

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
SİVAS

163553

AKUT KORONER SENROMLU HASTALARDA YÜKSEK DUYARLILIKLI
C-REAKTİF PROTEİNİN TANISAL DEĞERİ VE DİĞER KARDİYAK
BELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İLHAN KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2005

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
SİVAS

AKUT KORONER SENROMLU HASTALARDA YÜKSEK DUYARLILIKLI
C-REAKTİF PROTEİNİN TANISAL DEĞERİ VE DİĞER KARDİYAK
BELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. İLHAN KORKMAZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kasım DOĞAN

SİVAS

2005



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "TEZ YAZMA KILAVUZU" na göre hazırlanmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalında "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Kasım DOĞAN

ÜYE : Prof. Dr. Metin ŞEN

ÜYE : Prof. Dr. Ferhan CANDAN

ÜYE : Prof. Dr. İbrahim AKKURT

ÜYE :Doç. Dr. İzzet TANDOĞAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

13.06/2005

DEKAN

Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ

R. Eğilmez



Uzmanlık tezimin başlangıcından bitimine kadar çalışmalarımda sabır ve özveri ile bana yardımcı olan, değerli vakitlerini benden esirgemeyen sevgili eşim Özlem'e, arkadaşım Uz. Dr. Ş. Hakan EREN'e; bu günlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan anne ve babama ; Dr. Ziyet ÇINAR'a, çalışma aşamasında emeklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.....

İÇİNDEKİLER

SAYFA

• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET.....	iv
• İNGİLİZCE ÖZET.....	v
• SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
• TABLOLAR.....	vii
• GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
• GENEL BİLGİLER.....	3
• 2.1 Akut koroner sendrom	
• 2.2 Karasız angina pectoris	
• 2.3 ST elevasyonlu akut miyokart enfarktüsü	
• 2.4 Ani kardiyak ölüm.....	
• MATERYAL VE METOD.....	24
• BULGULAR.....	27
• TARTIŞMA.....	33
• SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	36
• KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

AKS	Akut koroner sendrom
AKÖ	Ani kardiyak ölüm
ARVD	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
CKMB	Kalbe özgül kreatin kinaz
CKNAC	Total kreatin kinaz
cTn-I	Kardiyak troponin I
EMD	Elektromekanik dissosiasyon
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
KAH	Koroner arter hastalığı
KAP	Kararsız angina pectoris
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
MVP	Mitral kapak prolapsusu
Non-Q ME	Q dalgasız miyokart enfarktüsü
VT	Ventriküler taşikardi
VF	Ventriküler fibrilasyon

TABLULAR

Tablo 2.1 Ateroskleroz dışı koroner arter hastalıkları	8-9
Tablo 2.2 Komplike olmayan MI' ün seyri esnasında kardi ak belirteçlerin kan düzeylerindeki değişimleri	12
Tablo 2.3 Ani kardiak ölümlerin nedenleri	15
Tablo 4.1 Cinsiyet önünden grupların incelenmesi	26
Tablo 4.2 Hasta grubunun tanılarına göre sınıflaması	26
Tablo 4.3 Kardiyak belirteçlerin gruplar arası karşılaştırılması	
Tablo 4.4 Hasta grubundaki hs-CRP'nin tanılarına göre ortalaması ve kontrol grubuyla karşılaştırılması	27
Tablo 4.5. Hasta grubunda tanılarına göre kardiyak belirteçlerin değerleri	28
Tablo 4.6. Kararsız angina pektorisli hastaların şiddetine göre Braunwald sınıflaması	29
Tablo 4.7. Kardi ak belirteçlerin ağrı sürelerine göre dağılımı	29
Tablo 4.8. Hasta grubundaki cTn-I, CKMB ve hs-CRP arasındaki korelasyon	30
Tablo 4.9. hs-CRP referans aralığı yönünden grupların karşılaştırılması	31

ÖZET

Koroner arterin kan akımında azalma veya bu arterin beslediği alandaki miyokardın perfüzyonundaki yetersizliğe bağlı olarak iskemiye yol açan bütün durumları içeren Akut Koroner Sendrom (AKS) acil servise başvuran hastalar arasındaki en sık sebeplerden birini oluşturmaktadır.

İnflamasyonun koroner arter hastalığının (KAH) ilerlemesinde ve AKS'a dönüşümündeki öneminden dolayı bunun bir göstergesi olan yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteini (hs-CRP) ele alarak diğer kardiyak belirteçlerle "kardiyak troponin I (cTn-I), kalbe özgül kreatin kinaz (CKMB) ve total kreatin kinaz (CKNAC)" ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya acil servise başvuran 63'ü hasta 57'si kontrol grubu olmak üzere 120 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubu tanılarına göre sınıflandırıldığında 8 hastada (%12,7) q dalgasız miyokart enfarktüsü (Non Q ME) , 35 hastada (%55,6) ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü ve 20 hastada (%31,7) kararsız angina pectoris (KAP) tespit edilmiştir.

Hasta grubunun hs-CRP ortalaması ile kontrol grubunun yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Hasta grubunda tanılarına göre hs-CRP ortalaması açısından ise anlamlı farklılık yoktur. Braunwald'ın KAP sınıflamasına göre sınıf-3b'deki hastaların hs-CRP ortalaması en yüksek olarak bulunmuştur. hs-CRP ve diğer kardiyak belirteçler arasında yaptığımız incelemede pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki sonuçlara göre akut faz reaktanlarından biri olan hs-CRP'nin KAP'te miyokardiyal inflamasyonun, AMI'de de miyokart nekrozunun hassas bir göstergesi; miyokardiyal inflamasyonun ve nekrozun da güçlü bir hs-CRP uyarıcısı olduğu kesindir. Duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşük bir tanı kriteri olan hs-CRP'nin CK-MB ve cTn-I ile beraber yükselmesi tanıyı destekleyebilir. Ancak tek başına pozitif olması durumunda AKS'larda bir tanı kriteri olamaz. Negatif olduğu durumlarda ise, CK-MB ve cTn-I' da yükselme yoksa, ayırıcı tanıda yardımcı olarak AKS' ların tanısını ekarte ettirebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, hs-CRP, acil servis

SUMMARY

Acute coronary syndrome is one of the major complaint of the patients who applies to the emergency department. That's why the diagnosis of this patients must be fast and reliable. Acute coronary syndrome is a result of the myocardial ischaemia, which is caused by decreased blood supply or increased demand of the myocardium.

Inflammation is very important in the progression and conversion of the coronary artery disease to acute coronary syndromes. hs-CRP is an acute phase reactant which shows us the inflammation level. According to that we studied the value and the relationship of hs-CRP between cTn-I and CKMB in acute coronary syndromes .

The study was made in the patients who applied to the Cumhuriyet University Medicine Faculty Emergency Department. We studied 63 patient and 57 healthy persons. The patient group consisted of 8(%12,7) Non-Q-MI, 35(%55.6) ST elevated MI and 20 (%31.7) unstable angina pectoris.

The medium hs-CRP was significant between the patient and healthy groups, but the hs-CRP level was not significant between the patient subgroups. In the unstable angina pectoris patients the highest hs-CRP level was found in class-3B. A medium level correlation was found between the hs-CRP and cTn-I and CKMB .

In our study we found that hs-CRP plays a considerable role in the inflammation of unstable angina pectoris and is a sign of the myocardial necrosis. Also myocardial inflammation and necrosis are important stimulating factors of hs-CRP. We showed that hs-CRP has a high sensitivity but a low specificity in acute coronary syndromes. That's why, alone hs-CRP elevation is not significant in the diagnosis of acute coronary syndromes. If the cTn-I or CKMB is high the elevation of hs-CRP can be used as an assistance marker for the diagnosis of acute coronary syndromes. hs-CRP can be used to exclude acute coronary syndrome as an assistance marker if the cTn-I and CKMB levels are low.

Key Words : acute coronary syndromes, hs-CRP, emergency department.

GİRİŞ ve AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS) bir koroner arterin kan akımında azalma veya bu arterin beslediği alandaki miyokardın perfüzyonundaki yetersizliğe bağlı olarak iskemiye yol açan bütün durumları içerir. Koroner arter hastalığının (KAH) progresyonu sonucu Non-Q miyokardial enfarktüs (Non-Q ME), kararsız angina pektoris (KAP), ST elevasyonlu ME gibi komplikasyonlar görülür. Bunlara Ani Kardiyak Ölüm klinik görünümünün ilave edilmesiyle birlikte hepsi AKS olarak adlandırılır.

Akut koroner sendromlar gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadırlar. AKS'ların teşhis ve tedavisinde son yıllardaki gelişmelere rağmen ülkemizde ve sanayileşmiş ülkelerde en önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemizde bu konuda yapılmış bir epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen, birçok ülkeyi kapsayan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar sorunun boyutunu rakamsal olarak da ortaya koymaktadır (1-4). 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1.367.000 kişi akut miyokard enfarktüsü (AME) nedeniyle, yaklaşık 800.000 kişi ise kararsız angina pektoris nedeniyle tedavi almaktadır. Her yıl bir milyondan fazla kişi koroner bakım ünitelerine AME ön tanısı ile yatırılmakta ve ancak %30 -%50 tanı doğrulanabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son on yılda AME'ye bağlı ölümlerde %30 kadar bir azalma sağlansa da, halen olguların 1/3'ü fatal seyretmekte ve ölümlerin yaklaşık yarısı ilk bir saat içerisinde gerçekleşmektedir (5,6).

AKS'ların erken tanı ve tedavisi için son yıllarda KAH'nın patofizyolojisinden hareketle çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bir akut faz reaktanı olarak bildiğimiz C-reaktif proteini (CRP) ile KAH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Yine Zhang YX ve ark. (8) yaptıkları çalışmada postmortem olarak koroner arter biopsileri incelenmiş, alınan biopsilerdeki yağ damlacıkları ve CRP depozit miktarı ile intimal kalınlık arasında bir korelasyon görülmüştür.

Bu görüşlerden yola çıkarak acilde göğüs ağrısı ile başvuran hastaların erken tanı ve tedavisinde klasik kardiyak belirteçler “kardiyak troponin I (cTn-I), kreatin kinaz (CKNAC) ve kalbe özgül olan kreatin kinaz (CK-MB)” dışında bize yol gösterebilecek yüksek duyarlılıklı CRP düzeyini araştırmayı planladık.



GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom (AKS) bir koroner arterin kan akımında azalma veya bu arterin beslediği alandaki miyokardın perfüzyonundaki yetersizliğe bağlı olarak iskemiye yol açan bütün durumları içerir.

Bu nedenle AKS esas olarak 4 temel başlık altında toplanır (9-11).

1-Akut miyokart enfarktüsü (ST segment elevasyonlu)

2-Kararsız angina pektoris (KAP)

3-ST segment elevasyonu olmayan miyokardial enfarktüs (Non- Q ME)

4-Ani kardiyak ölüm (AKÖ)

Klinik ve anatomopatolojik olarak AKS geniş bir spektrumu içermektedir. Çoğunlukla Q dalgalı ME'ne dönüşen ST elevasyonlu ME , genellikle bir koroner arterde kollateral akım ile kompanze olmayan ve tıkalı arterin beslediği bölgede transmural ME'ne yol açan persistan total tıkanıklık ile açıklanır.

Non-Q dalgalı ME'ne dönüşen ST elevasyonsuz ME veya KAP, en sık olarak, koroner kan akımında ciddi bozulmaya veya geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır.

2.2 Kararsız Angina Pektoris ve Patofizyolojisi

Kararsız anginanın patofizyolojisi kararlı anginadan ziyade miyokart enfarktüsüne benzemektedir. Koroner aterosklerotik plağın ilerlemesi sonucunda tip VI ve tip VA lezyonunun hasar görmesi sonrasında alttaki trombojenik substrat açığa çıkarak trombus oluşumuna neden olur. Eğer trombus lümeni tam veya kısmi tıkarsa AKS oluşur.

