmektedir (13).

c) **Hipoalfalipoproteinemi:** HDL seviyesinin % 30 mg altında olmasıdır. Son zamanlarda, HDL'nin yapısında major protein olan, karaciğer ve barsakta sentezlenen Apo A₁ konsantrasyonunun artmasıyla koroner obstrüksiyonu ihtimalinin azaldığı ve A₁ seviyesi tayininin total kolesterol ve HDL ölçümlerinden daha güvenilir bir prediktör test olduğu gösterilmiştir (13).

Genel olarak, 170 mg/dL üzerindeki LDL-K yüksek, 100 mg/dL altı da düşük risk grubu kabul edilmekte, ayrıca son yıllarda LDL/HDL oranı da bir risk göstergesi olarak kullanılmaktadır; bu oranın 5'den büyük olması yüksek, 3-5 arası önemli, 3 orta dereceli ve 2'nin altı düşük risk olarak kabul edilmektedir (13).

Hipertansiyon: Ateroskleroz oluşumunda major risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyonda KAH gelişimi devamlıdır ve hangi basınç düzeyinin kesin olarak emniyetli olduğu belli değildir (13).

Sigara: Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerindeki önemli etkileri; nikotinin sempatik sinir sistemini aktive etmesi, hemoglobindeki oksijenin karbonmonoksitle yer değiştirmesi, dumanda bulunan bazı maddelere karşı damar duvarında immünolojik bazı reaksiyonların ortaya çıkması ve trombositlerin adhezivitesinde artış olarak sıralanabilir. Ayrıca, HDL seviyesinde düşmeye neden olur; oral kontraseptif alan kadınlarda KAH riskini artırır. AMİ sıklığı ve mortalitesi, içilen sigara miktarıyla orantılı olarak artar; sigara içen erkeklerde içmeyenlere göre 2-6 kat daha fazla olan KAH'na yakalanma riski sigaranın bırakılması halinde sigaraya devam edenlere göre azalmaktadır (13).

Diabetes mellitus: Aşikar diabet, trombosit fonksiyonlarında değişmeler, eritrosit adhezyonunda ve hipertansiyon insidansında artma, obezite ve lipid anormallikleri gibi

mekanizmalarla etkili olurken, kan glukozunun asemptomatik yükselmesinin iskemik kalp hastalığı için risk olup olmadığı halen tartışma konusudur. Aşıkâr diabet ile hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi arasında pozitif bir ilişki vardır ve kan şekerinin normal düzeylere indirilmesiyle küçük damar komplikasyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir (13)

Obezite: Framingham çalışmasında daha çok kadınlar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Lineer bir ilişki olmamakla birlikte, hipertansiyonla pozitif bir bağlantısı mevcut olan obezitede total kolesterol yükselir, HDL-K seviyesi düşer; beklenen vücut ağırlığının % 30 daha fazlasına sahip olan obezlerde insülin rezistansına bağılı olarak sekonder hiperglisemi gözlenir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, bel-kalça oranının, KAH riskini tahmin etmede genel obeziteden daha anlamlı olduğu görülmüştür (13)

ABD’de son 25 yılda KAH ile ilgili ölüm oranında önemli düşmeler olduğu saptanmış ve bu düşmenin hipertansiyon, sigara, beslenme alışkanlığı gibi risk faktörlerindeki düzelmelere bağılı olduğu gösterilmiştir (12)

ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Aterosklerotik damar lezyonlarının çok yavaş ilerleyen lezyonlar olmasına karşılık, klinik olayların birdenbire ortaya çıkması aterosklerozun patogenezi ile klinik olayların patogenezinin birbirinden farklı olduğunu düşündürmektedir. Aterosklerotik lezyonların gelişiminde rol oynayan hücreler olarak endotelial hücreler, makrofajlar-monositler, trombositler ve düz adale hücrelerini sayabiliriz.

Endotelial hücreler: Arterin iç yüzeyini düzgün, kesintisiz bir şekilde örterek kan elemanlarıyla arter arasında yüksek derecede selektif-geçirgen bir bariyer oluştururlar. Endotel hücrelerinin yüzeyinde LDL, growth faktör (GF) ve birçok farmakolojik ajanın reseptörleri bulunur; ayrıca konnektif doku moleküllerinin sentezlenmesinden sorumludurlar. Yüzeylerinin heparin sülfat ile kaplı olması ve trombosit agregasyonunu inhibe eden kuvvetli vazodilatatör olan prostasiklin’i sentezlemeleri dolayısıyla nontrombojenik bir yüzeye sahip bu hücreler, ayrıca plazminojen gibi fibrin eritici maddeleri, von Willebrand faktörü gibi prokoagülan maddeleri, angiotensin konverting enzim gibi vazoaktif ajanları salgırlar. Platelet-derived growth factor (PDGF) gibi fibroblast ve düz kas hücrelerinden sentezlenip salgılanan mitojen faktörleri uygun aktivasyon koşullarında sentezleyip salgılayabilirler; PDGF, aterosklerozu açıklamaya çalışan “*response-to-injury*” hipotezinde önemli rol oynar (12).

Makrofajlar: İnflamatuvar durumlarda yabancı maddeleri fagosite edip intrasellüler hidrolizle ortamdan kaldırarak çöpçü hücre fonksiyonu görürler. Son zamanlarda makrofajların düz kas, fibroblast, endotelial hücreler ve epitelyal hücrelere etkili beş farklı GF'ü sentezleyip salgıladığı gösterilmiştir. Aterosklerotik lezyonda düz kas hücreleri gibi köpük hücrelerinin önemli kaynaklarından biri olan makrofajlar, aterosklerozun başlangıç lezyonu olan “fatty streak” oluşumunda rol alan temel hücrelerdir.

Trombositler: Hiç protein salgılamayan trombositlerde granüller içinde koagülasyon mekanizmasında rol alan faktörler mevcuttur; ayrıca makrofajdakilere benzer GF veya mitojen gibi güçlü moleküller bulunur. Kollajenin açığa çıktığı injuri yerinde trombin ve fibrin oluşumu ile ADP salınımı, trombosit agregasyonu ve takiben tromboz oluşur. Ayrıca trombositlerden vazoaaktif, stimülatör ve proliferatif ajanlar salınır; bu ajanların herbiri erken vazokonstriksiyon ve proliferatif cevap için stimülatör etki yaparlar ve böylece injuriye cevap olarak oluşan bu tamir işlemini aterosklerotik lezyonun başlamasında önemli rol oynamış olur.

Düz kas hücreleri: Organizmada konnektif doku üreten, kollajenin birçok şeklini sentezleyen bu hücreler ayrıca LDL, insülin, PDGF gibi faktörlerin reseptörlerini de taşırlar. Arter duvarında düz kas hücrelerinin kontraktıl ve sentetik fenotip olarak sınıflandırılan iki farklı fenotipi vardır: kontraktıl fenotipdeki düz kas hücreleri PDGF gibi mitojenlere cevap vermediği halde sentetik fenotipdekiler cevap verirler. Mediadan, mitojenik cevap verebildikleri intimaya göç eden düz kas hücrelerinin fenotiplerinin kontrol altına alınabilmesi aterosklerozun önlenmesinde önemli olabilir.

Ateroskleroz patogenezinde hipotezler

Wirchow tarafından arter duvarındaki küçük bir injurinin arter duvarı intimasında plazma içeriğinin toplanmasına yol açtığı şeklinde açıklanan, Rockytansky tarafından da –daha sonra Duguid'in geliştirdiği– arteriyel injuri bölgesindeki küçük bir mural trombusun kabuk bağlaması ve düz kas hücrelerinin bu bölgeye gelmesi sonucu trombusun organize olduğu, böylece lezyonun ilerleyebileceği bir zemin olduğu şeklinde ifade edilen ve aterosklerozu açıklamaya çalışan iki teori, moleküller ve hücrel biyolojideki yeni bilgilerin ışığında “*aterosklerozun injuri-cevap hipotezi*” şeklinde birleştirilmiştir (12).

Son zamanlarda geliştirilen bir başka teori de, aterosklerozun neoplastik özellikler gösterebileceğini ileri süren monoklonal hipotez'dir.

İnjury-cevap hipotezi

Bu hipoteze göre, endotelin belli yerlerinde injuri meydana gelebilir ve bu injuri endotel hücrelerinde değişikliklere, hücrel etkileşmelere ve sonuçta aterosklerotik lezyonun oluşmasına yol açar. Hiperkolesterolemi durumunda endotele yapışma kabiliyetleri artan monositler endotel hücrelerinin arasından geçip subendotelial bölgeye gelirler; burada makrofajlara dönüşerek lipid depolamaya başlarlar ve böylece subendotelial bölgeye büyük miktarlarda lipid girmesine neden olarak köpük hücrelerinin oluşumunda ve “fatty streak” gelişiminde rol oynarlar. Makrofaj orijinli köpük hücreleri subendotelial bölgede uygun şekilde aktive edilirlerse salgıladıkları GF’lerle mediadaki düz kas hücrelerinin intimaya göç etmelerini sağlayıp burada intimal fibromusküler, proliferatif bir lezyonu başlatarak aterosklerotik lezyonun bu kademesini tamamlarlar. Stimülasyon tekrarlırsa, aktive olmuş makrofaj ve endotel hücreleri lezyonun progresyonunu sağlarlar.

İnjury-cevap hipotezinde trombositlerin de rolü vardır. Endotelial injuri’de endotel hücreleri arasındaki bütünlüğün kaybolup altta bulunan köpük hücreleri veya konnektif dokunun açığa çıkmasıyla buraya trombositler yapışıp mural trombuslar oluştururlar ve aktive olmuş makrofajlardan salgılananlara benzer GF’leri salgılamaya başlarlar. İlerleyen lezyonlarda düz kas hücreleri bir yandan proliferasyon olurken, bir yandan da GF’leri salgılayarak lezyonun progresyon ve proliferasyonunu indüklerler.

Monoklonal hipotez

Bu hipoteze göre her aterosklerotik lezyon, lezyonun içinde bulunan ve tüm hücrelerin kaynağı olan tek bir düz kas hücresinden meydana gelir. Bu hipotez, inaktif “X” kromozomu savına -ki her doku anne ve babadan gelen aktif “X” kromozomu taşıyan ilgili hücrelerin küçük “*patch*” lerinden yapılmıştır- dayanır. Normal doku ile çevrelenmiş olan izole nodüller şeklindeki aterosklerotik plakların monoklonal olabileceği ileri sürülmüş, Benditt ve arkadaşları (12) aterosklerotik plaklardan çok ince kesitler alarak bunlardaki izoenzimleri belirlemişler ve her aterosklerotik lezyonun bir tek düz kas hücresinden köken alan bir “*clone*” olduğunu ve de monoklonal yerine monotipik denilmesinin daha uygun olacağını söylemişlerdir.