2.2.1 Plak Hasarı

Koroner arterlerdeki plakların kararsız faza geçişi son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Mekanik etkenler plak hasarına katılırlar. Plak çatlaması daha çok koroner arterlerin dallanma yerlerinde ve ince fibröz kapsüllülerde görülür.

Plak çatlamasının dışında plak erozyonu da bir AKS nedeni olabilir. Fakat erozyon daha çok plağın santral bölgesinde olur (12). Yapılan araştırmalarda sigara içen bayanlarda ve hiperlipidemik erkeklerde sarı plak daha fazla görülmüştür (13,14).

2.2.2 İnflamasyon

Yapılan patolojik incelemeler sonucunda aterosklerotik plağın çevresinde monositler, endotel hücreleri ve beyaz kürelerin üzerinde adhezyon moleküllerinin sunulması nedeniyle makrofajlar ve T lenfositler bulunmuştur (15,16). Bu hücrelerin plak içinde salgıladıkları kemotaktik faktörler sonucunda LDL kolesterolün ve diğer ürünlerin oksidasyonunu sağladıkları görülmüştür. Böylece düz kas hücreleri çoğalır ve köpük hücre oluşumu uyarılır. T lenfositler interferon gamayı üretirler. Bu da düz kas hücrelerinin kollajen sentezlenmesini baskılar. Ayrıca, kollajen ve diğer matriks bileşenlerinin hızlanmış yıkımı fibröz kılıfın zayıflamasına katkıda bulunur (17).

Matriksdeki metalloproteinazlar kollajenaz ve gelatinazı salgılayarak fibröz kılıfı ve kollajeni eritirler. Normalde düz kas hücreleri metalloproteinaz doku inhibitörünü salgırlar. Fakat aterosklerotik alanda köpük hücreleri fazla olduğundan düz kas hücreleri seyrekir. Bu da metalloproteinaz doku inhibitörü salınımını azaltmaktadır (17).

AKS'luların periferik kanında matriks metalloproteinazların oranı artmıştır(18). Yirmi vakalık bir çalışmada makrofaj ve T lenfositlerin çatlamının olduğu yerde biriktiği saptanmıştır (19). Sonuçta bir bütün olarak değerlendirildiğinde inflamasyonun plakta fibröz kılıfın çatlamasına neden olduğu gösterilmiştir (19).

CRP nonspesifik bir akut faz reaktanıdır. Akut koroner sendromlularda CRP düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (20,21). Yine koroner anjiyografi yapılan kararlı ve kararsız anjina pektorisli hastalarda yüksek CRP düzeyi olanlarda takip eden iki yıl içinde AKS gelişme insidansı daha yüksek bulunmuştur (22). Ayrıca CRP'nin karaciğerde üreticisi olan interlökin-6 düzeyi koroner anjinalılarda yüksek bulunmuştur (23).

2.2.3 Trombositler – Lökositler

Yapılan araştırmalarda plak çatlaması sonrasında ortaya çıkan yağdan zengin ateromatöz çekirdek, kollajenden zengin endotel ve fibröz kılıfa oranla altı kat daha

trombojenik bulunmuştur (24). Ayrıca koroner arter hastalarında trombosit reaktivitesi normal kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (25,26). Sağlıklı endotel nitrikoksit salgılayarak trombosit aggregasyonunu önlerken, aterosklerozda bu fonksiyon azalmıştır. Kararsız anjinada trombositlerden tromboxsan A2 ve prostaglandin ürünlerinin salınımında artış vardır. Ayrıca nitrik oksit salınımı zayıflamıştır(27).

Trombositlerin alfa granüllerinde bulunan P-selektin, trombosit-lökosit ve lökosit-endotel hücreleri adheziv etkileşimini düzenler. Akut koroner sendromda bunun kandaki düzeyi artmıştır. Sonuç olarak trombositler ve aktiflenmiş lökositler trombosit ve trombus çökmesini kolaylaştırmak için etkileşirler. Bu etkileşim hem hücresel boyutta hem de koagülasyon kaskadını kapsayacak şekildedir (28).

2.2.4 Tromboz ve Fibrinoliz

Akut koroner sendromda tromboza olan eğilim artmıştır. Plak içerisindeki monositler doku tromboplastin faktörü salgılayarak ekstrinsek yolu başlatırlar (29,30). Bu mekanizmalar sonucunda oluşan pıhtılar koroner damarlardaki kan akımında azalmalara neden olarak dinlenmede dahi iskemik semptomlara neden olurlar. Doku faktörü aterosklerotik plakta olup trombojenitenin temel belirleyicilerinden biri olabilir (31). Bu faktörün inhibe edilmesiyle plakta trombosit ve fibrin birikimi azalır (32).

AKS'lularda doku faktörü düzeyi makrofaj ve düz kas hücrelerinin bulunduğu alanlarda yüksektir (33). Yüksek bulunanlarda prognozda daha kötü olup bize doku faktörünün kararsız plağın gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (34).

Akut koroner sendromlarda plazminojen aktivatör inhibitörü düzeyi düşükken intrinsek yoldaki faktörlerin düzeyi ise yüksek bulunmuştur (35).

2.2.5 Vazokonstriksiyon

Akut koroner sendromdaki hasarlı aterosklerotik plak alanları vazokonstriksiyona abartılı yanıt verirler. Bunun nedeni lezyon bölgesindeki endotelin düzeyinin yüksekliği ile açıklanmıştır (36).

Deneysel çalışmalarda ise trombosit agregasyon miktarı ile vazokonstriksiyon doğrudan ilişkili bulunmuştur. Çünkü trombositler agregate olurken serotonin ve

tromboxan A2 gibi çok güçlü vazokonstriktörleri salgırlar. Bu nedenle vazokonstriksiyon potansiyel bir tedavi hedefidir (37).

2.2.6 Kararsız Anginada Tanı

K.A.P tanısı Braunwald sınıflamasına göre yapılmaktadır.

Kararsız Angina Pektoris Braunwald Sınıflaması

A: ŞİDDET

Sınıf-I Yeni başlayan, ciddi veya hızlanan angina (2 aydan daha kısa süreli angina ciddi yada 3 kez/günden sık, yada fark edilecek ölçüde daha az egzersizle). Son 2 ayda dinlenme ağrısı yok.

Sınıf-II Dinlenme anginası (subakut). Önceki ay içinde olan fakat son 48 saatir olmayan dinlenme ağrısı.

Sınıf-III Dinlenme anginası (akut). Son 48 saat içinde dinlenme ağrısı var.

B: KLİNİK DURUMLAR

SINIF-A Sekonder koroner angina (Myokart iskemisini arttıran koroner damar yatağı dışında açık olarak saptanan durum). Örnek olarak anemi, hipotansiyon, hipertansiyon, taşiaritmi.

SINIF-B Primer koroner angina.

SINIF-C Enfarktüs sonrası koroner angina. Belgelenen miyokart enfarktüsünün ilk 2 haftası içinde ortaya çıkan angina.

TEDAVİNİN YOĞUNLUĞU

1-Tedavinin olmaması veya minimal tedavi.

2-Kronik stabil angina için standart tedavi (klasik dozlarda oral beta bloker, nitrat ve kalsiyum kanal blokerleri).

3-Maksimal tedavi (3 oral tedavi kategorisinin tolere edilen maksimum dozları ile intravenöz nitrogliserin).

Hasta genellikle yeni yakınmaları ortaya çıktığında veya varolan kararlı tablosunun kararsızlaştığını fark ettiği için doktora başvurur. Bu hastalar hızla değerlendirilerek etkin bir tedavi başlanıp komplikasyon sıklığı azaltılmalıdır (37).

2.2.6.1 İlk Değerlendirme:

Kararsız anginanın tanısı kararlı anginaya göre daha zordur. Kararlı angina ile fiziksel egzersiz veya diğer stresli aktiviteler arasındaki karakteristik ilişki kararlı

anginanın kararsız anginada olmayan anahtar tanısal özelliğidir. Kararsız anginada nitrogliserine yanıt zayıftır. Göğüs ağrısının süresi daha uzun ve değişkendir (37).

Ağrı genelde sıkıştırıcı, yakıcı, bastırıcı veya ezici gibi sıfatlarla tanımlanır. Seyrek olarak kesici veya bıçak saplanır tarzda akut koroner sendroma bulantı, terleme veya nefes darlığı eşlik edebilir. Yaşlı ve şeker hastalarında bu yakınmalar miyokart iskemisinin tek bulgusu olabilir (37).

Fizik muayenede akciğerin bazallerinde raller veya kalp muayenesinde S3 gallop ritmi gibi geçici sol ventrikül disfonksiyonu bulguları eşlik edebilir duyulabilir. Ayrıca pnömoni veya hipertansiyon gibi tetikleyici sebepler bulunabilir (37).

2.2.6.2 Elektrokardiyografi

Kararsız angina düşünülen bir hastada EKG ilk incelemenin bir parçasıdır. Ağrı esnasındaki EKG tanı koydurucu olabilir. EKG'nin normal olması kararsız anginayı dışlamaz sadece prognozunun daha iyi olduğunu gösterir (6).

Kararsız anginada en az 1mm'lik ST segment çökmesi ve ağrı geçince kaybolması objektif bir bulgudur. Fakat kararsız anginada daha çok T(-)'likleri görülür. Bu ilgili derivasyonu besleyen koroner arterdeki ciddi bir darlığın göstergesidir (6).

2.2.6.3 Serum kardiyak belirteçleri

Kararsız anginada da serum kardiyak markerları olan CKMB, Troponin-I, Troponin-T ve Troponin-C seviyeleri yüksek olarak ölçülebilir. Fakat bunlardaki yükseklik miyokart enfarktüsündeki kadar yüksek değildir (37).

Koroner arter hastaların %20'sinde troponin-t ve troponin-ı minimal olarak yükselebilir. Bunlar hem kalpte hem de iskelet kaslarında bulunurlar. Fakat kalpteki troponin-ı ve troponin-t ile iskelet kasındaki troponinlerin aminoasit dağılımı farklıdır. Bunların değerlendirilmesinde monoklonal antikörelere dayanan immünolojik yöntemler kullanılmaktadır. Troponin-t ve troponin-ı ilk on iki saatte pozitifleşir. Troponin-t ve troponin-ı salınımının patofizyolojisi tam olarak açıklanamamakla beraber tam olarak tıkanan koroner arterin hızla kendiliğinden reperfüzyonu veya lezyon bölgesinden gelen trombosit mikroembolilerinin neden olduğu miyokart hasarının buna neden olduğu ileri sürülmektedir (38).

2.3 Akut miyokart enfarktüsü

Miyokardiyal enfarktüs uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur (39).

Koroner arterlerdeki otoregulator mekanizmalar sonucunda aterosklerotik plaklar bulunsa bile miyokarda yeterli oksijen sunumu devam eder. Fakat bu koruyucu mekanizmalar bozulduğunda iskemi veya miyokart enfarktüsü gelişebilir. ABD'de her yıl bir buçuk milyondan fazla insanın kalp krizi geçirdiği bilinmektedir (37).

2.3.1 Etiyoloji

Miyokart enfarktüsünün %85'i aterosklerozla daralmış bir koroner arteri tıkayan akut trombus ile oluşur. Bu trombus aterosklerotik plak, koroner damar endoteli, trombositler ve dinamik vazomotor tonusu arasındaki etkileşimlerle gelişmektedir (39).

İskemik sendromlar özellikle genç veya koroner risk faktörü olmayan kişilerde gelişirse ateroskleroz dışı nedenler akla gelmelidir. %8-15 oranında non aterosklerotik koroner arter hastalıkları bulunur (Tablo2.1), (37).