KORONER KALP HASTALIKLARININ KLİNİK ŞEKİLLERİ

KASKH ile ilgili birçok klinik sınıflandırma yapılmışsa da, fizyopatoloji ile ilgisi daha iyi kurulabilen klinik sınıflandırma tercih edilmiştir (7):

1. İskemi bulgusu olmayan koroner ateroskleroz
2. Reversibl iskemi yapan koroner ateroskleroz
 - Stabil alt gruplar
 - Stabil angina pektoris
 - Pozitif egzersiz testi
 - Angina ekivalanları
 - Anstabil alt gruplar
 - Anstabil angina pektoris ve ekivalanları
 - Postinfarktüs angina pektoris
 - Prinzmetal'in angina pektorisi
 - İnfarktüssüz uzamış miyokardial iskemi
3. İrreversibl iskemi ve nekroz yapan koroner ateroskleroz
 - Çok erken derin iskemi
 - Erken gelişen infarktüs
 - Komplikasyonsuz yerleşmiş infarktüs
 - Komplikasyonlu infarktüs
4. Ani ölüm
5. Senkop
6. Kardiyak aritmiler
7. İskemik kardiomyopati
8. Diğer durumlarla beraber olan KASKH

ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS (AAP)

AAP, AMİ'nün habercisi olmasından dolayı klinik olarak önemlidir. Yüzyılın başlarında Osler (1) ve Herrick (1) tarafından AMİ'den önce gelen, sık ve ciddi olarak ortaya çıkan kardiyak kaynaklı ağrı olarak tanımlanan bu sendromun *anstabil angina pektoris* deyimiiyle tarifi ilk olarak 1971'de Fowler tarafından yapılmıştır. AAP, öykü ve ağrı özelliklerine dayanılarak bir çok şekilde sınıflandırılmakla birlikte, Chahine'nin tip I ve tip II AAP şeklinde yaptığı sınıflandırma, ideal olmasa bile daha kapsamlı ve daha anlaşılır görünmektedir (1, 16, 17).

TİP I AAP: Üç alt gruba ayrılır:

- A. Üç ay ya da daha uzun zamandan beri stabil angina pektorisi (SAP) bulunduğu bilinen hastalarda, sekiz haftalık bir değerlendirme süresi içinde, fiziksel ve emosyonel yüklenme olmaksızın göğüs ağrısının sıklığında, süresinde ve yayılma özelliklerinde birdenbire değişiklik olması.

B. Üç ay ya da daha fazla zamandan beri SAP bulunduğu bilinen hastalarda, 8 haftalık değerlendirme süresi içinde tekrarlayan istirahat ağrılarının gelişmesi.

C. Hastalarda 8 haftalık bir değerlendirme süresi içinde anginanın yeni başlamış ve olağandan daha az bir aktiviteyle hızla oluştuğu ve istirahatte de tekrarlayan ataklar gösterdiği ciddi şekilde ilerleme göstermesi.

Tip II AAP: Tip I AAP'deki A, B ve C adı altında tanımlanan alt gruplardan herhangi birinde şayet ağrı 15' veya daha fazla sürerse, nitrogliserin ile ancak kısmen rahatlar veya direnç gösteren uzun süren göğüs ağrısı atakları olursa tip II AAP içinde değerlendirilir (ağrı atakları istirahatte oluyorsa uzamış olması gerekli değildir). Seri alınan EKG ve enzim değişiklikleri takip edilerek muhtemel bir AMİ ekarte edilmelidir. EKG değişiklikleri geçici olmalı ve 36 saatten fazla sürmemelidir (17). Ancak, AAP'de ST-T değişikliklerinin kaybolması Braunwald'a (1) göre 6-12 saat, Ambrose'a (18) göre ise 48 saat içinde gerçekleşmeli, daha uzun süren ST-T değişikliklerinde miyokardial nekroz hatırlanmalıdır.

Yukarıdaki sınıflandırma tüm AAP türlerini içermediğinden şöyle bir sıralama daha yapılabilir (10):

1. Angina de novo: Yakın zamanda yeni veya birdenbire başlamış angina (3 aydan daha kısa zaman içinde başlamış klasik tipik angina).
2. Progresif angina: Tipik, ancak ilerleme, şiddetlenme gösteren angina.
3. Preinfarktüs angina: İnfarktüs ile sonuçlanan progresif angina.
4. Postinfarktüs angina: AMİ geçirilmesinden 1 ay sonra ortaya çıkan angina.
5. İstirahat anginası, noktürnal angina: Klasik anginanın ilerleyerek istirahatte ve geceleri de olmaya başlayan şekli.
6. Variant angina (Prinzmetal anginası): ST segment yükselmesi ile beraber olan AAP şeklidir. Özellikle istirahatte ağrılar oluşur. Bazı hastalarda variant angina ile beraber egzersiz anginası bir arada bulunabilir, nadiren koroner by-pass greftinden sonra gelişebilir ve ciddi kardiyak aritmilere, AMİ ve ani ölüme neden olabilir (1, 10).

FİZYOPATOLOJİ

AAP'li hastaların çoğunda ciddi KAH mevcuttur ve bu nedenle, miyokarda oksijen sunumu azalmıştır. İskemiye bağlı belirti ve yakınmalar miyokardın oksijen isteğinin artmasından ve ona oksijen sunumunun azalmasından ileri gelir. Bazı hastalarda

trombus gelişmesi, trombosit agregasyonu ve vazospazm gibi nedenler oksijen sunumunu azaltarak istirahatte bile iskemi bulgularının oluşmasına neden olabilirler. AAP'li hastalarda rüptüre olmuş aterom plağı üzerinde geçici olarak trombüs gelişebilir veya agregasyona uğramış trombositlerden açığa çıkan vazoaktif aminler vaskonstriksiyon yaparlar ve her iki durum da ağrının oluşmasına neden olur (1).

KLİNİK GÖRÜNÜŞ

Bu sendromda göğüs ağrısı şiddetli olup süresi 30 dk'ya kadar uzayabilir ve bazen hastayı uykudan uyandırabilir. İstirahat ve nitrogliserin gibi olağan tedavi şekilleri sadece kısmi rahatlama sağlar. SAP'de çarpıntı, bulantı ve terlemenin ağrıya eşlik etmesi, ağrının yeni bir yere yayılması, süre ve sıklığında artma olması, anginayı uyaran fizik aktivitenin birden ve kalıcı olarak azalması, klasik angina özelliklerinin değişmesi AAP gelişimi konusunda ipucu olmalı ve hekimi uyarmalıdır. SAP üzerine yerleşmiş ilerleyen tip veya istirahat anginası şeklindeki AAP ile yeni başlamış AAP'in farklı özellikler gösterdiği belirtilmiştir. Yeni başlamış AAP'li hastalarda bir tek koroner arter hasta olup onun tıkaçıcı lezyonu üzerine kuvvetli vazokonstriksiyon yerleşirken, SAP üzerine yerleşmiş AAP'li hastalar hemen daima anlamlı çok-damar hastalığına sahiptirler (1).

FİZİK MUAYENE

AAP'li hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösteren diskinetik apikal vuru, papiller kas disfonksiyonuna bağlı geçici mitral yetmezliği üfürümü ile S₃ ve S₄ bulunabilirse de bu bulgular kronik angina pektoris ve AMİ'de de bulunabileceğinden nonspesifiktir.

EKG

AAP'in teşhisinde öyküden sonra en önemli tanı yöntemi EKG olup T dalga inversiyonu ile birlikte ST segment çökmesi veya yükselmesi bu konuda karar verdiricidir. ST-T değişiklikleri ağrının geçmesi ile Braunwald'a (1) göre 6-12 saat, Chahine'e (17) göre 36 saat, Ambrose'e (18) göre de 48 saat içinde kısmen veya tamamen kaybolur. AAP'li hastalarda infarktüs gelişmediği sürece EKG'de yeni Q dalgası görülmez, ancak non-Q AMİ'de olduğu gibi her AMİ'de de patolojik Q oluşmaz (1, 18-20).

EKOKARDİYOĞRAFI

İki boyutlu ekokardiyografi ile geçici anormal duvar hareketleri ortaya konur; anormal duvar hareketleri kalıcı olan hastalar kötü prognoza sahiptirler (1).

KORONER ANGIOGRAFI

AAP'li hastaların koroner angiografi bulguları AMİ geçirmiş hastalar ile SAP hastalarının damar bulgularına benzerlik gösterir. Sol ana koroner arter hastalığının görülme sıklığı diğerlerinden biraz daha fazladır. SAP'de olduğu gibi AAP'li hastalarda da en sık tutulan damar sol anterior descending'dir ve AAP'li hastalarda iyi gelişmiş bir kollateral dolaşım SAP'li hastalardan daha az görülür. Sol ventrikülografi bulguları SAP'li hastalarınkine benzer, akut iskemik ataklar sırasında lokal asinerjik alanlar belirir, ejeksiyon fraksiyonu ve atım hacmi düşer, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu hacimleri artar (1, 21, 22).

PROGNOZ

AAP'li hastalarda, gerçekte kısa zaman içinde AMİ gelişmez. Krauss ve arkadaşları (1) gözden geçirdikleri istirahat anginalı 100 hastada acil hastane mortalitesini % 1 ve AMİ oranını % 7 olarak gözlemişler, 1 yıllık takip sonrasında da mortaliteyi % 15, AMİ sıklığını % 22 olarak bildirmişlerdir. SAP üzerine yerleşmiş ve ağrısı tedaviye cevap vermeyip uzun süren hastalarda AMİ ve mortalite riski daha yüksektir (1).

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (AMİ)

Miyokard, kendini besleyen kandan uzun süre mahrum kalırsa ve kalp kası hayatiyetini yitirirse, yani, irreversibl hücre hasarı veya nekrozu olursa miyokard infarktüsünden söz edilir.

AMİ, genel olarak miyokardın belli bir bölgesine gelen kan akımının ya tamamen kesilmesi veya ileri derecede azalmasına yol açan bir koroner arter tıkanması veya spazmı sonucunda yahut da miyokard oksijen ihtiyacının artmasına karşılık kan akımının arttırılamamasının sonucu olarak gelişmektedir; özetle AMİ, akut iskemik bir olaydır.