Tablo 2.1 ATEROSKLEROZ DIŞI KORONER ARTER HASTALIKLARI

1. NONATEROSKLEROTİK KAH
Arteritisler
Sifilitik
Granulomatöz (takayasu hastalığı)
Poliarteritis nodoza
Kawasaki sendromu
Lupus eritamatozis
Ankilozan spondilit
Koronar arter travması
Laserasyon
Trömboz
İatrojenik
Koronar 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 arterde fibrozis
Koronar arter lümenini daraltan mekanizmalar
Prinzmetal anginası
Aort diseksiyonu
Koronar arter diseksiyonu
Nitrogliserinin kesilmesinden sonra oluşan koroner arter spazmı
Koronar arter embolisi
İnfektif endokardit

Mitral valve prolapsusu

Kardiak miksoma

Paradoksal emboli

Koroner anjiografi ve açık klap cerrahisine bağlı emboli

Konjenital koroner arter anomalileri

Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkması

Sol koroner arterin sağ sinus valsalvadan çıkması

Koroner arteriyovenöz 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

Aort yetersizliği

CO zehirlenmesi

Tirotoksikoz

Hematolojik bozukluklar

Polistemia vera

Trombositoz

Dissemine intravasküler koagülasyon

Hiperkoagülablite

Trombotik trombositopenik purpura

Diğerleri

Myokardial kontüzyon

Normal koroner arterli AME

2.3.2 Tanı

2.3.2.1 Fizik Muayene ve Klinik Bulgular

Akut miyokart enfarktüsü semptom ve fizik muayene bulguları doğrudan hastalığın fizyopatolojisini yansıtır (37).

Miyokart Enfarktüsünün Semptom ve Bulguları:

- 1- Karakteristik ağrı
- 2- Sempatik etki→ terleme, soğuk ve yapışkan cilt
- 3- Parasempatik etki → bulantı, kusma, halsizlik
- 4- İnflamatuvar cevap
- 5- Kardiyak bulgular→ S 4 gallop, kalp yetmezliği varsa S 3 gallop

Anterior miyokart enfarktüsünde diskinetik balonlaşma
Perikardit varsa → frotman duyulabilir.

6- KKY→ Akciğerde raller duyulabilir. Kardiyak tamponad gelişirse juguler venöz dolgunluk gözlenir (37).

Enfarktüs ağrısı genellikle C 7 – T 4 dermatomlarına uygun olarak boyun, omuz ve kollara yayılır. Ağrının başlangıcı hızlı ve genellikle kreşendo tarzındadır. En sık 06:00 ile öğlen saatleri arasındadır (37).

Ağrı ile beraber baroreseptörlerin uyarılması katekolamin salınımını uyararak terleme, taşikardi ve soğuk-yapışkan bir cilde sebep olur.

Şok gelişirse bilinç kaybı, ajitasyon ve konfüzyon olabilir. Şok ilerlemiş ise metabolik asidoz gözlenir (37).

Sol kalp yetmezliği gelişirse pulmoner konjesyon nedeniyle yüzeysel solunum ve dispne gelişebilir. Ağır olgularda alveol içine sıvı transudasyonu nedeniyle hemoptizi ve yapışkan balgam görülebilir (37).

Akciğer muayenesinde sıklıkla bazallerde raller saptanır. Bu hastalardaki akciğer muayene bulgularına dayanarak Killip sınıflaması yapılmıştır(40).

Kardiyak Muayene

Bu hastalarda sol kalp kompliyansının azalmasına bağlı olarak S3 duyulabilir. Genellikle yaygın hasarda sıktır. S1 ve S2 azalmış, kontraktiliteye bağlı olarak yumuşak duyulabilir. Sol ventrikülün kompliyansının azalmasına bağlı olarak atriyal kontraksiyonun etkisiyle miyokart enfarktüsünden kısa bir süre sonra S 4 duyulabilir. (37)

2.3.2.2 EKG

EKG akut miyokart enfarktüsünün tanı ve takibinde hala en önemli kriterlerden biridir. EKG bulguları lokalizasyona, genişliğe ve evresine göre değişir (37).

Klasik olarak hiper akut döneminde ST ve T dalga değişiklikleri görülür. ST değişiklikleri akut koroner arter tıkanıklığını izleyen birkaç dakika içinde gözlenir. Tipik olarak ST segmenti T dalgasına doğru artarak yükselir ve konkavitesini korur. T dalgasının amplitüdünde artış olur. Ortalama 8 – 12 saatte gelişen akut dönemde patolojik Q dalgası (R dalgasının %25'inden daha derin ve genişliği 0,03 saniyeden fazla) gelişir. Bu dönemde ST elevasyonu devam eder. T dalga amplitüdü azalır veya negatifleşir (37).

Subakut dönemde Q dalgası devam eder. ST segmenti izoelektrik hata dönerken T dalga negatifliği artar. 2 haftadan uzun süre ST elevasyonu devam ederse anevrizma düşünülmelidir (37).

Sonuçta

- 1-Tipik göğüs ağrısı olması,
 - 2-Birbirine komşu derivasyonlarda yeni bir milimetrelik ST segment elevasyonu,
 - 3-Kalp enzimlerinin anlamlı olarak yükselmesi,
- Bunlardan ikisinin olması kalp krizi tanısı konması için yeterlidir.

Posterior miyokart enfarktüsü sol ventrikülün arka duvarının tutulumu ile olur. Genellikle inferior veya lateral ME ile beraberdir. Schamroth gerçek bir posterior ME için kriterleri şöyle sıralamıştır. V 1'de $R/S \geq 1$ ve yüksek T dalgaları ile beraber ST segmentinde depresyon.

Sağ ventrikül enfarktüsü genellikle inferior ME ile beraber olup, sağ ventrikülü gören V2R, V3R'de ST segment elevasyonu ile kendisini gösterir. Yapılan bir çalışmada ST segment elevasyonu için sağ ventrikülün en az %25 tutulması gerektiği gösterilmiştir (41).

Atrial enfarktüs ise, aVR'de PR segment elevasyonu veya P dalga anomalileri ile görülür. Sıklıkla supraventriküler aritmilerle ilişkilidir (41).

2.3.2.3 Plazma Tanısal Belirteçleri

Serum kardiyak belirteçleri günümüzde tanı ve takip için en sık kullanılan parametrelerdir. Komplike olmayan ME'ün seyri esnasında kan düzeylerindeki değişim aşağıdaki gibidir (37).

Tablo 2.2 Komplike olmayan ME'ün seyri esnasında kardiyak kan düzeylerindeki değişimleri

	Myoglobin	Troponin-t	Troponin-ı	CKMB	AST	LDH
Yükselme Zamanı	1-4 saat	3-12 saat	3-12 saat	3-12 saat	8-12 saat	1-2 gün
En Yüksek Değer	6-7 saat	24 saat	12-48 saat	24 saat	18-36 saat	3-6 gün
Normale Dönüş	24 saat	10-14 gün	5-14 gün	24-36 saat	3-4 gün	8-14 gün

CPK genellikle 6 saatte yükselir 24 saatte pik yapar, ve 2-4 günde normale döner. CPK'nın MM, MB, BB olarak 3 formu vardır. Bunlardan MB daha çok kalpte bulunur. Toplam CPK'nın %10-20'si civarındadır. MB formu iskelet kasında ise, toplam CPK'nın %5'inden daha azdır. CKMB'nin de izotipi vardır (37).

CKMB 2/CKMB 1 > 1,5 ise ilk altı saatteki CKMB testinin özgüllük ve duyarlılığı artar (37).

Myoglobin erken tanı için kullanılan parametrelerdendir. İkinci saatten itibaren yükselmeye başlar. Yapılan bir çalışmada ikinci saatteki duyarlılığı %26, dördüncü saatte %42 ve altıncı saatte %79 olarak bulunmuştur. Fakat renal klirensi hızlı olduğundan onuncu saatten sonra duyarlılığı azalır. Altıncı saate kadar özgüllüğü %90'larda bulunmuştur (37).

Troponin-ı ve troponin-t genellikle altıncı saatten sonra yükselirler. Onuncu saatteki duyarlılıkları %85 , özgüllüğü %90 civarındadır (42).

LDH ME gelişiminden 2-3 gün sonra başvuran hastalarda destekleyici olabilir. LDH 1/LDH 2 > 1 olması bu artışın %95 oranında miyokardial olduğunu gösterir (37).

Miyokart enfarktüsü için enzimatik tanı kriterleri

1-Plazma CKMB seviyesinde seri artış ve sonra azalış. Her iki seri değer arasında en az %25 değişiklik olmalı.

2-CKMB >10-13 İU/L veya total CK'nın %5'inden fazla olması.

3-En az 4 saat arayla alınan 2 kan örneğinde CKMB değerleri arasında %50 fark olması.

4-Tek bir değer varsa CKMB'nin 2 kat olması.

5-72 saat sonra ise troponin-t veya troponin-ı'nın artması ya da LDH1>LDH2.

2.3.2.4 Ekokardiyografinin AME'daki Yeri

Ekokardiyografinin AME'da tanı amaçlı kullanımı genellikle yoktur. Daha çok takip amaçlı kullanılır. Hastalarda bölgesel veya global ventrikül disfonksiyonları, ventrikül anevrizması, tombus gelişimi, kapak fonksiyonları ve perikardiyal effüzyon gibi patolojiler görülebilir (37).

2.3.2.5 Sintigrafinin Yeri

Akut dönemde sintigrafinin rutin kullanımı söz konusu değildir. Semptomların başlamasından 24 saat geçmiş ise ve EKG'de kesin tanı koyduracak bulgular yoksa teknesyum 99 M ile nekroze alanlar sıcak bölge şeklinde görülür. Talyum 201 ile yapılan sintigrafik incelemede ise nekroze alanlar soğuk bölge şeklinde görüntü verir (37)

2.4 NON – Q ME

Non – Q ME ST segment elevasyonu olmayan bir ME tipidir. Bu ayırım tedavi açısından önem taşır. Çünkü ST segment elevasyon yokluğunda trombolitik uygulamanın hiçbir faydası yoktur (43,44).

Bu hastaların %90 oranında ST segment depresyonu vardır ve tüm AME'lerin yaklaşık %50'sini oluşturur (45,46).

Non – Q ME’lerde Q dalgali enfarktüsler gibi plak çatlamaıyla başlar. Fakat anjiyografik olarak gösterilen total koroner tıkanma Q dalgali miyokart enfarktüsüne oranla çok daha nadirdir (47). Total tıkanma varsa bu genellikle iyi kollateralleri olan bir damarda oluşur (47,48). Bu nedenle Non – Q ME’lerde kalp daha az hasar görür. Bu hastalarda erken reperfüzyonun sık olduğu gösterilmiştir (37).

Non – Q ME’lerde genel olarak yaşlanan populusyonda ve trombolitik tedavinin, beta – blokerlerin ve aspirinin artmış kullanımı ile sıklığında artış görülmektedir (37).

TIMI – IIB çalışmasında başvuru esnasında yüksek troponin düzeyi olan Non – Q ME’larda altı haftalık takipte ölüm riskinde veya ölümcül olmayan ME sıklığında artış olduğu gözlenmiştir (37).

Non – Q ME’larda EKG ile tanı konulamayabilir. Fakat hastanın kliniği ve kardiyak enzimlerin anlamlı olarak yükselmesi tanı koydurucudur (37).

Non – Q dalgali ME’da reperfüzyon daha hızlı olur. Bunu gösteren bazı kriterler şunlardır;

- İnfarkt alanı ile uyumlu olarak arterlerde genellikle %20-30 tıkanma,
- İnfarkt alanı küçüktür,
- Tepe plazma CK seviyesine 12-13 saatte erişilir. Bu erken yükselme enzimin ortamdaki çabuk yıkandığını gösterir.
- Akut mortalite %2-3 civarındadır.
- Komplikasyonları ST elevasyonlu ME’lara göre daha düşüktür (42).

İlginç olarak uzun süreli prognoz tekrarlayan reenfarktüs epizodları ile karakterize olduğundan iki sene sonraki sağ kalım oranları ST elevasyonlu ME ile aynı bulunmuştur (37).