% 92 oranında aterosklerozun rol oynadığı AMİ'de % 8 oranında da diğer non-aterosklerotik nedenler sorumlu tutulmuş ve bu nedenler aşağıda sunulmuştur (1):

1. Nonaterosklerotik KAH

- Arteritisler
 - Sifilitik
 - Granulomatoz (Takayasu hastalığı)
 - Poliarteritis nodoza
 - Kawasaki sendromu
 - Lupus eritematosus disseminatus
 - Romatoid artrit
 - Ankilozan spondilit
- Koroner arter travması
 - Laserasyon
 - Tromboz
 - İatrojenik
- Koroner duvar kalınlaşması ve intimal proliferasyon ile beraber olan metabolik hastalıklar
 - Hurler hastalığı
 - Homosistinüri
 - Fabry hastalığı
 - Amiloidozis
 - Juvenil intimal skleroz
 - İntimal hiperplazi
 - Psödoksantoma elastikum
 - Radyasyona bağlı koroner arter fibrozu
- Koroner arter lümenini daraltan mekanizmalar
 - Koroner arter spazmı (Prinzmetal anginası)
 - Aort diseksiyonu
 - Koroner arter diseksiyonu
 - Nitrogliserin kesilmesinden sonra oluşan koroner arter spazmı
- Koroner arter embolisi
 - İnfektif endokardit
 - Mitral valv prolapsusu
 - Mural trombus (sol atrial + sol ventriküler)
 - Protez valv embolisi
 - Kardiyak miksom
 - Paradoksal emboli
 - Koroner angiografi ve açık kalp cerrahisine bağlı emboli
- Konjenital koroner arter anomalileri
 - Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkması
 - Sol koroner arterin sağ sinus valsalva'dan çıkması
 - Koroner arteriovenöz fistül ve koroner arterin atriuma veya ventriküle açılması
 - Koroner arter anevrizması

2. Nonkoroner nedenler

- Miyokardın oksijen isteği ile ona oksijen sunumu arasındaki dengesizlik
 - Aort darlığı (AD)
 - Aort yetersizliği (AY)
 - CO zehirlenmesi
 - Tirotoksikoz
- Hematolojik bozukluklar
 - Polisitemia vera
 - Trombositoz
 - Dissemine intravasküler koagülasyon
 - Hiperkoagülabilite
 - Trombotik trombositopenik purpura
- Diğerleri
 - Miyokardial kontüzyon
 - Normal koroner arterli AMİ

Patogenez

AMİ, esas itibariyle, önemli derecede KAH bulunan kimselerde ve şu mekanizmalarla olmaktadır:

1. Miyokard oksijen ihtiyacının artması:
 - Kalp hızının artması
 - Kan basıncının yükselmesi
 - Kalp kontraktilitesinin artması
 - Miyokard duvar gerginliğinin artması
2. Miyokarda gelen kanın azalması:
 - Koroner arter trombozu
 - Koroner arter spazmı
 - Koroner aterom plağı içinde hemoraji
 - Sistemik kan basıncının düşmesi

Fizyopatoloji

Normalde miyokardın oksijen ihtiyacının artması halinde koroner vazodilatasyon olur ve koroner kan akımı normalin 4-5 misline kadar arttırılarak bu ihtiyaç karşılanır. Koroner vazodilatasyon yapan en etkin uyarı hipoksidir ve lokal olarak adenozin artışına neden olarak koroner vazodilatasyon oluşturur.

Koroner kan akımını etkileyen en önemli fizyolojik faktörlerden biri de aort içi diyastolik basınçtır. Bilindiği gibi, koroner kan akımının büyük bir fraksiyonu diyastolik dönemde ve aort içindeki basınç ile olmaktadır ki koronerlerin perfüzyonunu sağlayan bu basınç düşerse koroner kan akımının azalması doğaldır. Kan basıncının düşmesine neden olan bazı aritmilerde göğüs ağrısı olabilmektedir.

Ventrikül kontraksiyonu sırasında, ventrikül duvarı içindeki basınç ventrikül boşluğu içinde oluşan basınçtan daha yüksektir. İntramiyokardiyal basınç artışı koroner kan akımını bir ölçüde etkiler ki, gerçekten de miyokardın dissinerjik ve asinerjik alanlarında koroner kan akımının farklı olduğu gösterilmiştir.

Kalp kasının kan ihtiyacının sağlanması, koroner arter sisteminin bütünlüğüne ve kusursuz olmasına bağlıdır. Miyokard kendisine gelen bütün oksijeni maksimal şekilde ekstraksiyona tabi tutar, metabolizması için kullanır. Miyokard oksijen ihtiyacının artması

halinde arter kanından daha fazla oksijen alınması yerine başka mekanizmaların işin içine girmesi mecburiyeti vardır. Zira miyokard zaten maksimal oksijen ekstrakte etme şartları altında çalışmaktadır. Anormal şekilde miyokardın oksijen ihtiyacının artması durumlarda, bu artışların ancak primer olarak koroner kan akımının arttırılması ile olması gerekirken, koroner arterlerin ateromatöz plak oluşumları ile daralmaları halinde koroner kan akımının yeterli ölçüde arttırılması en azından mekanik nedenlerle imkansızdır. Koroner kan akımının arttırılmaması halinde ise aterosklerotik koronerlerin beslediği miyokard bölgesinde akut iskemik bir olay olan AMİ gelişir.

Fizik muayene

Küçük AMİ olgularında herhangi bir anormal bulgu tespit edilmeyebilirse de adale hasarının sol ventrikülün % 40'ının üstünde olduğu vakalarda sol kalp yetmezliği, akciğer ödemi, ağır şok belirtileri ortaya çıkar ve fizik muayene bulguları bu iki uç arasında değişir.

EKG

AMİ'nün tanınmasında bugün bile en yararlı yegâne testtir. Miyokard infarktüsünde ST segmenti ve T dalgası akut dönemde yükselir. Hastalığın gelişme döneminde ST izoelektrik çizgiye yaklaşırken T negatifleşir. Patolojik Q dalgası hastalığın başlangıcında veya geç olarak oluşur ve genellikle hayat boyu kalır.

Ekokardiyografi

Ventrikül duvar segment bozuklukları, ventrikül genişlemeleri, anevrizmalar, kalp boşluklarında oluşan trombüsler, perikard efüzyonları ekokardiyografi ile tespit edilebilir.

Koroner angiografi

Klinik olarak ventrikül disfonksiyon belirtisi olmadığı halde sineangiografi tekniği ile yapılan sol ventrikülogramlarda beklenenden çok yüksek oranlarda ventrikül kontraksiyon bozuklukları tespit edilmiştir. AMİ'de koroner angiografi genellikle; hastalık tablosunu yaratan patolojinin tanımlanması ve tedavi programının düzenlenmesi için kullanılmaktadır.

KALP ENZİMLERİ

Miyokard hücreleri dönüşü olmayan bir zedelenmeye maruz kalırsa hücre zarı bütünlüğü bozulur ve taşıdıkları enzimler dolaşıma karışır. Bu hastaların plazmalarında kreatin kinaz (CK), serum glutamik oksaloasetik transferaz (SGOT), serum laktat dehidrogenaz (LDH), α -hidroksibütirat dehidrogenaz (HBDH), miyogloblin gibi birçok enzimin yükselmesi ve bunların kimyasal yöntemlerle tespitiyle hem hücre nekrozu hem de bu nekrozun genişliği hakkında fikir edinilebilir.

Serum CK aktivitesi AMİ'nün başlangıcını takiben 6-8 saat içinde normal sınırı aşar, 24 saatte zirveye ulaşarak 3-4 gün içinde normale döner. Pulmoner emboli, İM enjeksiyon, konvülziyon, ağır egzersiz, iskelet kası travması, diabetes mellitus, alkol intoksikasyonu gibi durumlarda yükselerek yalancı pozitif sonuçlar verebilen serum CK enziminin MM, BB ve MB gibi 3 izoenzimi tanımlanmıştır. MM, iskelet kası ve kalpte; BB, böbrek ve beyinde; MB kalpte ve daha az olarak da ince barsak, dil, diyafragma, uterus ve prostatta bulunur (1). CKMB'nin kalp dışındaki diğer dokularda düşük miktarlarda bulunmasından dolayı, yükselmesi pratik olarak AMİ'nü düşündürür. Ayrıca, AAP'de de değişik oranlarda yükselbileceği gösterilmiştir (6, 23-25).

Radyoimmunoassay (RIA) teknikleri ile serum miyogloblin seviyesindeki değişikliklerin tespit edilmesi miyokard infarktüsünün daha da erken tanınmasını sağlar. Tahmin edilebileceği gibi, kalp ve iskelet kasının miyogloblinlerini birbirinden ayırdedebilecek bir metod mevcut değildir. Ancak, miyosin'in hafif zincirinin RIA ile tayin edilmesi miyokard infarktüsünün oldukça erken ve sensitif olarak tespit edilmesine imkan vermektedir (26).

Serum SGOT seviyesi, göğüs ağrısının başlamasını takiben 8-12 saat içinde normal sınırı aşar, 18-36 saatte pik yapar ve 3-4 günde normale iner. Çok yüksek SGOT seviyeleri prognozun ağır olduğunu gösterir. Karaciğer hücre hasarı, konjestif kalp yetmezliği, şok, ağır egzersiz, adale hasarları, hemoliz ve akciğer infarktüslerinde miyokard nekrozu olmaksızın yükselerek yalancı pozitif sonuçlar verebilir.

Serum LDH seviyeleri, AMİ'nün başlamasından 24-48 saat sonra yükselmeye başlar, 3-6 günde zirveye ulaşır ve 8-14 günde normale döner. Elektroforetik olarak beş izoenzimi tespit edilmiş olup LDH₁ miyokard için spesifiktir.

HBDH seviyesi, 12 saat içinde yükselmeye başlar, 22-48 saatte maksimal seviyeye ulaşır ve 14-21 gün yüksek kalabilir.

Özetle AMİ sonrası ilk saatlerde serum CPK, ilk günlerde SGOT, ilk hafta LDH, ikinci ve üçüncü hafta HBDH yüksek bulunabilir.

KORONER ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIKLARINDA AYIRICI TANI

KASKH'nın klinik özelliklerine benzeyen veya onu hatırlatan pek çok ciddi klinik durum vardır ki hekim EKG'yi ve hastanın göğüs ağrısını yanlış yorumlayarak hatalı tanı koyabilir (7). Bu nedenle göğüs ağrısı yapan diğer nedenleri ana başlıklar halinde sıralamayı gerekli gördük:

1. Emosyonel nedenler
 - Anksiyete durumu
 - Depresyon
 - Kardiyak psikoz
 - Self-gain (Kazanç için temaruz)
2. Non-koroner kardiyovasküler nedenler
 - Prematüre vurular
 - Akut perikardit
 - Post-miyokardial infarktüs sendromu
 - Kardiyomiyopatiler
 - Kapak hastalıkları
 - Aort darlığı
 - Aort yetmezliği
 - Sağ ventrikül hipertansiyonu
 - Dissekan aort anevrizması
 - Prekordial venlerin tromboflebiti (Mondor sendromu)
 - Vazoregülatör asteni
 - Paroksizmal hepatik göllenme
3. Gastrointestinal nedenler
 - Reflü özofajit ve hiatal herni
 - Diffüz özofajial spazm
 - Özofagus yırtılması
 - Kolesistit ve kolelityazis
 - Peptik ulcus
 - Akut pankreatit
 - Kafe koroneri
 - Kolonun splenik fleksurasının gerilmesi
4. Pulmoner nedenler
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Pulmoner emboli
 - Mediastinal amfizem
 - Spontan pnömotoraks
5. İskelet ve nöromusküler nedenler
 - Torasik outlet sendromu
 - Skalenus antikus sendromu
 - Rudimenter kosta sendromu
 - Kostoklaviküler sendrom
 - Hiperabdüksiyon sendromu
 - Tietze sendromu
 - Herpes zoster
 - Göğüs duvarı ağrısı
6. Normal koroner arterli hastalarda göğüs ağrısı

C-REAKTİF PROTEİN

İltihap, hücrel zedelenme ve hatta gebelik gibi aşağıda belirtilen uyaranlar insanda *akut faz proteinleri* denilen, heterojen grup proteinlerin yapımını stimüle etmektedirler (27).

Akut faz cevabına neden olan uyaranlar:

1. Kimyasal ve fiziksel travma
2. Kimyasal, toksik veya allerjik inflamasyon
3. Bakteriyel, viral, fungal veya paraziter infeksiyonlar
4. İskemik nekroz
5. Malign neoplazmlar

Akut faz proteinleri içinde ilk kez ve en çok çalışılan ve de sonucunda moleküler yapısı, işlevleri açıklığa kavuşturulan CRP, sağlıklı insanların serumlarında da az miktarda bulunur. Esas rolü zedelenmiş dokulardan salınan ve toksik potansiyeli olan maddeleri tanımak, onları zararsız hale getirmek olan CRP, duyarlı yöntemlerle tayin edildiğinde çeşitli hastalıkların takibinde ve tedaviye cevabın gözlenmesinde yardımcıdır.

CRP, ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis (27) tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar pnömokoksik pnömonili hastaların serumunun, tüm pnömokoklarda bulunan somatik C polisakkaridini presipite ettiğini ve krizden sonra da presipitasyonun kaybolduğunu bulmuşlardır. C polisakkaridinin bir protein olduğu 1941'de gösterilmiş, aynı yıl McLead ve Avery (27) tarafından C-reaktif protein olarak adlandırılmış ve C polisakkarid ile reaksiyona girmek için Ca^{++} iyonuna gerek olduğu belirtilmiştir.

CRP ölçüm metodları: Serumda CRP düzeyinin ölçümü CRP maddesinin presipitasyon yeteneği esasına dayanır. Bugün CRP düzeyinin ölçümünde;

- Kapiller presipitan testi
- Lateks agglütinasyon testi
- Nefelometrik yöntem
- Jel içinde radial diffüzyon yöntemi
- FAT (Floresan antikor tekniği)
- RİA (Radioimmunoassay)
- ELİSA (EnzimLinked-ImmunoSorbentAssay) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

CRP'İN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Yapısı

CRP'nin molekül ağırlığı 110.000 daltondur. İzoelektrik noktası 6.2 olup, herbirinin ağırlığı 21.500 dalton olan 5 adet birbirine benzer, nonkovalan bağlarla bağlı polipeptid alt-ünitelerinden oluşmuştur. Herbir alt-ünite 187 aminoasitten meydana gelmiş olup yapısında karbonhidrat ve lipid saptanamamıştır. Elektron mikroskopunda sferik yapıda ve pentagon şeklinde görülür.

Sentezi

Çok çeşitli çalışmalara rağmen CRP'nin sentezini sağlayan olaylar tam olarak aydınlatılamamıştır. Akut inflamasyon veya doku zedelenmesini takiben, halen bilinmeyen bir mediatör hepatositlerden CRP sentez ve salgılanmasını arttırmaktadır. Deneysel olarak CRP ve diğer akut faz proteinlerinin makrofajlardan salınan bir faktör tarafından indüklendiği gösterilmiştir. Bu faktör birçok araştırmacı tarafından birbirlerinden bağımsız bulunmuş ve bu faktörlere interleükin I, lenfositleri aktive eden faktör, lökosit endojen mediatör, endojen pirojen maddeler denilmiştir.

Prostaglandinlerin de CRP ve akut faz proteinlerinin sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu etkinin direkt hepatositler üzerine mi, yoksa makrofajlardan salınan mediatörlerin aktivasyonuna mı bağlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Diğer akut faz proteinleri gibi CRP karaciğer hepatositlerinde, az miktarda da karaciğer dışı hücrelerde sentezlenmektedir. CRP'yi tam olarak salgıladıkları anlaşılmasına rağmen lenfosit ve fagositik hücrelerin yüzeylerinde CRP varlığı gösterilmiştir.

CRP'nin insan organizmasında zedelenmiş dokulardan salınan ve toksik potansiyeli olan maddeleri tanımak, onları bağlayarak detoksifiye etmek ve/veya klirenslerini arttırmak, hasarlı dokunun reizolasyonu ve onarımında rol oynamak gibi yararlı biyolojik fonksiyonları vardır.

CRP'İN KLİNİK UYGULAMADAKİ YERİ

CRP düzeyinin duyarlı yöntemlerle tayin edilmeye başlanmasından sonra klinikteki yararı daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. CRP'nin tanı ve klinik izlemede yararlı olduğu durumlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Organik hastalıkların taranması (> CRP)
 - Doku incinmesi
 - Neoplastik hastalıklar
 - İnfeksiyon ve iltihabi hastalıkların tanınması için genel tarama
2. İnflamatuvar hastalıkların saptanması ve değerlendirilmesi (> CRP)
 - Romatoid artrit
 - Seronegatif artrit
 - Akut eklem romatizması
 - Vaskülitik sendromlar
 - İnflamatuvar barsak hastalıkları
 - Ailesel Akdeniz ateşi
3. İnfeksiyonların saptanması ve tedavi izleminde (> CRP)
 - Yenidoğan infeksiyonları
 - Postoperatif infeksiyonlar
 - Lösemilerde araya giren infeksiyonlar
 - SLE'de bakteriyel infeksiyonların saptanması
4. Doku incinmesi, neoplazilerin saptanması ve değerlendirilmesi (> CRP)
 - Miyokard infarktüsü
 - Emboli
 - Doku nakli reddi
 - Tümörler
5. Ayırıcı tanı yardımımda
 - SLE-Romatoid artrit ve diğer artritler (<SLE)
 - Crohn hastalığı-Ülseratif kolit (>Crohn)
 - Piyelonefrit-Sistit (> piyelonefrit)
 - Bakteriyel-Viral infeksiyon (>Bakteriyel)
 - Akut Bronşit-Astım (<Astım)

MATERYAL - YÖNTEM

Bu çalışma Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde özellikleri aşağıda belirtilen üç hasta grubunda yapıldı. 20 dakikadan fazla süren göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye başvuran ve Koroner Bakım Ünitesi'ne yatırılan veya hastanede yatarken göğüs ağrısı olup bu ağrılarının 20 dakikadan fazla devam ettiği, EKG değişikliklerinin olduğu Chahine sınıflandırmasına göre (17) AAP tanısı alan 26 olgu 1. grup, AMİ tanısıyla Koroner Bakım Ünitesi'ne alınan 48 olgu 2. grubu oluştururken kontrol grubunu meydana getiren 3. grupta ASKH tanısıyla koroner angiografi yapılmak üzere yatırılan, yattıkları süre içinde göğüs ağrısı ve EKG değişikliği olmayan 55 olgu vardı. CKMB ve CRP yükselmelerine neden olabilecek kalp-dışı hastalıkları olan olgular çalışmaya alınmadı.

1. grubu oluşturan 26 hastanın 3'ü kadın, 23'ü erkek olup en genci 41, en yaşlısı 65 yaşındaydı ve grubun yaş ortalaması 55.19 ± 6.93 idi (Tablo 1).

Tablo 1. AAP olgularının yaş ve cins dağılımı.

Yaş	Kadın	Erkek	Toplam
< 40	-	-	-
41-50	-	7	7
51-60	2	9	11
> 61	1	7	8
Toplam	3	23	26

Göğüs ağrıları sublingual isosorbid dinitratla geçmeyen ve 20 dakikadan fazla süren bu hastalar Koroner Bakım Ünitesi'nde EKG takibindeyken serum CKMB ve CRP tayini için eşzamanlı kan örnekleri alındı.

AMİ tanısıyla Koroner Bakım Ünitesi'ne yatırılan ve 2. grubu oluşturan 8'i kadın, 40'ı erkek 48 olgunun yaş ortalaması 55.97 ± 9.40 olup en genci 30, en yaşlısı 78 yaşındaydı (Tablo 2).

Tablo 2. AMİ olgularının yaş ve cins dağılımı.

Yaş	Kadın	Erkek	Toplam
< 40	1	1	2
41-50	1	9	10
51-60	4	19	23
> 61	2	11	13
Toplam	8	40	48

Bu hastalar AMİ tanısıyla Koroner Bakım Ünitesi'ne kabullerinde serum CKMB ve CRP tayinleri için kan örnekleri alındı.

Kontrol grubu olarak çalışılan 55 olgunun bulunduğu 3. grupta en genç hasta 34, en yaşlı hasta 66 yaşındaydı ve bu grubun yaş ortalaması 51.42 ± 7.31 idi (Tablo 3). Bu hastaların hepsinde koroner angiografi öncesi ve sonrası CKMB ve CRP düzeyleri tayin edildi.

Tablo 3. Kontrol grubu olgularının yaş ve cins dağılımı.

Yaş	Kadın	Erkek	Toplam
< 40	-	1	1
41-50	2	22	24
51-60	1	23	24
> 61	-	6	6
Toplam	3	52	55

Özetle; bu çalışmaya yukarıda özellikleri belirtilen 3 grup halinde en genci 30, en yaşlısı 78 yaşında, yaş ortalaması 54.17 ± 7.88 olan 129 olgu katıldı (Tablo 4). Olguların anamnezleri alındı, öz ve soygeçmişleri incelendi, risk faktörleri, EKG, serum CKMB, CRP tayinleri yanında radyolojik, biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri yapıldı.