2.5 ANİ KARDİAK ÖLÜM

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 400.000 insan ani kardiyak ölüm (AKÖ) nedeniyle ölmektedir. AKÖ semptomların başlaması ile hemodinamik kollapsın 1 saat veya altında olması olarak tanımlanır. Çoğu kez AKÖ’ün nedeni aritmiye bağlıdır (Tablo2.3). Disritminin en sık nedeni ise koroner arter hastalığıdır (49).

Tablo 2.3 Ani kardiyak ölümlerin nedenleri

Neden (%)	Örnekler
Koroner Arter Hastalığı / Spazm / Anomali (%75-80)	Miyokart İskemisi / Enfarktüsü Noniskemik ventriküler taşikardi / fibrilasyon ile birlikte olan geçirilmiş enfarktüs
Yapısal noniskemik kalp hastalığı (%10-15)	Kalp kapak hastalığı Aort stenozu, Pulmoner stenoz, Subvalvüler aortik stenoz , MVP İnfiltratif kardiyomiyopati Sarkoidoz Amiloidoz Kalp tümörleri Hemakromatoz Hipertansif kardiyomiyopati İdiyopatik dilate kardiyomiyopati Sağ ventrikül displazisi Akut miyokardit Pulmoner hipertansiyon
Yapısal olmayan kalp hastalığı (%5-10)	Ailesel ani ölüm sendromu Uzun QT sendromu Brugada sendromu Primer ventriküler fibrilasyon Ciddi elektrolit bozuklukları İlaca bağlı uzun QT sendromu Wolf – Parkinson – White sendromu (Hızlı antidromik iletim)
Akut Mekanik	Aort rüptürü Ventrikül rüptürü

2.5.1 AKÖ nedenlerinin patofizyolojisi

2.5.1.1 Koroner arter hastalığı

AKÖ'lerin çoğunda EKG kaydedilemediği için kesin mekanizması bilinmemektedir. Fakat son dönemde artış gösteren implante edilebilen defibrilatörler ve SEATTLE deneyimleri ile önemli verilere ulaşılmıştır (49).

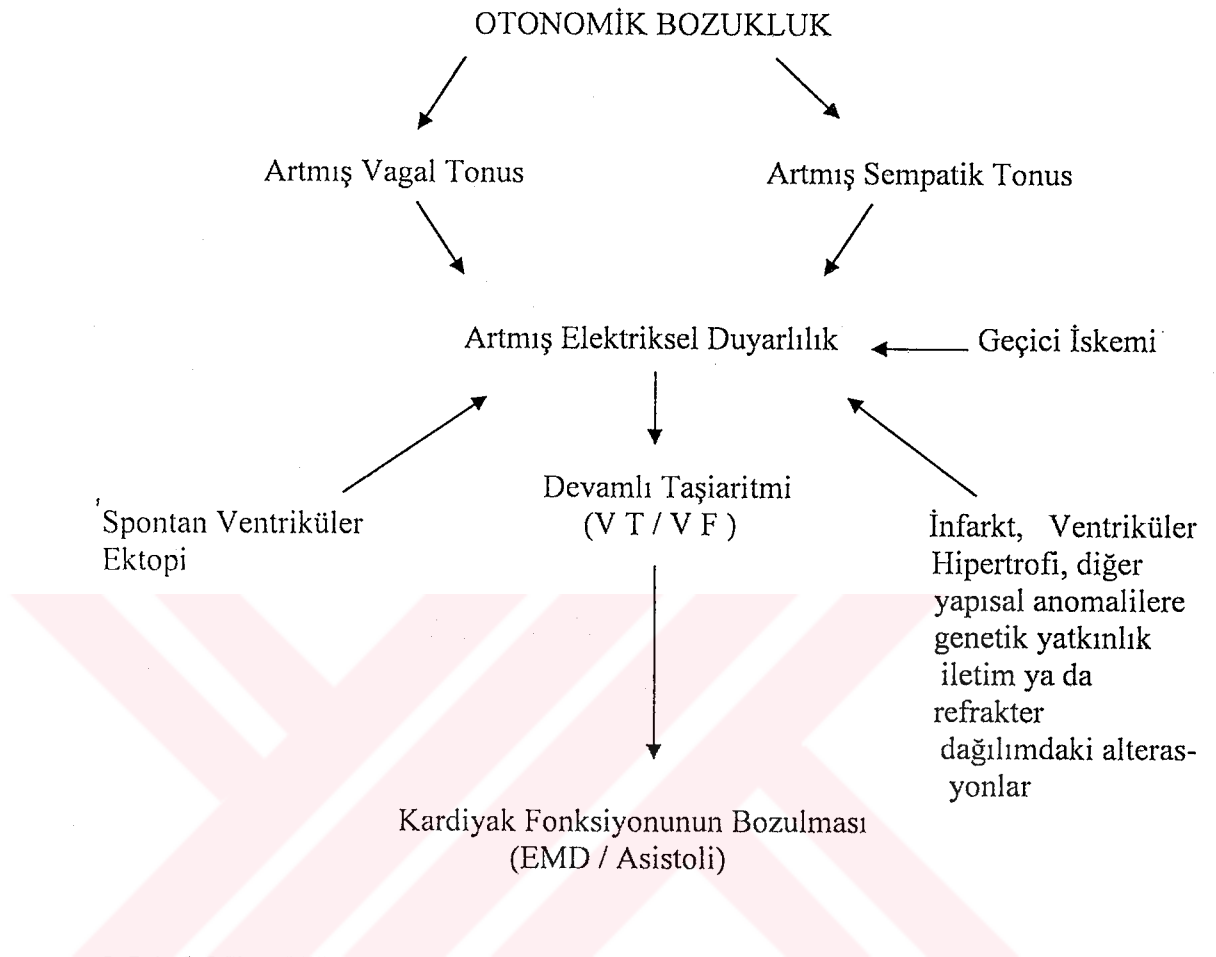
Hastane dışındaki kardiak arrest sonucu hayatta kalan veya AKÖ nedeniyle otopsi yapılanların sadece %10'unda transmural enfarktüs gözlenmiştir (49,50).

Denetimli kardiak rehabilitasyon sonucunda yapılan bir 25 vakalık çalışmada AKÖ'lerin %8'inde ventriküler fibrilasyondan (VF) önce gelen ventriküler taşikardi (VT) atağı gözlenmiştir (51). Seattle çalışmasında ise AKÖ'lerin ilk EKG bulgusu olarak %27 oranında VT bulunmuştur (51).

Yapılan bir çalışmada eğer hasta monitörize değilse ve bilincin kaybolmasından sonra EKG çekimi yapılırsa "geçen süre bilinmiyor" bu hastaların %40'ında VF, %40 asistoli, %20'sinde elektro mekanik disosiasyon (EMD) ve %1 civarında VT bulunmuştur. Kollaps anından EKG çekimine kadar geçen süre 4 dakikadan kısa ise %95 VF ve %5 asistoli görülür. Eğer geçen süre 12 dakikadan fazla ise %71 VF, %29 asistoli bulunmuştur. AKÖ'lerin çoğunda AME gösterilememiş olmasına rağmen oluşmuş olan geçici koroner trombus emboliye sebep olarak kuvvetli iskemiye neden olabilir. Reperfüzyon sonrası oluşan disritmiler AKÖ sebebi olabilir. Reperfüzyonun elektriksel instabiliteyi uyarak re-entry yoluyla otomatistide artışa neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle kalp kasında yara, hipertrofi veya iskemik alanlar mevcut ise miyositlerdeki iyon kanallarında bozukluklara neden olarak öldürücü ritmi başlatabilirler (51).

Ambulatuvar EKG'lerle yapılan takiplerde AKÖ öncesinde ventriküler premature atımlarda artış olduğu görülmüştür (52). Ayrıca AKÖ'ler en sık sabah 06:00 sıralarında sempatik aktivitenin arttığı saatlerde görülmüştür (51).

ANİ KARDİAK ÖLÜM GELİŞİMİNİN MEKANİZMASI



2.5.1.2 Mitral Kapak Prolapsusu

Mitral valve prolapsusu (MVP) erişkinlerde %9, genç kadınlarda ise %17 civarında görülme sıklığı olan genellikle iyi karakterli bir kapak hastalığıdır. MVP'su bulunan 237 hastada 8 yıllık sağ kalım oranı ile kontrol popülasyonunda farklılık görülmemiştir (53). Fakat bir başka çalışmada ise AKÖ olan genç bayan hastalardaki tek yapısal anomali olarak sadece MVP'u bulunmuştur. Bu nedenle ani ölüm riski düşük olanlarda, önemli semptomların veya belirgin aritmi kanıtlarının olmadığı durumlarda konservatif tedavi endikedir (54).

2.5.1.3 Hipertrofik Kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopatisi (HKMP) olanlarda AKÖ riskinde artış görülmüştür. Günümüzde bu hastalarda VT'nin AKÖ nedeni olduğuna inanılmaktadır. Dinamik obstrüksiyonu olanlarda ise hemodinamik etkiler nöral

veya refleks yoluyla bradikardi veya asistoliyi aktive edebilirler (51). Bu hastaların risk belirlemede KAH'da kullanılan sinyal ortalamalı EKG, mevcut kardiyak otonomik fonksiyon ölçümleri ve QT aralığının dağılımındaki bozuklukların yeri yoktur. Holter monitörizasyonunda devamlı olmayan VT atakları, disritmi semptomları, aile öyküsü ve elektrofizyolojik çalışmalarda VT indüksiyonun olması AKÖ için risk faktörleridir. HKMP'si olan hastaların ailelerinin %50'sinde β kardiyak myozin geninde mutasyonlar belirlenmiştir (55).

2.5.1.4 Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi

Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) sağ ventrikülün (RV) yağlı infiltrasyonundan meydana gelir. Genellikle RV serbest duvarı, RV dış akım yolu ve inferobazal iç akım yolunu tutar. EKG'ye ise inkomplet sağ dal bloğu ve V1-V4'te T(-)liği şeklinde yansır (51). Bu hastalardaki ölüm nedeni genellikle artmış katekolamin salınımı sonrasında gelişen VT ve sol dal bloğudur (LBBB) (51).

2.5.1.6 Brugada Sendromu

Bu sendrom yapısal kalp hastalığı olmadan AKÖ'lere yol açan nedenlerden biridir. Sağ prekordial derivasyonlarda ST segment elevasyonu, sıklıkla sağ dal bloğu ve hayat boyu tekrarlayan VT atakları ile karakterizedir. ST segmentinde periyodik olarak normalizasyon görülebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Sodyum iyon kanalıyla ilgili olarak 3. kromozomunda mutasyon tespit edilmiştir (51).

2.5.1.7 Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) olan hastalar sıklıkla kendi kan akımını azaltırlar. Sonuçta LVH'si olanların koroner arter rezervleri ve kapiller dansitelerinde bir düşüş mevcuttur. Bu subendokardiyumu VT'nin re-enteran mekanizması için substrat oluşturan iskeminin etkilerine karşı daha hassas düzeye getirir (51).

Framingham çalışmasında hipertansif LVH'li hastalarda LVH'si olmayanlara göre mortalite iki kat fazla bulunmuştur (51).

2.5.1.8 Konjestif Kalp Yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olanlarda AKÖ nedeni olarak VT'lerle beraber elektro mekanik disosiasyon ve bradikardinin etkili olduğuna inanılmaktadır.

Kronik olarak diüretik kullanımı sonucunda elektrolit bozukluğu, sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin sisteminin aşırı derecede etkinliği ve anti-aritmik ilaçların proaritmik etkisi A.K.Ö'lerin disritmilerinin temel nedenidir (51).

2.5.1.9 Wolff-Parkinson White Sendromu

Bunların %10'unda AKÖ ilk bulgudur (57,58). AKÖ genellikle yüksek ventriküler cevaplı atrial fibrilasyonun VF'na dönmesine bağlı olarak gerçekleşir. Eğer iki R-R arasındaki mesafe 220 msn den kısa ise bunların VF'ye dönme riski diğerlerine göre daha fazladır (56-58). WPW'lı hastalarda ölüm riski 1/1000 dir. Fakat bu hastalığın kateter ablasyonu ile tedavi edilebiliyor olması WPW'ı önemli kılıyor (51).

2.5.1.10 Kardiyak Sarkoidoz

Bu hastaların 2/3'ü ölmektedir. Oluşan granülomlar SA ve AV bloğa neden olurken, granülomlarla beraber ventrikülde anevrizma oluşması VT ve VF için bir substrat oluşturur. Bu yüzden bunlarda AKÖ'ün iki mekanizması VT/VF ve asistolidir (51).

2.5.1.11 Uzun QT Sendromu

Uzun QT sendromu kalbin iyon kanallarını ve altyapılarını kodlayan 6 farklı gendeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan bozuklukların bileşimidir. Uzun QT aralığı repolarizasyonun normal dışı uzamasını yansıtmaktadır. Bunlarda QT \geq 46 msn dir. Ayrıca anormal T dalgaları, göreceli sinüs bradikardisi, ailede erken yaşta ölüm öyküsü, tekrarlayan senkop atakları ve polimorfik VT (torsade de pointes) veya VF'na bağlı AKÖ'ler görülebilir. Konjenital formunda 6 ayrı formunda kromozomal defekt olup genellikle sağırlıkla beraber seyreder (59).

Sodyum ve potasyum kanallarından iyon geçişindeki bozukluğa bağlı olarak aksiyon potansiyeli repolarizasyonunda uzama olurken, erken ard depolarizasyonların bazı disritimleri başlatabilme potansiyeli vardır (59).

2.5.2 Ani Kardiyak Ölümlerde Değerlendirme

Ani kardiyak ölümlerde ölüm riskinin ortaya konması:

AKÖ'lerin %30'u yeni geçirilen ME sonucudur. Diğerlerinde ise bir ME öyküsü vardır. Koroner arter hastalığı olanlarda AKÖ için bilinen bazı risk faktörleri vardır. 1-Sol ventrikül disfonksiyonu.

- 2-Kompleks ventrikül ektopisi ile beraber devamlı olmayan VT.
- 3-Pozitif sinyal –ortalama EKG.
- 4-Azalmış kalp hızı değişkenliği.
- 5-Uzamış QT .
- 6-Programlı stimülasyon ile VT'nin indüklenebilmesi.
- 7-Ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olması.
- 8-New York kalp cemiyetine göre Evre II ve üzerinde kalp yetmezliğinin olması (51).

Hayatta Kalan Ani Kardiyak Arrestlerin Değerlendirilmesi ve Prognozu

İlginç olarak arrest olupta geri dönen kişilerde eğer Q dalgası gelişmişse bunlarda prognoz daha iyidir (50). Sonuçta ani kardiyak arrest geçirenlerde 1 yıllık mortalite %29 olarak bulunmuştur (60).

Bu hastalarda detaylı bir öykü alınmalıdır. Etiyolojiyi aydınlatmak için presipite edici olaylar araştırılmalı, ilaç öyküsü ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. EKG çekilip uzun QT sendromu, iletim veya ritim bozuklukları, WPW sendromu, geçirilmiş ME, LVH veya anevrizması ortaya konmalıdır. Biyokimyada elektrolit anormallikleri, özellikle Ca, Mg ve K ekarte edilmelidir. Kullanılan ilaç düzeylerine bakılmalıdır. Eğer kardiyak kateterizasyon acilen gerekmiyorsa rutin olarak ekokardiyogram ile yapısal kalp hastalığı belirlenmeli., mortalite için önemli bir gösterge olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçülmelidir. Mümkünse stres egzersiz testi ile indüklenebilen taşikardiler açığa çıkarılmalıdır. KAH için koroner kateterizasyonla değerlendirilmelidir ve elektrofizyolojik çalışmalarla indüklenebilen disritmiler ortaya çıkarılmalıdır (60).

2.6 C-reaktif protein

CRP 5 eşit alt birimden oluşan 125.000 Dalton molekül ağırlıklı, polimerik yapıda bir akut faz proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenir. Normalde insanlarda serumda çok düşük seviyelerde bulunur. CRP'nin yüksek olmasına neden olan uyarılar (61):

1. Kimyasal ve fiziksel travma
2. Kimyasal, toksik veya alerjik inflamasyon
3. Bakteriyel, viral, fungal veya paraziter enfeksiyonlar

4. İskemik nekroz
5. Malign neoplazmlar

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu da ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile ortaya çıkmıştır. Laboratuvar ve klinik bulgular aterosklerozun basit bir lipid depo hastalığı olmadığını, aterosklerotik olayın gelişiminde sistemik inflamasyonun da rol oynadığını göstermiştir. Aterosklerozun inflamatuvar komponentlerinin anlaşılmasında CRP'nin önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır (62).

Koroner arterlerin erken dönemdeki aterosklerotik lezyonlarında CRP ve terminal kompleman kompleksinin intima tabakasında birlikte bulunduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. CRP'nin polisakkaritlere bağlanma özelliği vardır. Kalsiyum iyonlarının varlığında fosfatidilkolin, fosforilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum yokluğunda ise histonlar gibi katyonlara bağlanabilir. CRP bu moleküllerden birine bağlandığı zaman kompleman sistemini klasik yol üzerinden aktive ederek pıhtılaşmayı başlatır (62).

Aterosklerotik lezyonları bulunan bireylerde yapılan immünohisto-kimyasal boyamalar sonunda intimanın fibromusküler tabakasında yaygın CRP birikimleri tespit edilmiştir. CRP'nin burada terminal kompleman kompleksi ile birlikte bulunduğu görülmüştür. Ayrıca endotel tabakası altındaki köpük hücrelerinin CRP açısından pozitif boyama vermesi CRP'nin kompleman sistemini aktive edip köpük hücrelerinin oluşumuna katılarak aterosklerotik lezyonun oluşumunu başlattığı ileri sürülmüştür (63).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Bu amaçla yüksek duyarlı CRP (high sensitivity-CRP) ölçüm metotları geliştirilmiştir (63).

CRP inflamatuvar cevaba karşı üretilen bir protein olup, inflamasyonun, doku hasarının ve enfeksiyonun hassas objektif bir belirleyicisidir. Plazma yarı ömrü 19 saat kadardır. CRP, normalde plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunur ve sağlıklı bireylerin %90'ında <3.0 mg/lt'nin altındadır (61).

Ateroskleroz multifaktöryel sebeplere bağlı bir hastalık olmakla beraber, patolojik lezyon açısından, inflamatuvar olayın başlangıcı ve ilerlemesi önemlidir. Fakat histopatolojik ve immunhistokimyasal gözlemler, aktif inflamatuvar olayın fibröz dokunun stabilizasyonunu bozarak, plak yıkımını hızlandırdığı ve koroner trombus riskini arttırdığını göstermektedir.

2.7 CKMB

CKMB 86.000 dalton ağırlığında bir miyokart hasarı göstergesidir. CKMB'nin ölçümü uzun yıllar AME tanısı için altın standart olmuştur. Radioaktif ve İmmünojenik olarak yapılan ölçümlerde plazmadaki artış 6 saat sonra başlar. Tüm hastalarda 12 saat içinde kesin yükselme görülürken , 24saatte zirveye ulaşır ve 36-72 saatte ise normale döner (64). Uygun klinik ortamda yükselen ve düşen bir modelle birlikte artışlar tanı koydurucudur (37).

Rekanalizasyonda ise CKMB daha erken zirve yapar; ortalama 12 saate, ve kalpten gelen miktarın büyük kısmı plazmada görülür. Bu nedenle CKMB'nin normale dönmesi de daha kısa sürede olur (37).

Böbrek yetmezliğinde ve hipotiroidi de ise yalancı (+)'lik olabilir. Perikardit, elektriksel hasar veya miyokarditte ise CKMB artış gösterebilir (37).

2.8 TROPONİN –I

Bu protein diğer troponinlerle beraber aktin ve miyozinin Ca'a bağlı etkileşimini düzenler. 23.500 dalton ağırlığında olup özel genlerle gelen kardiak formu sayesinde yüksek kardiak özgüllüğe sahiptir (37).

Günümüzde cTn-I kalp dışında hiçbir dokuda bulunamamıştır. Buna sadece neonatal gelişim esnasında bulunan dokular da dahildir. cTn-I kalpte 2 havuzda bulunur. Sitozolik olarak bilinen bölümde toplam cTn-I'nin %3'ü bulunmaktadır. Bu miktar sitozoldeki toplam CKMB'ye eşittir. Fakat kontraktıl aparatüs içinde geri kalan cTn-I bulunur. Bu nedenle, miyokardın gramı başına düşen cTn-I miktarı CKMB'nin 13-15 katıdır (37).

Troponin salınım modeli bu havuzlarla ilişkilidir. Erken salınım kabaca CKMB ile aynı zamanda olur. Bu havuz CKMB havuzu ile aynı boyutta olmasına rağmen daha yüksek düzeyler ve artış hızı gözlenmiştir. Bu da duyarlılığın daha

yüksek olduğuna işaret eder (65). Yüksek duyarlılığa ek olarak kontraktıl aparatıs içindeki troponin havuzu daha geç salınır. Böylece kardiak hasar sonrasında cTn-I uzun süre yüksek kalır. cTn-I'nın klirensi yavaş değildir. Yapılan çalışmalarda cTn-I'nı yarı ömrünün 1-2 saat olduğu gösterilmiştir. Hasar gören bölgelerde günler boyunca remodelling oluştukça sürekli salınım olması muhtemeldir. cTn-I'nın 6-8 gün yüksek olması beklenir ve birçok durumda daha da uzun sürebilir (37).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2004 ve Şubat 2005 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine başvuran hastalarla yapıldı. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 2005-3/6 numaralı kararı ile izin alınmıştır.

Çalışmaya 63'ü hasta grubunda 57'si kontrol grubunda olmak üzere 120 hasta alındı. Birinci grubu izole akut koroner sendrom ön tanısıyla hastaneye yatırılan hastalar oluşturdu. Bu hastalar kendi içinde önce ST elevasyonlu miyokardial enfarktüs, Non-Q miyokardial enfarktüs ve Kararsız Angina Pektoris (KAP) olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Kararsız angina pektorisli hastalar ise Braunwald'ın KAP sınıflamasındaki "Ağrının Şiddeti" ve "Klinik Durumu" kriterlerine göre seçilerek 3 alt gruba ayrıldılar.

Birinci gruptaki hastalar seçilirken hs-CRP yüksekliğine sebep olabilecek aşağıdaki etkenler öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri tespit edilerek çalışma dışı tutuldu.

- 1-Kimyasal veya fiziksel travma varlığı
- 2-Kimyasal, toksik veya alerjik inflamasyon.
- 3-Bakteriyel, viral, fungal veya paraziter enfeksiyonlar.
- 4-Kalp dışı iskemik nekroz varlığı.
- 5-Malign neoplaziler.

CKMB ve cTn-I açısından da AKS dışında yüksekliğe neden olabilecek miyokardit, elektriksel travma, kardiyak travma, kısa süre öncesinde defibrillasyon yapılmış olması veya yeni açık kalp ameliyatının olması durumlarında bu hastalar çalışma dışı tutuldular.

Yine birinci gruptaki hastalar seçilirken CKNAC yüksekliğine sebep olabilecek aşağıdaki etkenler öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri tespit edilerek çalışma dışı tutuldu.

- 1-Akut kas zedelenmesi
- 2- Muskuler distrofi hastaları

- 3-Konvülziyon atağı
- 4- Rabdomiyoliz
- 5-Uzamış egzersiz
- 6-Birden çok kas içi enjeksiyon

İkinci gruptaki hastalar ise tamamen sağlıklı bireyler ve çalıştığımız parametreleri değiştirmeyecek kişiler arasından seçildi. Bu grup içerisinde 57 hasta incelendi.