Tablo 4. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş ve cins dağılımı

Yaş	Kadın	Erkek	Toplam
< 40	1	2	3
41-50	3	38	41
51-60	7	51	58
> 61	3	24	27
Toplam	14	115	129

Hastaların serum CKMB ve CRP düzeylerinin tayini Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

CKMB tayini: *Kinetik ultraviyole* yöntemiyle saptandı ve 25°C'de 16 U/L'ye kadar normal, bu değerin üzeri patolojik kabul edildi.

CRP tayini: *Rapi Tex CRP (Boehring)* ile *lateks agglütinasyon* yöntemiyle tayin edildi. Negatif sonuçlar normal kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler A. Ü. Tıp Fakültesi Bioistatistik Bölümü'nde yapıldı ve Khi-Kare, Student-t, korelasyon analizi testleri uygulandı.



BULGULAR

Bu çalışmada 1. grupta yer alan, göğüs ağrıları 20 dakikadan fazla süren, sublingual isosorbid dinitrat ile ağrıları geçmeyen, Chahine sınıflandırmasına göre (17) AAP tanısı alan 3'ü kadın, 23'ü erkek toplam 26 hastanın EKG, CKMB, CRP ve risk faktörleri Tablo 5'de, bulguların olgulara göre dağılımı Tablo 6'da, risk faktörlerinin olgulara göre dağılımı da Tablo 7'de sunulmuştur. Tablo 6'da görüldüğü gibi, bu gruptaki hastaların hepsinde ağrı esnasında ST-T değişikliği ve CKMB yükselmesi gözlenirken, CRP 25 hastada yüksek, 1 hastada normal bulunmuştur.

Tablo 5'de özetlendiği gibi istirahat EKG'lerinin incelenmesinde 17 hastada kronik Mİ, 1 hastada sağ dal bloğu, 1 hastada sol dal bloğu, 1 hastada normal EKG bulguları saptanmış ve bütün hastaların ağrı esnasında alınan EKG'lerinde ST-T değişiklikleri gözlenmiştir. ST-T değişikliğinin gözlendiği hastaların 6'sında T dalga inversiyonu, 15'inde ST segment çökmesi, 4 hastada ST segment çökmesi ile T inversiyonu ve 1 hastada ST segment çökmesiyle birlikte atrial fibrilasyon saptandı.

Bu grupta bulunan hastaların ağrı esnasında serum CRP seviyeleri bir hasta haricinde bütün olgularda yüksek bulunmuş ve ortalama CRP değeri 27.23 ± 22.16 olarak saptanmıştır.

Ağrı esnasında serum CKMB düzeyleri 26 hastanın hepsinde yükselme göstermiş ve ortalama CKMB değeri 29.76 ± 20.28 olarak gözlenmiştir.

Ağrı esnasında yükselen CRP değerleri yüksek CKMB düzeyleri ile karşılaştırıldığında aralarında korelasyon olmadığı ve istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

AMİ tanısıyla Koroner Bakım Ünite'sinde takip edilen ve bu çalışmada 2. grubu oluşturan 8'i kadın, 40'ı erkek toplam 48 olgunun EKG, CKMB, CRP ve risk faktörleri Tablo 8'de, bulguların olgulara göre dağılımları da Tablo 9'da gösterilmiştir. Tablo 9'da görüldüğü gibi AMİ tanısıyla takip edilen 48 hastanın 46'sında CKMB yüksek, 2'sinde normal bulunmuş ve CRP bütün hastalarda yüksek olarak saptanmıştır.

Tablo 5. Anstabil angina pektorisli 1. grup olgularda bulgular.

A d i	Y a ş	C i n s	CK-MB U/L	CRP mg/L	İstirahat EKG	Ağrı sırasında EKG	Risk faktörleri
KA	50	E	41	30	Normal	D _{1.aVL} .V _{4.6} T(-)	-
AA	47	E	17	42	Kr True Pos Ml	V _{2.4} ST↓	AÖ, HT, S, HTr
Al	52	E	48	30	Kr İnf + True Pos Ml	V _{3.6} ST↓	S
ZG	50	E	51	48	Kr İnf + Ant Ml	V _{1.6} T(-)	S, AÖ
MV	54	E	37	6	Kr İnf + Ant Ml	V _{1.6} ST↓	HKo
GE	52	K	30	144	Normal	V _{2.5} ST↓	AÖ, DM, HT, HKo, HTr
KA	45	E	18	6	Kr Antsep Ml	V _{3.6} ST↓	-
ZÇ	61	E	21	12	Normal	V _{4.6} ST↓ ve V _{4.6} T(-)	S, HKo, HTr
CB	61	E	19	24	Kr İnf + Ant Ml	V _{1.4} T(-)	-
AV	57	E	25	12	Sağ dal bloğu	V _{4.6} ST↓	HT, S
CE	65	K	30	24	Kr Antsep Ml	V _{3.6} ST↓	HT
AV	65	E	26	6	Kr İnf Ml	V _{3.6} ST↓	-
RS	49	E	28	6	Kr İnf Ml	V _{2.6} ST↓	S, AÖ, HKo, HTr
BA	51	E	24	6	Kr İnf Ml	D _{2.3} aVF ST↓	S, HKo, HTr
AB	60	E	24	6	Kr Apikal Ml	V _{2.6} ST↓	-
SK	48	E	18	-	Kr Antsep Ml	V _{2.6} ST↓	HT
HK	63	E	13	48	Normal	V _{3.6} ST↓	HT
MA	57	K	23	96	Normal	V _{1.6} ST↓	AÖ, HT
HH	41	E	13	48	Normal	V _{3.6} T(-)	-
MD	59	E	32	48	Kr İnf + Antsep Ml	V _{1.3} ST↓ ve V _{4.6} T(-)	AÖ, S
MLE	60	E	31	12	Kr Antsep Ml	V _{3.6} ST↓ ve T(-)	HT, DM
HK	64	E	31	12	Sol dal bloğu	V _{3.6} T(-)	HTr
NB	64	E	18	12	Kr Antsep Ml	D _{1.aVL} V _{4.6} ST↓	AÖ, DM
GV	61	E	117	12	Kr İnf Ml	V _{1.3} ST↓ ve V _{4.6} T(-)	S, DM, HT
YÇ	51	E	20	12	Normal	V _{2.6} ST↓ ve A. Fibr.	-
AB	48	E	21	6	Kr Antsep Ml	V _{1.6} ST↓ ve V _{4.6} T(-)	-
ORT ± SD	55.19 ± 6.93		29.76 ± 20.28	27.23 ± 22.16			

AÖ: Aile Öyküsü, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, S: Sigara,

HTr: Hipertrigliseridemi, HKo: Hiperkolesterolemi

Tablo 6. Anstabil angina pektorisli 1. grup olgularda bulguların dağılımı.

	ST-T değişiklikleri		CKMB		CRP	
	+	-	↑	N	↑	N
Kadın	3	-	3	-	3	-
Erkek	23	-	23	-	22	1
Toplam	26	-	26	-	25	1

Tablo 7. Anstabil angina pektorisli 1. grup olgularda risk faktörlerinin dağılımı.

Risk Faktörleri	Kadın	Erkek	Toplam
Hipertansiyon	3	6	9
Diabetes mellitus	1	3	4
Aile öyküsü	2	5	7
Sigara	1	9	10
Hiperkolesterolemi	1	4	5
Hipertrigliseridemi	1	5	6

2. gruptaki hastaların EKG bulguları Tablo 10'da, risk faktörleri dağılımı da Tablo 11'de özetlenmiştir.

Bu gruptaki 48 hastanın 2'sinde CKMB seviyesi normal bulunurken 46 olguda yüksek saptanmış ve ortalama serum CKMB seviyesi 67.19 ± 46.08 olarak gözlenmiştir.

Serum CRP düzeylerinin çalışmadaki 48 AMİ olgusunun hepsinde yükseldiği görülmüş ve ortalama serum CRP düzeyi 46.19 ± 38.68 olarak saptanmıştır.

Bu grupta yüksek bulunan CRP düzeyleri, yine yükselmiş CKMB seviyeleri ile mukayese edildiğinde aralarında bir korelasyon bulunmadığı ve istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

1. ve 2. gruptaki yüksek CRP düzeyleri arasında istatistiksel bir korelasyon olmazken ($p>0.05$), 2. grup yüksek CKMB değeri ile 1. grup yüksek CKMB seviyesi arasında istatistiksel olarak farklılık mevcuttur ve 2. grup CKMB değerindeki artış 1. grup CKMB artışına göre anlamlıdır ($p<0.01$) (Tablo 12).

Tablo 8. Akut miyokard infarktüsü 2. grup olgularda bulgular.

Sıra no	Hasta adı	Yaş	Cins	CKMB (U/L)	CRP (mg/L)	EKG	Risk faktörleri
1	ÖS	47	E	68	96	A Yüksek Lat Ml	HT, AÖ, S
2	TK	53	E	68	96	A Inf Ml	-
3	ND	57	E	43	12	A Inf + Sağ V Ml	DM, HKo, HTr
4	GK	30	K	40	12	A Inf Ml	S, HKo
5	SO	78	E	81	192	A Inf Ml	HKo, HTr
6	AK	40	E	34	16	A Ant.lat Ml	-
7	YS	52	E	82	12	A Yüksek Lat Ml	HT, S, AÖ
8	GK	60	E	97	6	A Inf Ml + Lat İskemi	S, AÖ
9	SG	69	E	33	24	A True Pos Ml	HTr
10	ŞK	62	E	17	192	A Inf Ml	S
11	NÖ	70	K	60	96	A Inf Ml + Lat İskemi	HT, DM, AÖ
12	RB	54	E	19	192	A True Pos Ml	HKo
13	SK	68	E	256	24	A Antsep Ml	AÖ
14	EY	60	K	27	48	A Antsep Ml	AÖ, DM
15	SA	58	E	47	24	A Antsep Ml	HT
16	BK	50	E	29	96	A Inf + Antsep Ml	-
17	NK	70	E	N	96	A Inf Ml	-
18	AT	60	E	21	6	A Inf Ml	-
19	VS	50	E	66	96	A Inf Ml	S
20	MV	63	E	35	48	A Inf Ml	-
21	AB	42	E	210	48	A Inf Ml	S, AÖ
22	MD	70	E	192	24	A Inf + Antsep Ml	-
23	İH	63	K	178	6	A Inf + True Pos Ml	-
24	AS	52	E	68	12	A Inf Ml	DM
25	NÇ	57	E	86	48	A Inf + Ant Ml	-
26	AV	62	E	19	96	A Inf Ml	HT
27	SM	51	E	N	12	A Inf Ml	HT, S, HTr
28	AG	52	K	97	48	A Ant Ml	HT
29	DY	48	K	26	12	A Antsep Ml	-
30	HK	48	E	24	6	A Antsep + Ant.lat Ml	S
31	MG	54	E	32	6	A Inf + True Pos Ml	-
32	IC	41	E	49	24	A Ant Ml	S
33	SK	51	E	27	96	A True Pos Ml	HT
34	YO	45	E	21	6	A Inf Ml	-
35	NA	58	K	25	6	A Antsep Ml	HT
36	TB	50	E	163	24	A Antsep Ml	S, AÖ
37	TK	43	E	24	62	A Inf + Antsep Ml	-
38	IP	56	E	35	6	A Inf + Antsep Ml	DM, AÖ
39	MK	58	E	55	24	A Antsep Ml	HT
40	İA	55	E	124	12	A Antsep Ml	S, AÖ
41	AS	55	K	25	48	A Ant Ml	-
42	EO	58	E	93	24	A Antsep Ml	HT, S
43	ME	60	E	24	52	A Ant Ml	S
44	İB	58	E	62	48	A Inf Ml	S, AÖ
45	RK	52	E	101	48	A Antsep Ml	-
46	GT	55	E	72	24	A Antsep Ml	HT, HTr
47	NP	66	E	56	48	A Ant Ml	-
48	İH	71	E	103	13	A Ant Ml	DM
ORT ± SD		55.9 ± 9.4		67.2±46.1	46.2±38.7		

Tablo 9. Akut miyokard infarktüsülü 2. grup olgularda bulguların dağılımı.