Grupların her ikisinden de kardiyak troponin-I, kalbe özgül kreatin kinaz , total kreatin kinaz ve hs-CRP için vacuette marka vakumlu tüplere bir defa kan örneği alındı.

CKMB ve CKNAC örnekleri immünoinhibisyon yöntemi ile çalışıldı. CKMB referans aralığı 2-18 ü/lt, CKNAC referans aralığı 24-195 ü/lt kabul edildi. cTn-I biyokimya ünitemizde 2. jenerasyon İNNOTERC A.I.O cihazı ile immünofluorometrik yöntemle çalışıldı. cTn-I için referans aralığı 0-0,4 mg/dl olup üst değerinin üzerindeki tüm değerler anlamlı yüksek olarak kabul edilmiştir. hs-CRP ise mikrobiyoloji ünitemizde İMMAGE immünokimyasal sistem ve kalibratör 5-plus cihazı ile nefelometrik yöntemle ölçüldü. hs-CRP referans aralığı 0-8 mgr/lt olarak kabul edildi.

Birinci grup hastalardaki CKMB, CKNAC, cTn-I ve hs-CRP düzeylerinin ortalaması ile 2. gruptaki CKMB, CKNAC, cTn-I ve hs-CRP düzeylerinin ortalaması karşılaştırıldı. Ayrıca bu parametreler kullanılarak; 1. gruptaki hastalar Non Q dalgalı ME, ST elevasyonlu ME ve KAP olarak üç sınıfa ayrılarak tanı grubuna uygun olarak CKMB, CKNAC, cTn-I ve hs-CRP yönünden kendi içinde üçlü ve ikişerli gruplar halinde karşılaştırıldı. Ayrıca Non Q dalgalı ME, ST elevasyonlu ME ve KAP'in ortalama hs-CRP değerleri ile kontrol grubunun hs-CRP değerleri karşılaştırıldı. Yine KAP'li hastalar Braunwald sınıflamasına göre üç gruba ayrılıp hs-CRP değerleri açısından kendi içinde üçlü ve ikişerli olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya aldığımız hastalar ağrının başlangıcı ve hastaneye geliş süresine uygun olarak; 0-6. saat, 7-12. saat ve 13 ve üzeri saatler şeklinde üç grupta sınıflandırılıp bir sefer kanları alındı. Her gruptaki CKMB ortalaması alınıp gruplar arası karşılaştırmalar yapıp zaman açısından anlamlılıkları araştırıldı. Ayrıca CKNAC, cTn-I ve hs-CRP yönünden de benzer şekilde Kruskal-Wallis yöntemi ile gruplar arası karşılaştırmaları yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının kişi sayıları hs-CRP referans aralığı açısından normal (0-8mg/L) ve yüksek (>8mg/L) değerlerine göre belirlenip Ki-kare yöntemi ile karşılaştırıldı.

Ayrıca pearsonun korelasyon sabitinden yararlanarak CKMB, cTn-I ve hs-CRP arasındaki korelasyon incelendi. Hastalar hs-CRP'nin referans aralığına istinaden 0-8mg/L ve 8mg/L ve üzeri olacak şekilde iki grupta sınıflandırılarak kontrol grubu ile Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver.11.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Kruskal-Wallis testi , Man Whitney U ve Ki-kare testleri kullanıldı.



BULGULAR

Çalışmamıza aldığımız 120 hastanın 63'ü hasta grubunu, 57'si ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Yaş yönünden incelendiğinde hasta grubundaki 63 bireyin yaş ortalaması $58,55 \pm 11,06$, kontrol grubundaki 57 bireyin yaş ortalaması ise $57,80 \pm 10,06$ olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdir ($t=0,39; p>0,05$).

Her iki grup cinsiyet yönünden karşılaştırıldıklarında hasta grubundaki bireylerin 41'i (%65,1) erkek ve 22'si (%34,9) bayan iken, kontrol grubundaki bireylerin 29'u (%50,9) erkek, 28'i (%49,1) bayan olup, cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsiz olarak bulunmuştur ($X^2=2,48; p>0,05$)(Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Cinsiyet yönünden grupların incelenmesi

Grup	Erkek (%)	Kadın(%)	Toplam(%)
Hasta	41 (65,1)	22(34,9)	63(100)
Kontrol	29(50,9)	28(49,1)	57(100)
Toplam	70(58,3)	50(41,7)	120(100)

Hasta grubu tanılarına göre sınıflandırıldığında 63 hastanın 8'inde(%12,7) Non Q ME, 35' inde (%55,6) ST elevasyonlu ME ve 20'sinde (%31,7) KAP tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hasta grubunun tanılarına göre sınıflaması

	Non Q ME (%)	ST Elevasyonlu ME (%)	KAP (%)	Toplam (%)
Hasta grubu	8 (12,7)	35(55,6)	20 (31,7)	63 (100)

Braunwald'ın şiddet sınıflamasına göre KAP tanısı alan 20 kişiden 5'i (%25) sınıf-1B'de, 5'i (%25) sınıf-3B içinde, 10'u (%50) ise sınıf-2B içerisinde yer almaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.3 Kardiyak belirteçlerin gruplar arası karşılaştırılması

	GRUPLAR	KİŞİ SAYISI	ORTALAMA	STANDART DEVIASYON	P
cTn-I	HASTA	63	9.93	±23.02	t=3.22
	KONTROL	57	0.09	±0.12	p<0.05
CKMB	HASTA	63	32.56	±46.91	t=4.61
	KONTROL	57	3.89	±1.5	p<0.05
hs-CRP	HASTA	63	9.82	±9.94	t=5.02
	KONTROL	57	3.04	±2.32	p<0.05
CKNAC	HASTA	63	454.66	±685.45	t=3.99
	KONTROL	57	91.10	±47.02	p<0.05

Her iki grup karşılaştırıldığında cTn-I için t=3.22 olup gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0.05).Yine CKMB için yapılan değerlendirmede t=4.61 ve p<0.05 olup her iki grup arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. hs-CRP için yaptığımız değerlendirmede t=5.02 ve p<0.05 olup iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ayrıca CKNAC için yaptığımız değerlendirmede de t=3.99 ve p<0.05 olup bunda da her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (Tablo4.3).

Tablo 4.4 Hasta grubundaki hs-CRP'nin tanılara göre ortalaması ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tanı	Hasta sayısı	hs-CRP(ort±std)	Test sonucu (student t testi)
Non Q ME KONTROL	8	9.02±2.60	p<0.05
	57	3.04±2.32	
ST elevasyonlu ME KONTROL	35	11.34±11.81	p<0.05
	57	3.04±2.32	
KAP KONTROL	20	7.48 ±7.74	p<0.05
	57	3.04±2.32	

Hasta grubundakiler tanılara göre Non-Q ME , KAP ve ST elevasyonlu ME şeklinde gruplara ayrılıp kontrol grubu ile tek tek hs-CRP açısından karşılaştırıldıkları zaman aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$), (Tablo 4.4).

Tablo 4.5 Hasta grubunda tanılara göre kardiyak belirteçlerin değerleri

TANI	cTn-I	CKMB	hs-CRP	CKNAC
NON-Q ME	5.23±4.26	38.82±21.10	9.02±2.60	543.87±339.78
ST Elevasyonlu ME	16.48±29.37	44.76±58.10	11,34±11,81	620.45±857.24
KAP	0.36±0.61	8.72±9.30	7.48±7.74	128.85±99.42
	KW=21.96 $p<0.05$	KW=14.41 $p<0.05$	KW=1.09 $p>0.05$	KW=17.63 $p<0.05$

Tanılara göre Non-Q ME , KAP ve ST elevasyonlu ME cTn-I değerleri açısından Kruskal Wallise ile üçlü olarak karşılaştırıldığında $p<0.05$ olup farklılık anlamlı bulunmuştur. Tanıya göre cTn-I değeri açısından gruplar ikişerli olarak kendi aralarında karşılaştırıldıkları zaman Non-Q ME ile KAP ve Non-Q ME ile ST elevasyonlu ME arasındaki farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), ST elevasyonlu ME ile KAP arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Gruplar CKMB yönünden karşılaştırıldıkları zaman aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). İkişerli olarak karşılaştırıldıkları zaman Non-Q ME ile ST elevasyonlu ME ve Non-Q ME ile KAP arasındaki fark önemli bulunmazken ($p>0.05$), ST elevasyonlu ME ile KAP arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplar hs-CRP açısından karşılaştırıldıkları zaman farklılık önemsiz bulunmuştur.

Gruplar CKNAC açısından karşılaştırıldıkları zaman farklılık anlamlı bulunmuştur. Non-Q ME ile KAP ve Non-Q ME ile ST elevasyonlu ME arasındaki farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), ST elevasyonlu ME ile KAP arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo4.6 Kararsız angina pektorisli hastaların şiddetine göre Braunwald sınıflaması

TANI	cTn-I (ort ±std)	CKMB (ort ±std)	hs-CRP (ort ±std)	CKNAC (ort ±std)
SINIF IB (n=5)	0.37±0.50	9.0±3.97	2.13±0.94	213±102.47
SINIF IIB (n=10)	0.41±0.80	5.75±3.46	5.27±1.94	94.20±85.31
SINIF IIIB (n=5)	0.25±0.31	14.38±17.50	17.24±10.42	114±89.16
Kruskal-Wallis	KW=1.13 (p>0.05)	KW=1.46 (p>0.05)	KW=12.91 (p<0.05).	KW=4.41 (p>0.05)

KAP'lı hastalar cTn-I yönünden tanısına göre karşılaştırıldığında sınıf 1b, sınıf 2b ve sınıf 3b arasında farklılık bulunmamıştır (p>0.05). CKMB açısından karşılaştırıldığında da sınıflar arasında farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Yine tanısına göre CKNAC yönünden karşılaştırıldığında sınıflar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (p>0.05). Fakat hs-CRP yönünden karşılaştırıldıklarında (p<0.05) olup farklılık anlamlı bulunmuştur. Yine hs-CRP yönünden gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında sınıf 1b-sınıf 2b, sınıf 1-sınıf 3b ve sınıf 2b ile sınıf 3b arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Hastaların göğüs ağrısı başladıktan acile başvurana kadar geçen süre hasta grubundakiler için ortalama 6.84 ± 4.40 saat olarak ölçülmüştür.

Tablo4.7 Kardiyak belirteçlerin ağrı sürelerine göre dağılımı

KİŞİ SAYISI(n)	Ağrı Süresi(saat)	cTn-I	CKMB	hs-CRP	CKNAC
n=22	0-6	8,29±23.77	29,46±49.20	6,44 ±6,96	483,78 ±903,20
n=13	7-12	18.67±27,49	47,35±45,67	14,57 ±11,00	618,92 ±534,05
n=8	13+	23,15±32,00	62,20±58,49	21,51 ±14,78	907,42 ±767,48
Toplam43		KW=12,54 p<0.05	KW=10,09 p<0.05	KW=4.75 p<0.05	KW=9,35 p<0.05

Ağrı sürelerine göre cTn-I değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar kendi içerisinde ikişerli olarak karşılaştırıldıklarında 0-6.saat aralığındaki cTn-I değerleri ile 7-12.saatlerdeki cTn-I ve 0-6.saat aralığındaki cTn-I değerleri ile 13+.saatlerdeki cTn-I değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Fakat 7-12.saatlerdeki cTn-I ile 13+ saatlerdeki cTn-I değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Ağrı sürelerine göre CKMB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ağrı süreleri açısından gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında 0-6. saatlerdeki CKMB ile 13+ saatlerdeki CKMB arasındaki farklılık anlamlı bulunurken 0-6. saatlerdeki CKMB değeri ile 7-12.saatler ve 7-12.saatlerdeki ile 13+. saatlerdeki CKMB değerleri arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Yine hastalar hs-CRP yönünden karşılaştırıldıklarında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar saatlerine göre ikişerli olarak karşılaştırıldıklarında 0-6 ile 7-12 .saatler ve 0-6 ile 13+. saatler arasındaki farklılık anlamlı bulunurken ($p<0.05$), 7-12 ile 13+saatler arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur($p>0.05$).