	Olgu sayısı	CKMB		CRP	
		↑	N	↑	N
Kadın	8	8	-	8	-
Erkek	40	38	2	40	-
Toplam	48	46	2	48	-

Tablo 10. Akut miyokard infarktüsülü 2. grup olgularda EKG bulguları.

AMİ	Kadın	Erkek	Toplam
Akut inferior MI	2	14	16
Akut anteroseptal MI	3	9	12
Akut anterior MI	2	4	6
Akut true posterior MI	-	3	3
Akut inferior + anteroseptal MI	-	4	4
Akut inferior + true posterior MI	1	1	2
Diğer lokalizasyonlar	-	5	5

Tablo 11. Akut miyokard infarktüsülü 2. grup olgularda risk faktörlerinin dağılımı.

Risk Faktörleri	Kadın	Erkek	Toplam
Hipertansiyon	3	9	12
Diabetes mellitus	2	4	6
Aile öyküsü	2	8	10
Sigara	1	14	15
Hiperkolesterolemi	1	3	4
Hipertrigliseridemi	1	5	6

Tablo 12. 1. ve 2. grup olguların CKMB-CRP değerlerinin karşılaştırılması.

	1. grup	2. grup	p
CKMB	29.76 ± 20.28	67.19 ± 46.08	p < 0.01
CRP	27.23 ± 22.16	46.19 ± 38.68	p > 0.05
	p > 0.05	p > 0.05	

1. ve 2. grubu oluşturan toplam 74 olgudan 72'sinde CKMB seviyeleri yüksek, 2'sinde normal bulunup ortalama serum CKMB seviyesi 53.86 ± 39.78 saptanırken, serum CRP düzeylerinin 1 olgu haricinde bütün hastalarda yükseldiği gözlenmiş ve ortalama serum CRP düzeyinin 39.43 ± 24.23 olduğu görülmüştür. Yüksek CRP seviyesi ile yükselmiş CKMB düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktur ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. 1. ve 2. grup olguların karşılaştırılması.

	Olgu sayısı	CKMB		CRP	
		↑	N	↑	N
1. grup	26	26	-	25	1
2. grup	48	46	2	48	-
Toplam	74	72	2	73	1
Ortalama \pm SD		53.86 ± 39.78		39.43 ± 24.23	
$p > 0.05$					

Bu çalışmada kontrol grubu olarak isimlendirilen 3. grubu oluşturan ASKH tanısıyla koroner angiografi yapılmak üzere yatırılan, yattıkları süre içinde göğüs ağrısı, EKG değişikliği olmayan 55 olgunun koroner angiografi öncesi ve sonrası CKMB, CRP seviyeleri normal olarak bulunmuştur. Bu grubun EKG ve risk faktörleri verileri Tablo 14'de verilmiş, olgulara göre dağılım yönünden ise EKG bulguları Tablo 15'de, risk faktörlerinin dağılımını Tablo 16'da özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan bütün hastaların risk faktörleri gruplar halinde birbirleriyle karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 14. Kontrol grubu olgularında bulgular.

Sıra no.	Hasta adı	Yaş	Cins	EKG	Risk faktörleri
1	EC	42	E	İnf iskemi	HT, HKo, HTr
2	KP	54	E	Kr İnf + Ant.lat MI	DM, HTr
3	MY	41	E	Kr Antsep MI	AÖ
4	SG	52	E	Kr İnf MI + Ant.lat İskemi	AÖ, S
5	VK	66	E	Normal	-
6	FB	34	E	Kr Antsep MI	S
7	NG	55	E	Kr İnf MI	AÖ
8	GK	47	K	Kr Antsep MI	AÖ, S
9	İY	57	E	İnf İskemi + 1°AV blok	S, HTr
10	DA	57	K	Kr Antsep MI	HTr
11	NS	44	E	Kr Antsep MI	HT, AÖ, S

Tablo 14. Kontrol grubu olgularında bulgular (devam).

Şıra no.	Hasta adı	Yaş	Cins	EKG	Risk faktörleri
12	AY	59	E	Kr İnf Ml + Ant.lat İskemi	S
13	CD	45	E	Kr İnf + Ant.lat Ml	AÖ, HT
14	MA	53	E	Sağ dal bloğu	S
15	SD	46	E	Kr Antsep Ml	S, HTr
16	HT	50	K	Normal	-
17	OD	41	E	Kr Antsep Ml	AÖ, HT
18	HÖ	62	E	Kr İnf Ml	S
19	HOA	65	E	Kr İnf Ml	HT, S
20	KT	52	E	Kr İnf + Ant Ml	S
21	YI	60	E	Normal	-
22	AY	65	E	Kr İnf Ml + Ant.lat isk	-
23	MB	56	E	Kr İnf + Antsep Ml	HKo
24	NY	58	E	Ant.lat iskemi	S
25	MG	54	E	Normal	AÖ, HT
26	RD	40	E	Normal	HT, HTr
27	NS	64	E	Ant iskemi	S, AÖ
28	ET	42	E	Normal	S, HKo, HTr
29	MEK	42	E	Kr Antsep Ml + Ant.lat isk	HT, AÖ
30	EY	52	E	Normal	-
31	MY	56	E	Kr İnf Ml	-
32	MK	58	E	İnf + Ant.lat isk	AÖ
33	RB	50	E	Kr Antsep Ml + Ant.lat isk	AÖ, S
34	RT	50	E	Normal	-
35	YK	58	E	Kr İnf + Antsep Ml	HT, DM, HTr
36	MY	48	E	Kr İnf Ml	S, AÖ
37	KD	62	E	Normal	DM, HKo, HTr
38	EY	50	E	Kr İnf Ml	-
39	YA	48	E	Kr İnf Ml	AÖ
40	İE	47	E	Normal	AÖ, HTr
41	HI	45	E	Kr Antsep Ml	AÖ, S
42	KB	52	E	İnf iskemi	HT, AÖ, S, HKo
43	AOD	50	E	Kr İnf + Antsep Ml	AÖ, S
44	TT	59	E	Kr İnf Ml	S, AÖ, HT, HKo, HTr
45	SÖ	45	E	Kr Ant Ml	AÖ
46	AŞ	52	E	Kr True Pos Ml	S, AÖ
47	MA	52	E	Kr Antsep Ml	HKo
48	SE	51	E	Kr Antsep Ml	-
49	AO	51	E	Kr İnf Ml	DM, HT, S
50	ST	42	E	Kr Antsep Ml	DM
51	SK	52	E	Kr İnf Ml	-
52	MAT	60	E	Kr İnf Ml + Ant.lat isk	-
53	ÖS	45	E	Kr İnf Ml	DM, HT
54	YÇ	50	E	Atr. fibrilasyon	S, HT
55	İÇ	41	E	Kr Ant Ml	S
ORT ± SD		51.4 ± 7.3			

Tablo 15. Kontrol grubu olgularında EKG bulguları.

AMI	Kadın	Erkek	Toplam
Kronik inferior MI	-	16	16
Kronik anteroseptal MI	2	11	13
Kronik anterior MI	-	2	2
Kronik inferior + anteroseptal MI	-	3	3
Kronik inferior + anterolateral MI	-	2	2
İskemi	-	6	6
Diğer EKG bulguları	-	4	4
Normal	1	8	9

Tablo 16. Kontrol grubu olgularında risk faktörlerinin dağılımı.

Risk Faktörleri	Kadın	Erkek	Toplam
Hipertansiyon	-	14	14
Diabetes mellitus	1	20	21
Aile öyküsü	1	23	24
Sigara	-	6	6
Hiperkolesterolemi	-	9	9
Hipertrigliseridemi	1	11	12

Tablo 17. Tüm grupların risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Risk faktörü	1. grup	2. grup	Kontrol	1+2 grup	Kontrol
Hipertansiyon (+)	9	12	14	21	14
Hipertansiyon (-)	17	36	41	53	41
D. mellitus (+)	4	6	6	10	6
D. mellitus (-)	22	42	49	64	49
Aile öyküsü (+)	7	10	21	17	21
Aile öyküsü (-)	19	38	34	57	34
Sigara (+)	10	15	24	25	24
Sigara (-)	16	33	31	49	31
Hiperkolesterolemi (+)	5	4	9	9	9
Hiperkolesterolemi (-)	21	44	46	65	46
Hipertrigliseridemi (+)	6	6	12	12	12
Hipertrigliseridemi (-)	20	42	43	62	43

TARTIŞMA

Koroner kalp hastalıklarında, özellikle AMİ ve AAP'de, hastaların prognozlarını tayin etmede çok önemli olan miyokardial nekrozu objektif olarak saptayan tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Transmural AMİ'nü EKG ve kardiyak enzimlerin tayini ile tanımak kolaydır. Ancak, göğüs ağrısı uzun süren, AMİ bulgusu (EKĜ'de Pardee dalgası ve yeni patolojik Q dalgası) olmayan, CK, SGOT, LDH gibi enzimleri de normal olan hastalarda miyokardiyal nekrozun olmadığını düşünmek zordur. Bu durumda, akut miyokardial nekrozun önemli bir habercisi olan CKMB ve CRP'nin serum düzeylerinin ölçülmesi olguların tanı, ayırıcı tanı ve ileri takipleri için bize yararlı bilgiler verir. Serum CKMB, akut miyokardial nekrozun önemli bir belirleyicisi, CRP de klasik akut faz reaktandır ki miyokardiyal nekroz sırasında her iki enzimin serum düzeylerinde yükselme olduğu uzun zamandır bilinmektedir (1, 2, 7, 9).

Daha önce belirtildiği gibi 1. grubu oluşturan AAP tanısı almış 26 hasta ile 2. grubu oluşturan AMİ'li 48 hastanın Koroner Bakım Ünitesi'ne kabullerinde EKG'lerini kaydettik, eşzamanlı serum CKMB ve CRP düzeylerini ölçtük ve birbirleriyle karşılaştırdık. ASKH tanısıyla koroner angiografi yapılmak üzere yatırılan hastaların kontrol grubunu oluşturduğu çalışmamızda, CRP'nin olguların tanı ve takibinde yararlı olup olamayacağını araştırdık.

Serum CKMB seviyeleri AMİ'nün tanısında özel bir öneme sahiptir (1, 6, 7). Göğüs ağrısı 20 dakikadan fazla süren AAP'li hastalarda miyokardiyal küçük nekrozlar gelişmiş ise CKMB serum düzeyi yükselir ki biz bu düşünceden hareket ederek 1. grubu oluşturan 26 AAP'li hastada serum CKMB seviyelerini ölçtük ve bütün olgularda yüksek bulduk. Bu 26 hastanın biri hariç hepsinde miyokardiyal inflamasyon ve nekrozun dinamik bir marker'i olarak kabul edilen CRP düzeyleri de yüksek saptandı.

AMİ de yüksek CKMB-CRP düzeyleri, AAP de yükselen CKMB değerleri ile ilgili hayli çalışma olmasına karşın AAP'li hastalarda miyokardiyal nekroz-CRP ilişkisini ortaya koymak için yapılan çalışma sayısı az olup Bradford ve arkadaşları (9), Kushner ve arkadaşları (28) tarafından yapılanlar literatürde rastlanan ender çalışmalardır. Bradford ve arkadaşları (9) 37 AAP'li hastanın 35'inde CRP-CKMB seviyesinde artış gözlemişler,

Kushner ve arkadaşları da muhtemel tanısı AAP olan 10 hastanın 5'inde CRP seviyesini yüksek bulmuşlardır. Serum CKMB düzeyinin yükselmesi, başka bir neden yoksa miyokardial nekrozu göstermektedir ki çalışmamızda yükselmiş CKMB değerleri yanısıra CRP seviyelerindeki artma literatür bulgularıyla uyumludur. CKMB düzeyleri bütün olgularımızda yüksek bulunmuştur ki bu sonuç Jaffe ve arkadaşlarınca (8) bulunan sonuçtan ve de Erakalın ve arkadaşlarınca (29) AAP'li hastalarda yapılan ancak % 46 oranında yüksek CKMB değerlerinin elde edildiği çalışma bulgusundan daha anlamlıdır.

Çalışmamızda 1. grupta, akut miyokardiyal nekrozu belirlemek için tayin edilen serum CKMB-CRP düzeyleri yüksek saptanmış olup kan düzeyleri paralel artış gösterdiğinden CKMB ve CRP birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı gözlenmiştir.

Walsh ve arkadaşları (30), AAP nedeniyle koroner by-pass yapılan 21 hastada ameliyat sırasında bir veya daha fazla koroner arterde uzanan "kırmızı çizgi" olduğunu işaret etmişler, bu hastaların koroner arter adventisial biopsilerinde yuvarlak ve mast (31-33) hücre infiltrasyonunun arttığını gözlemişler, en şiddetli inflamasyonun sıklıkla tıkaçıcı trombüs bölgesinde bulunması nedeniyle iltihabi cevabın terminal hadiseden önce geldiğini ve hem akut infarktüs hem de AAP ile nedensel olarak ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (31).

Yapılan çalışmalar, klasik akut faz reaktanı ve inflamasyonun dinamik marker'i olarak kabul edilen CRP'nin AAP'de yükselmesinin koroner arteritis ve miyokardiyal inflamasyona bağlı olabileceğini göstermiştir. Bir ülseratif plak yüzeyinden oluşan mikroembolilerin neden olduğu defalarca tekrarlayan miyokardiyal iskemilerin köruklediği miyokardiyal inflamasyon, koroner vazospazm ve trombus gelişimine yardımcı olur (9).

Hayvan modellerinde ateroskleroz patogenezi üzerinde yapılan çalışmalarda koroner arteritis ve miyokardiyal inflamasyonda makrofajların büyük rol oynadığı saptanmış ve AAP'de yükselmiş CRP mevcudiyeti artmış makrofaj aktivitesinin göstergesi olarak yorumlanmıştır (34). Yine değişik zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda kan lökosit sayısı artışının miyokard infarktüsü riskiyle korele olduğu, AAP veya AMİ'li hastalarda monositlerin (makrofajların) aktive olduğu gösterilmiştir (35, 36).

Bu bilgiler miyokardiyal inflamasyonu gösteren CRP ölçümünün AAP'de diagnostik yarar sağlayabileceğini ve bu inflamasyonun tedavisinin KAH'nın progresyonuna engel olabileceğini akla getirmektedir.

AAP'li hastalarda ağrı esnasında enzim tayini yanında EKG değişiklikleri de tanı için önemlidir. Bradford ve arkadaşları (9) 37 AAP'li hastada yaptıkları çalışmada ağrı esnasında % 70 olguda, Abdurrahman ve arkadaşları (1) ise 41 olgudan oluşan çalışmalarında ağrı esnasında % 63.4 oranında ST-T değişiklikleri saptamışlardır. Gazes ve arkadaşları (1) yaptıkları bir çalışmada olguların % 90'ında EKG değişiklikleri gözlerken, 150 olguluk diğer bir çalışmada da olguların tümünde ağrı esnasında ST-T değişikliği saptanmıştır (1). Biz bu gruptaki 26 olgunun hepsinde ağrı esnasında ST-T değişikliği saptadık. ST-T değişikliği gözlenen hastaların 6'sında T dalga inversiyonu, 15'inde ST segment çökmesi, 4 hastada ST segment çökmesiyle T inversiyonu, bir hastada da ST segment çökmesi ile birlikte atrial fibrilasyon gözlemlendi. ST-T değişikliği saptanan 26 hastanın hepsinde CKMB seviyeleri yüksek gözlenirken CRP seviyesi de bir olgu haricinde bütün olgularda yükselmiş olarak bulundu. Olgularımızdaki ST-T değişikliklerini literatür verileriyle karşılaştırdığımızda bulgularımızın onlarla uyumlu olduğunu gözledik.

AMİ'de nekrozun belirlenmesinde özel bir öneme sahip olan CKMB yüksekliği ile miyokard nekrozunun büyüklüğü arasında bir korelasyon mevcuttur. Diğer taraftan yükselmesine neden olabilecek başka bir neden olmadıkça göğüs ağrısı olan ve AMİ tanısı alan hastalarda CRP'nin kanda yükselmesi miyokard nekrozunun hassas bir bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu özelliğinden yararlanılarak AMİ'nin tanı ve takibinde diğer parametreler kadar yararlı ve de onları destekler bir değer olduğunu göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kori Pietila ve arkadaşları (37, 38) AMİ tanısı alan 10 hastada yaptıkları çalışmada CKMB seviyelerini bütün olgularda yüksek olarak saptamışlar, CRP düzeylerini transmural Mİ'lü 7 hastada yüksek, subendokardiyal infarktüsle 3 hastada normal bulmuşlar ve EKG'lerinde yeni patolojik Q dalgası oluşan her türlü transmural Mİ'lü vakada CRP'nin yükselebileceği şeklinde yorum getirmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar, AMİ sonrasında streptokinaz uygulanmış 9 hasta ile streptokinaz uygulanmamış 14 hastada CRP ve CKMB düzeylerini araştırmışlar ve streptokinaz uygulanan grupta CRP düzeylerini trombolizin başarısını değerlendirmede kullanmışlardır. İnfarktlı miyokardın streptokinaz ile hızlı reperfüzyonunun infarktın gelişimini, karaciğerden CRP salınımını uyaramayacak düzeye indirgeyerek doğal akut faz reaksiyonunun oluşmasını önlediğini saptayan bu araştırmacılar, ayrıca subendokardiyal lezyonlarda yeterli koroner kan akımının çoğunlukla hızlı bir şekilde sağlanmasından dolayı CRP'nin normal bulunabileceğini belirtmişlerdir (38).

Kroop ve arkadaşları (2-4) AMİ'lü hastalarda yaptıkları çeşitli araştırmalarda CRP'nin miyokard nekrozunun hassas bir göstergesi olduğunu, Q dalgası olan her türlü AMİ olgularında yükseldiğini, negatifleşmenin miyokard nekrozu ve inflamasyonunun

yatışmasının ifadesi olduğunu, reküran Mİ ve komplikasyonlarda tekrar pozitifleştiğini saptamışlardır. Beer ve arkadaşları da (5) AMİ'li 33 olguda, miyokard iskemisinden şüphe edilerek egzersiz testine tabi tutulan 12 hastada, koroner angiografi yapılan 11 olguda ve kalp-dışı kaynaklı göğüs ağrısı olan 5 olguda CRP-CKMB düzeylerini çalışmışlardır. Kesin AMİ tanısı alan 33 olgunun hepsinde CRP-CKMB seviyelerinde birbiriyle korelasyon gösteren yükselme saptamışlar, CRP pik düzeyinin ortalama 50, CKMB pik düzeyinin ise 15 saat olduğunu gözlemişlerdir.

Yakın zamanlarda Catheline ve arkadaşlarınca (39) yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiş, yukarıda belirtilen saatlerde oluşan pik değerleri karşılaştırılmış, CRP ölçümünün geç gelişen AMİ teşhisinde ve Mİ'nün CKMB normale döndükten sonraki takibinde yararlı olabileceği, artmış CRP düzeyinin hücre ölümü, doku zedelenmesi, inflamasyona karşı bir yanıt ve miyokard nekrozunun da potent CRP stimülatörü olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda 2. grubu oluşturan akut Mİ olgularının hepsinde literatür bulgularıyla uyumluluk gösterecek şekilde CRP yükselmesi gözlenmiş, CKMB'si normal 2 hasta dışındaki bütün olgularda CKMB seviyelerinde artma saptanmış, artmış CKMB-CRP tayıneri için kan örneklerinin hastaların Koroner Bakım'a kabullerinde pik zamanına bakılmaksızın eşzamanlı alınmasına bağlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Beer ve arkadaşlarının (5) AMİ grubunda yaptıkları çalışmada, postmiyokardiyal dönemde kalp yetmezliği gelişen CRP'leri normale dönmeyen 8 olgunun 4'ünde eksitus oluşmuş ve bunların hepsinde CRP düzeylerinin yüksek kaldığı gözlenmiştir. Yaptığımız çalışmada akut akciğer ödeminden eksitus olan 4 olguda CRP-CKMB düzeylerinin literatürle uyumluluk gösterecek şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada egzersiz testi yapılan 12 olgu ile koroner angiografi uygulanan 11 hastada göğüs ağrısı, 3 hastada ST-T değişikliği olmasına rağmen CRP-CKMB değerlerinde yükselme görülmemiş, aynı şekilde koroner angiografi uygulanan 11 hastanın hiçbirinde CRP-CKMB düzeylerinde artış saptanmamıştır.