Tablo 4.8 Hasta grubundaki cTn-I, CKMB ve hs-CRP arasındaki korelasyon

		cTn-I	CKMB	hs-CRP
hs-CRP	Pearsonun korelasyon sabiti	0.277 (0.01 üzeri anlamlı)	0.344 (0.05'in üzeri anlamlı)	1.00
	Hasta sayısı	63	63	63
cTn-I	Pearsonun korelasyon sabiti	1.00	0.550 (0.01 üzeri anlamlı).	0.277 (0.05'in üzeri anlamlı)
	Hasta sayısı	63	63	63

CKMB ile hs-CRP arasında ($r=0.344$ ve $p<0.05$) orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu. Yaptığımız çalışmada cTn-I ve hs-CRP arasında da $r =0.277$, $p<0.05$ olup güçlü derecede doğru orantılı bir korelasyon saptandı. Ayrıca

cTn-I ve CKMB arasında $r=0.550$ ve $p<0.05$ olup aralarında kuvvetli bir korelasyon vardır (Tablo 4.8).

Tablo 4.9 hs-CRP referans aralığı yönünden grupların karşılaştırılması

Grup adı	hs-CRP değeri 0-8mg/L	hs-CRP değeri >8mg/L	Ki-kare (X^2) Test sonucu
Hasta grubu kişi sayısı	42	21	$(X^2)=26,08$ $p<0.05$
Kontrol grubu kişi sayısı	57		

Gruplar hs-CRP açısından hs-CRP'nin referans aralığı olan 0-8mg/L ve 8mg/L ve üzeri olarak ikiye ayrıştırıldıkları zaman (Tablo 4.9) hasta grubunda 42 kişinin hs-CRP değeri 0-8mg/L aralığında, 21 kişinin ise 8mg/L ve üzerinde yer almaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların tümü ise 0-8mg/L aralığında yer almaktaydı. Hasta ve kontrol grubu Ki-kare (X^2) ile karşılaştırıldığında $(X^2)=26,08$ olup gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Son yıllarda klasik kardiyak belirteçlerle beraber AKS'lularda daha etkin ve hızlı tanı koymak ve tedaviyi yönlendirmek için birçok araştırma yapılmaktadır. hs-CRP bir akut faz reaktanı olup karaciğerde akut bir inflamasyonu takiben genellikle 6. saatten itibaren sentezlenir. İnflamasyon aterosklerotik plağın bir komponenti olmakla birlikte AKS'ların oluşmasında da rol alan bir faktördür. İnflamatuvar belirteçler aterosklerozun oluşumunda yeni risk faktörü olarak kabul edilmektedir. hs-CRP bu faktörler içinde en iyi bilinenlerdendir (66).

Hon-Kan Yip ve ark. (67) yaptıkları çalışmada 157 ST elevasyonlu ME'lü hastanın 106'sına ilk 6 saatte 51'ine ise 6-12 saat aralığında kan alarak hs-CRP seviyelerini ölçmüşler. Ölçüm sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla 30 KAH'lı ve 30 sağlam kişiden kan örnekleri alarak bunlarda da hs-CRP düzeylerini ölçmüşlerdir. Yapılan karşılaştırma sonucunda, AKS'lularla sağlıklı bireyler ve AKS'lularla KAH'lular arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada da Non-Q ME, KAP ve ST elevasyonlu ME'lü hastaların hs-CRP ortalamaları ile kontrol grubunun hs-CRP ortalama değerleri tek tek karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) ve Hon-Kan Yip ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur (Tablo 4.4).

Yine Johann Auer ve ark. (68) yaptıkları bir çalışmada akut ME veya KAP ile yatırılan hastalardan ilk gelişlerinde kan almışlar, hs-CRP ölçümlerini kontrol grubunun ölçüm sonuçlarından yüksek bulup aradaki farklılığı da istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdakilerle uyumlu bulunmuştur (Tablo 4.4).

Hong MK ve ark. (69) ise multiple plak yırtılması ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi göstermek için damar içi ultrasonografi yapmışlardır. 122 akut ME'lü hastada yaptıkları incelemede hs-CRP yüksekliği ile multiple plak yırtılması arasında doğru orantı tespit etmişlerdir.

Teragawa H ve ark (70) ise normal koroner arter anatomisine sahip 43 hastada hs-CRP ölçümü yapıp 2 gruba (hs-CRP < 3mg/L, hs-CRP > 3mg/L)

ayırmışlardır. Daha sonra ise bu kişilerin koroner arterlerine asetilkolin infüzyonu ile koroner kan akımındaki değişiklikleri ölçmüşlerdir. Yaptıkları ölçümlerde hs-CRP>3mg/L olanlarda koroner kan akımındaki azalma hs-CRP<3mg/L olanlara göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Sonuç olarak; kronik vasküler inflamasyon ile endotelial fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki bulunarak hs-CRP yüksekliğinin stres faktörlerinin salınımında AKS'a neden olabileceği ileri sürülmüştür.

Yine Frichtlscherer S ve ark (71) da bir çalışmalarında, CRP yüksekliği olan hastalarda bu yüksekliğin endotel bağımlı vasküler dilatasyonu önlemesine bağlı olarak AKS riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Auer J ve ark (72) yaptıkları bir çalışmada, yüksek hs-CRP düzeyinin ateroskleroz oluşumu sonrasında fibröz kapsülde bozulmaya sebep olarak AKS'a neden olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada Auer J ve arkadaşları KAH olan hastalarda CRP düzeyi ile koroner arter lezyonları arası ilişkiyi incelemişlerdir. CRP seviyesi yüksek olan hastalarda lezyon uzunluğu ve lümendeki daralma orantılı olarak yüksek bulunmuştur.

Sano T ve ark (73) çalışmalarında CRP düzeyi yüksek olan hastalarda inflamasyon ve plak yırtılması neticesinde AME gelişme oranını normal populasyondan fazla bulmuşlardır. Yine Nomoto K ve ark.(74) yaptıkları bir çalışmada AKS'lularda hs-CRP değerini KAH ve sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca plak yırtılması ve destabilizasyonu ile hs-CRP yüksekliği ve AKS arasında korelasyon bulmuşlardır.

Berk BC ve ark (20) bir çalışmalarında KAP'lı hastalarda hs-CRP değerine bakmışlar ve %90 oranında yüksek bulmuşlardır. Bu bulgular bize hs- CRP'nin KAP'te yükselmesinin koroner arteritis ve miyokardiyal inflamasyona bağlı olabileceğini göstermiştir. Ülseratif plak yüzeyinde oluşan mikroembolilerin neden olduğu miyokardiyal inflamasyonun koroner vazospazm ve trombus oluşumuna neden olduğu sonucuna varılmıştır. Kosuge M ve ark.(75) yaptıkları çalışmada 280 hasta incelenmiş. Bunların 95'i sağlıklı 48'i KAH ve 137'i ise KAP grubunda yer almaktaydı. KAP'li hastaların 39'u klas1b, 22 'si klas 2b ve 76'sı ise klas 3b içindeydi. KAP'li hastaların ilk geliş hs-CRP düzeyi ölçülmüş ve en yüksek değer klas 3b de bulunmuş. Bu kişilerde semptomların fiziksel aktivite ile başlama sınırı da düşük bulunmuş.Sonuç olarak KAP klas 3b de aktif inflamasyonun AME

gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada da hs-CRP düzeyi klas 3b de diğer KAP alt gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (tablo 4.6).

Zairis MN ve arkadaşları da (7) bir çalışmalarında KAP' lı ve hs- CRP düzeyi yüksek olan bireylerde anjiyografik olarak çoklu lezyon veya trombüs miktarının daha fazla olduğunu belirlemişlerdir.

Yine Zairis MN ve arkadaşlarının(76) yaptıkları başka bir çalışmada hs-CRP yüksekliği ile koroner arterlerde hızlı ateroskleroz arasında kuvvetli bir ilişki bulmuşlardır.

Avanzas P ve ark (77) yaptıkları 150 kişilik çalışmada CRP düzeyi ile angina atakları arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar.

Jahn J ve ark. (78) yaptıkları bir çalışmada AKS tanısı alan hastalarda hs-CRP düzeyine bakmışlar ve hs -CRP düzeyi yüksek olan ve düşme eğilimine girmeyenlerin AKS nüksünün fazla olduğunu bulmuşlardır.

Bodi V ve ark. (79) 419 ST elevasyonu olmayan AKS' li hastada cTn-I ve hs-CRP düzeyine bakmışlar ve hs-CRP düzeyi yüksek olan hastalarda cTn-I düzeyini de yüksek bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada da $r = 0.277, p < 0.05$ olup cTn-I ve hs-CRP arasında orta derecede doğru orantılı bir korelasyon saptandı.. (Tablo 4.7)

De beer FC ve ark.(80) yaptıkları çalışmada ME, KAP ve KAH olan hastalarda CRP ve CKMB düzeyini ölçmüşlerdir. Yaptıkları ölçümlerde CRP' nin geç dönemde yükselmeye başladığını, CKMB' nin ise 15. saatte zirve yapıp geç dönemde normale döndüğünü saptamışlardır. Fakat CRP düzeyi yüksek olan hastalarda komplikasyon oranını yüksek bulmuşlardır. Yine Cabala M ve Gajdosz R'nin (81) yaptıkları bir çalışmada cTn-I ve hs-CRP'nin AKS'lerin tanısındaki önemine bakılmış. AME'te cTn-I ve hs-CRP %88.4 oranında duyarlılıkla yüksek bulunmuştur. Ayrıca ST elevasyonlu ME'te cTn-I ve hs-CRP arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise 7-12 saatlerdeki hs-CRP değeri genel olarak hs-CRP referans aralığının (0-8mg/l) üzerinde bulundu (Tablo 4.7). Yine çalışmada CKMB ile hs-CRP arasında ($r = 0.344$ ve $p < 0.05$) ve hs-CRP ile cTn-I arasında ($r = 0.277$ ve $p < 0.05$) orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu (Tablo 4.7,4.8). Cabala M ve Gajdosz R'nin yaptıkları çalışma sonuçlarımız ile uyumlu bulunmuştur.

Auer J ve ark.(68) AKS ve koroner arter hastalarında hs-CRP düzeyine bakmışlar, AKS' lu hastalarda geliş değerini, KAH' ı olan hastalardan yüksek bulmuşlardır. 72. saate kadar aldıkları kan örneklerinde ise hs-CRP ile CKMB ve cTn-I düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır.

Yapmış olduğumuz çalışmada hasta grubundaki 21 hastanın hs-CRP değerleri referans aralığından yüksek bulundu, kontrol grubunda ise tüm hastaların hs-CRP değerlerini referans aralığı içerisinde bulduk ve iki grup arasında yaptığımız istatistiksel değerlendirme sonucunda aradaki farklılık anlamlı bulundu. Literatürde de birçok çalışmada AKS'lu kişilerde yapılan ölçümler sonucunda hs-CRP seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.(Tablo 4.3)

Belirttiğimiz gibi yapılan çalışmalarda koroner arterlerdeki trombus oranı veya çoklu damar tutulumu arasında bir korelasyon bulunmuştur.(7,72) Bizim çalışmamızda da ST elevasyonlu ME'de hs-CRP ortalamasını diğer gruplara (Non-Q ME ve KAP) göre yüksek olarak bulduk.Yani kollateral dolaşımın olmaması ve lümenin tıkanma oranı ile kalp dokusundaki yıkımın fazla olması ile hs-CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu.