Çalışmamızın 3. grubunu (kontrol grubu) oluşturan ASKH tanısıyla yatırılıp koroner angiografi yapılan 55 olgunun hiçbirinde angiografi öncesi ve sonrasında CRP-CKMB düzeylerinde yükselme görülmemesi literatür bulgularıyla uyumludur ki, spontan veya uyarılmış anjina olgularında ve koroner angiografi yapılanlarda CRP-CKMB seviyelerinde yükselme olmaması iskemik kalp hastalıklarında CRP'nin tam seri ölçümlerinin miyokardiyal nekrozu göstermede hassas bir test olarak kullanılabilirliği açısından önemlidir.

Pulmoner emboli, pnömotoraks gibi kalp-dışı nedenlere bağlı göğüs ağrısı olan olgularda yapılan çalışmada CKMB yüksekliği olmaksızın CRP yükselmesi gözlenmiştir (5). Artmış CRP düzeyinin doku zedelenmesine karşı spesifik bir yanıt olduğu hatırlanırsa, göğüs ağrısı vakalarında CKMB yükselmesi olmaksızın CRP yükselmesi, bu yükselmenin düzenli olarak izlenmesi non-infarktüs veya non-kardiyak lezyonları kuvvetle destekler ve ağrı etyolojisinin tayinine, angiografi veya infarktüs sonrası eklenen başka hastalıklarla karışabilecek komplikasyonların erken tanınmasına yardımcı olabilir.

SONUÇ

Akut faz reaktanı olan CRP'nin AAP'de miyokardial inflamasyonun, AMİ'de de miyokard nekrozunun hassas bir göstergesi; miyokardial inflamasyon ve nekrozun da potent bir CRP stimülatörü olduğu kesindir. Sensitivitesi yüksek, ancak spesifitesi düşük bir tanı kriteri olan CRP'nin CKMB ile beraber yükselmesi tanıyı destekleyebilir. Ancak, pozitif olması durumunda tek başına bir AAP ya da AMİ'nün tanı kriteri olamaz; negatif olduğu durumlarda ise, CKMB yükselmesi de yoksa, ayırıcı tanıda yardımcı olarak AAP ve AMİ tanısını ekarte ettirebilir.

ÖZET

Bu çalışma Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde özellikleri değişik 3 hasta grubunda yapıldı ve olguların CRP düzeyleri, bu düzeylerin CKMB ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. 1. grubu oluşturan, yaş ortalaması 55.19 ± 6.93 olan 26 anstabil anginalı olgunun hepsinde ağrı esnasında $\overline{ST-T}$ değişikliği, \overline{CKMB} yükselmesi gözlenirken CRP 25 hastada yüksek, 1 hastada normal bulunmuştur. Ortalama CKMB düzeyi 29.76 ± 20.28 , CRP seviyesi ise 27.23 ± 22.16 olan bu grup olguların ağrı esnasında birbirine paralel yükselen CRP ve CKMB değerleri karşılaştırıldığında aralarında korelasyon olmadığı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

AMİ tanısıyla takip edilen ve çalışmada 2. grubu oluşturan, yaş ortalaması 55.97 ± 9.40 olan 48 olgunun hepsinde CRP yüksek olarak saptanmış, CKMB 46 olguda yüksek, 2 olguda normal bulunmuştur. Bu grupta ortalama CRP seviyesinin 46.19 ± 38.68 , ortalama CKMB seviyesinin de 67.19 ± 46.08 olduğu saptanmış ve birbirine paralel olarak yükselen bu değerler arasında istatistiksel bir korelasyon olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu olarak çalışılan, koroner angiografi yapılmak üzere yatırılan 55 stabil anginalı hastanın bulunduğu 3. grubun yaş ortalaması 51.42 ± 7.31 olup bütün olguların koroner angiografi öncesi ve sonrası CRP-CKMB düzeyleri normaldi.

Çalışma sonuçlarımıza göre, akut faz reaktanı olan CRP'nin AAP'de miyokardial inflamasyonun, AMİ'de de miyokard nekrozunun hassas bir göstergesi; miyokardial inflamasyon ve nekrozun da potent bir CRP stimülatörü olduğu kesindir. Sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşük bir tanı kriteri olan CRP'nin CKMB ile beraber yükselmesi tanıyı destekleyebilir. Ancak, tek başına bir AAP ya da Mİ'nün tanı kriteri olamaz (pozitif olduğu hallerde); negatif olduğu durumlarda CKMB yükselmesi de yoksa, AAP ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E: *Heart Disease*, 2nd ed. 1984. W.B. Saunders Company, pp: 1281-3, 1318-20, 1266-7, 1355-62.
2. Kroop IG, Shackman NH: *Level of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction*. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 86: 95-7.
3. Kroop IG, Shackman NH: *The reactive protein determination as an index of myocardial necrosis in coronary artery disease*. Am J Med 1957; 22: 90-8.
4. Kroop IG, Wedeen P, Shackman NH: *The C-reactive protein determination as a diagnostic aid in coronary disease*. Circulation 1955; 12: 735.
5. Beer FC, Hind CRK, Fax KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB: *Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction*. Br Heart J 1982; 47: 239-43.
6. Marmor A: *Creatine kinase isoenzyme MB (CKMB) in acute coronary ischemia*. Am Heart J 1979; 97(5): 574-6.
7. Hurst JW: *The Heart Arteries and Veins*. 6th ed. 1986. Mc Graw-Hill Book Company, pp: 888-9, 907-18.
8. Jaffe AS: *Abnormal technetium-99m pyrophosphate images in unstable angina: Ischemia Versus Infarction*. Am J Cardiol 1979; 44(6): 1035-9.
9. Bradford CB, William SW, Alexander RW: *Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease*. Am J Cardiol 1990; 65: 168-72.
10. Sonel A: *Kardiyoloji*. 3. Baskı. Türk Tarih Kurumu Basımevi 1987, s: 421-6.
11. Digirolama M: *Etiology of coronary atherosclerosis*. In: *The Heart Arteries and Veins*. 4th ed. Mc Graw-Hill Book Comp. 1978; p: 1103.
12. Russel R: *The pathogenesis of atherosclerosis*. In: *Heart Disease*. W.B. Saunders Company Philadelphia, 1986; p: 1135-50.

13. Antanio MG: *Risk factors for coronary artery disease*. In: Braunwald E. Heart Disease, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1986, p: 1153.
14. Lipid Research Clinics Program: *The lipid research clinic coronary primary prevention trial results*. JAMA 1984; 251: p. 351.
15. Fattigo A, Ross R: *Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate II Fatty streak conversion to fibrous plaque*. Atherosclerosis 1984; 4: 341-7.
16. Özcan R: *Kalp Hastalıkları*. 1. Baskı, Bayda Basın Yayın 1983; s. 516-20.
17. Chahine RA: *Unstable Angina. The problem of definition*. Br Heart J 1975; 37: 1246-9.
18. Ambrose LA: *Angiographic demonstration of a Common Link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1988; 61: 244-7.
19. Abdurrahim R: *Electrocardiographic changes during chest pain in unstable angina*. Br Heart J 1977; 39: 1340-6.
20. Oliva PB: *Unstable rest angina with ST segment depression*. Ann Intern Med 1984; 100: 424-40.
21. Platnick GD: *Cardiac catheterization in patients with unstable angina*. JAMA 1980; 244: 574-7.
22. Guthrie RB: *Pathology of stable and unstable angina pectoris*. Circulation 1975; 51: 1059-63.
23. Hong RA: *Elevated CK-MB with normal total creatine kinase in suspected myocardial infarction: associated clinical findings and early prognosis*. Am Heart J 1986; 111: 1041-7.
24. While RD: *Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1985; 55: 1478-84.
25. Marmor A: *The MB isoenzyme of creatine kinase as an indicator of severity of myocardial ischemia*. Lancet 1978; 14: 812-6.
26. Erkul M: *Non-Q akut miyokard infarktüsünde miyokardiyal nekrozun serum miyoglobin düzeyinin ölçülmesi ile belirlenmesi*. Kardiyoloji Uzmanlık tezi, 1988.
27. Haşçelik G, Haşçelik Z: *C-reaktif protein*. Yeni Tıp Dergisi 1989; 6: 52-62.

28. Kusher I: *Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction*. J Clin Invest 1978; 61: 235-42.
29. Erakalın İ, Küttük E: *Anstabil anginalı olgularda kreatinin fosfokinaz-MB izoenzim tayini ve EKG değişiklikleri ile karşılaştırılması*. Mavi Bülten 1984; 16: 55-63.
30. Wallsh E: *Inflammation of the coronary arteries in patients with unstable angina*. Tex Heart Institute J 1986; 13: 105-13.
31. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyashi M: *Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patient with unstable angina. Result at autopsy*. Circulation 1985; 71: 709-16.
32. Stratford N, Britten K, Gallaher P: *Inflammatory infiltrates in human coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis 1986; 59: 271-6.
33. Pomerance A: *Peri-arterial mast cell in coronary atheroma and thrombosis*. J Pathol Bact 1958; 78: 52-62.
34. Liebovich SJ, Ross RA: *Macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro*. Am J Pathol 1976; 84: 501-13.
35. Friedman GD: *The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction*. N Engl J Med 1974; 290: 1275-8.
36. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA: *Leukocytes and the risk of ischemic diseases*. JAMA 1987; 257: 213-32.
37. Pietila K, Harmoinen A, Pöyhönen L, Ruasteenoja R: *C-reactive protein in subendocardial and transmural myocardial infarcts*. Clin Chem 1986; 8: 5916-7.
38. Pietila K, Aimo H, Lauri P, Matti K, Juhani H, Reino R: *Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction*. Br Heart J 1987; 58: 225-9.
39. Catheline M, Bouget J, Delbary M, Couliou H: *Dosage de la C-reaktive proteine serique*. Nouv Presse Med 1980; 9: 3092-4.