Akut faz reaktanlarından biri olan hs-CRP'nin KAP'te myokardiyal inflamasyonun, AME'de de myokart nekrozunun hassas bir göstergesi; myokardiyal inflamasyonun ve nekrozun da güçlü bir hs-CRP uyarıcısı olduğu kesindir. Duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşük bir tanı kriteri olan hs-CRP'nin CKMB ve cTn-I ile beraber yükselmesi tanıyı destekleyebilir. Ancak tek başına pozitif olması durumunda AKS'larda bir tanı kriteri olamaz. Negatif olduğu durumlarda ise, CKMB ve cTn-I'da yükselme yoksa, ayırıcı tanıda yardımcı olarak AKS' ların tanısını ekarte ettirebilir.

SONUÇLAR

- 1- Acil serviste CKMB, CKNAC ve cTn-I ile beraber hs-CRP ortalaması AKS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı ve yüksek bulunmuştur.
- 2- hs-CRP AKS'lar içinde en fazla ST elevasyonlu ME'lülerde yüksek bulunmuştur.
- 3- hs-CRP ortalaması KAP sınıf-3b'de diğer KAP sınıflarına ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- 4- hs-CRP ortalaması özellikle 7. saatten sonra referans aralığının üzerinde bulunmuştur.
- 5- hs-CRP yüksekliği ile diğer kardiyak belirteçler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.



KAYNAKLAR

1. Pehlivanoglu S. Akut miyokart infarktüsü ve koroner kalp hastalığının klinik epidemiyolojisi. (Ed.) Enar R., Kültür Say.M., Özgen Z., Seçkin Pehlivanoglu . Miyokard infarktüsü klübü eğitim toplantısı raporu, Kayseri, 1998; 1-19.
2. Karaeren H., Erinç K., Sağ C., Özcan N. Akut Miyokart Enfarktüsü. Ed. Özcan N. Koroner Kalp Hastalıkları. Ankara, 1997; 397-473.
3. Khan G.M., Topol E.J. Akut myokart enfarktüsü. (Ed) Ekrem N.Canbek Kalp Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi-Ankara, William ve Wilkins, 1997; 1-55.
4. Kültürsay H. Giriş ve Epidemiyoloji. Ed. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. İzmir, Argos Yayıncılık, 2001;1-31.
5. Enar R. Akut myocard infarktüsünün fizyopatolojisi. (Ed.) Enar R. Kültür Say H., Öngen Z., Seçkin Pehlivanoglu . Miyokard infarktüsü klübü eğitim toplantısı raporu. Kayseri , 1998; 19-29.
6. Alexander R.W., Pratt M.C. Roberts R. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. Ed. Alexander R.W., Schlant.
7. Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ, Thoma MA ve ark. .C-reactive protein and multiple complex artery plaques in patients with primary unstable angina. Atherosclerosis 2002; 164:355-9.
8. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI,Higgins G.Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. Atherosclerosis 1999;145:375-9
9. Braunwald E, Jones RH, Mark DB ve ark. .Diagnosing and managing unstable angina. Circulation 1994;90:613-22.
10. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical practice guidelines. US Department of Health and Human Services. AHCPR Publication No 94-0602,1994.
11. Theroux P,Fuster V. Acute coronary syndromes unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1998;97:1195-206.
12. Farb A, Burke AP, Tang AL ve ark. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996;93:1354-1363.

13. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, ve ark. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who die suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-1282. *Circulation* 1998;97:2110-2116
14. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, ve ark. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women.
15. Sato T, Takebayashi S, Kohehi K. Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes/macrophages in patients with unstable angina. *Atherosclerosis* 1995;68:191-197.
16. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G ve ark. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1998;88:358-363.
17. Libby P. Molecular basis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
18. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, ve ark. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and-9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Col Cardiol* 1998;32:368-372.
19. Van der Wall AC, Becer AE, van der Loos CM, Das PK. site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory proces irrespective of dominant plaque morphology. *Circulation* 1995;89:36-44.
20. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-172.
21. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, ve ark. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994;331:417-424.
22. Haverkate F, Thompson SG, Pyk SDM ve ark., for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-466.
23. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, ve ark. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-877.

24. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E ve ark. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562-1569.
25. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR ve ark. Increased platelet activity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:352-358.
26. Davi G, Gresele P, Violi F, ve ark. Diabete Mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vasculer disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo: Evidence derived from the study of peripheral areterial disease. *Circulation* 1997;96:69-75.
27. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A ve ark. Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes. *Lancet* 1997;350:404-407.
28. İkedá H, Takajo Y, Ichiki K, ve ark. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995;92:1693-1696
29. Neri Seneri GG, Abbate R, Gori AM ve ark. Transient intermittent lymphocyte is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992;86:790-797.
30. Jude B, Agraou B, McFadden EP ve ark. Evidence for time dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1996;93:2121-2127.
31. Toschi V, Gallo R, Lettino M ve ark. Tissue factors modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-599.
32. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J ve ark. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: Implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-3097.
33. Soejima H, Ogawa H, Yasue H ve ark. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;99:2908-2913.
34. Hoffmeister HM, Jur M, Wendal HP ve ark. Alterations in coagulation and fibrinolytic and kallikrein-kinin systems in the acute and postacute phases in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 1995;91:2520-2527.
35. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90:5-11.

36. Zeiher A, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: A clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995;91:941-947.
37. Valentine F, Alexander W, O'Rourke RA ve ark. Akut Miyokard İnfarktüsülü Hastaların Tanı ve Tedavisi. *Hurst's The Heart* 2002:1275-1359.
38. Davies MJ, Thomas AJ, Knapman Pa Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering from sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1985;73:418-427.
39. Prof. Dr.Hasan Gök.Klinik Kardiyoloji. Nobel tıp kitapevi 1. baskı 2002:273-323
40. Killip T III, Kimball JT. Treatment of miyocardial infarction in a coronary care unit: A two year experience with 250 patients: *Am J Cardiol* 1967;20:457
41. Erhardt L, Sjogren A, Wahlberg I. Single right sided precordial lead in the diagnosis of right ventricular involvement in inferior myocardial infarction. *Am Heart J* 1976;91:571.
42. Sivertssen E, Hoel B, Bay G ve ark. Electrocardiographic atrial complex and acute miyocardial infarction. *Am J Cardiol* 1973;31:450
43. Gibson RS, Boden WE, Theroux P ve ark. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave miyocardial infarction Results of a double blind, randomized, multienter trial. *N Eng J Med* 1986;315:423.
44. Puleo PR, Meyer D, Wathen C ve ark. Use of rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1994;331:561.
45. Gibson RS. Non-Q-wave miyocardial infarction diagnosis ,prognosis and management. *Curr Probl Cardiol* 1988;13:9.
46. Guadagnoli E, Hauptman PJ, Ayanian JZ ve ark. Variation in the use of cardiac procedures after miyocardial infarction. *N Eng J Med* 1995;333:573.
47. De Wood MA, Stifter WF, Simpson JS ve ark. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1986;315:417.

48. Decanay S, Kennedy HL, Uretz E ve ark. Morphological and quantitative angiographic analyses of progression of coronary stenosis: A comparison of Q wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:1739.
49. Report of the Working group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung, and Blood Institute. 1981;114-122.
50. Baum RS, Alvarez H 3rd, Cobb LA. Survival after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1974;50:1231-35.
51. Fania L Samuels, Marchlinski FE. Ani Kardiyak Ölüm. Crawford kardiyoloji (Ed.) Arif Nihat Dursun And Danışmanlık Ltd. şirketi 2003;4:17.1-9.
52. Kligfeld P, Levy D, Devereaux RB, Savage DD. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113:1298-1307.
53. Nidhimura RA, McGoon MD, Shub C ve ark. Echocardiography documented mitral valve prolapse: Long term follow up of 238 patients. *N Eng J Med* 1985;313:1305-1309.
54. Vohra J, Sahte S, Warren R ve ark. Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *PACE* 1993;16:387-393.
55. Valentine F, Alexander W, O'Rourke RA ve ark. Ani Kalp Ölümü. Hurst's The Heart 2002;1015-39
56. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ ve ark. catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-parkinson white syndrome) by radiofrequency current. *N Eng J Med* 1991;324:1605-1611.
57. Leitch JW, Klein GJ, Yee R ve ark. prognostic value of electrophysiologic testing in patients with Wolff-Parkinson-White pattern . *Circulation* 1990;82:1718-1723.
58. Zardini M, Yee R, Thakur RK ve ark. Risk of sudden arrhythmic death in the Wolff- Parkinson-White syndrome. Current perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:966-975.
59. Roden DM, Lazzara R, Rosen M ve ark. Multiple mechanisms in the long QT syndrome: Current knowledge, gaps and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1996-2012.
60. Goldstein S, Landis J, Leighton R ve ark. Characteristics of the resuscitated out of hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. *Circulation* 1981;64:977-84.

61. Pepys MB. The acute phase response and CRP. IN: Wetherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. Oxford textbook of medicine third ed. Oxford England: Oxford University Press 1995;75:1527-1533.
62. Rifai N, Ridker PM: hs-CRP: A novel and promising marker of coronary heart disease. Clin Chem 2001;47:403-411.
63. Torzewski J, Torzeviski M, Boyer DE. C-reactive protein frequently co-localized with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Atherosclerosis, Thrombosis and vascular biology 1988;18:1386-1392.
64. Zimmermann J, Frömm R, Meyer D, ve ark Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation 1999;99:1671-7.
65. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y ve ark. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clin Chem 1994;40:1291-5.
66. Mirat J, Raguz M, Romić Z ve ark. Inflammation markers in acute coronary syndrome. Acta Med Croatica. 2004;58(2):115-7.
67. Hon-Kan Yip, Chiung-Jen WU, Hsueh-Wen Chang ve ark. Levels and values of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Within 6 Hours After the Onset of Acute Myocardial Infarction. Chest 2004;126:1417-1422.
68. Auer J, Berent R, Lassnig E ve ark. C-reactive Protein and Coronary Artery Disease. Japanese Heart Journal Vol.43(2002);6:607-619.
69. Hong MK, Mintz GS, Lee CW ve ark. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. Circulation. 2004 Aug 24;110(8):928-33.
70. Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K ve ark. Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. Heart. 2004 Jul;90(7):750-4.
71. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH ve ark. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. Circulation 2000 Aug. 29;102 (9):1000-6

72. Auer J, Rammer M, Berent R, ve ark. Relation of C-reactive protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J*;54:284-8.
73. Sano T, Tanaka A, Namba M, ve ark. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003 Jul 22;108(3):282-5.
74. Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I ve ark. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol*. 2003 Nov;42(5):201-6.
75. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T ve ark. Differences in inflammatory activity at the onset of acute myocardial infarction according to the clinical presentation of preinfarction angina. *Jpn Circ J*. 2001 aug;65(8):707-10.
76. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS ve ark. C-reactive protein and rapidly progressive coronary artery disease—is there any relation? *Clin Cardiol*. 2003 Feb;26(2):85-90.
77. Avanzas P, Arroyo-espliguero R, Cosin-sales J, ve ark. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2004 (7);175(1):151-7.
78. Jahn J, Hellmann I, Maass M, ve ark. Time-Dependent Changes of hs-CRP Serum Concentration in Patients With Non -ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Herz* 2004 Dec;29(8):795-801.
79. Bodi V, Nunez J, Sanchis ve ark. Why does C-reactive protein increase in non-ST elevation acute coronary syndromes? Role of Myocardial damage. *Int J Cardiol*. 2003dec ;92(2-3):129-135.
80. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, ve ark. Measurement of the serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982 Mar;47(3):239-43.
81. Cabala M ve Gajdosz R. The role of serum troponin I and high sensitivity C-reactive protein concentrations in early diagnosis of acute coronary syndrome in patients admitted to Emergency Unit. *Przeg Lek* .2004;61(9):906-9.