

## Akut miyokard infarktüsü nedeniyle primer perkütan girişim uygulanan hastalarda başvuru anındaki hs-CRP düzeyinin önemi

The significance of admission hs-CRP in patients undergoing primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction

Dr. Kumral Ergün Çağlı, Dr. Serkan Topaloğlu, Dr. Dursun Aras, Dr. Emre Nuri Günel,<sup>1</sup>  
Dr. Mehmet Fatih Özlü, Dr. Belma Uygur, Dr. Erkan Baysal, Dr. Nihat Şen

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara;

<sup>1</sup>Kütahya Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kütahya

**Amaç:** Akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) nedeniyle primer perkütan girişim (PKG) yapılan hastalarda, başvuru anındaki yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyinin miyokard reperfüzyonu ve hastane içi istenmeyen olaylar açısından önemi değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Semptomların ilk altı saatinde akut STEMI nedeniyle PKG uygulanan ardışık 43 hastanın (34 erkek, 9 kadın; ort. yaş 59±11) koroner anjiyogramlarında, TIMI akım derecesi, düzeltilmiş TIMI kare sayısı ve miyokardın boyanma derecesi (MBD) belirlendi. İşlem sonrası 90. dakika elektrokardiyogramları ST-segment düzelmesi açısından incelendi. Hastanede yatış süresince gelişen istenmeyen kardiyovasküler olaylar kaydedildi. Perkütan girişimden hemen önce alınan kanda, immünelometrik yöntemle hs-CRP düzeyi ölçüldü.

**Bulgular:** Ortalama hs-CRP düzeyi 1.35±1.17 mg/dl bulundu. Ortanca değerine göre (0.98 mg/dl), hs-CRP düzeyi düşük olan grupta (n=22) hipertansiyon oranı daha düşük (p=0.047), sol ön inen ve sirkumfleks arterlerin TIMI kare sayıları daha az (sırasıyla, p=0.010 ve p=0.033), ST düzelmesi daha fazla (p=0.000), MBD daha iyi (p=0.015) ve hastanede yatış süresi daha kısa (p=0.028) bulundu. Altı hastada (%14) istenmeyen kardiyovasküler olay gelişti; bunların beşinde (5/21) hs-CRP 0.98 mg/dl'nin üzerindeydi. hs-CRP düzeyi ile sol ön inen arter (r=0.388, p=0.01) ve sirkumfleks arterin (r=0.336, p=0.027) düzeltilmiş TIMI kare sayıları ve hastanede yatış süresi (r=0.357, p=0.019) arasında anlamlı pozitif; MBD arasında (r=-0.415, p=0.006) anlamlı negatif ilişki saptandı. Çoklu regresyon analizinde hs-CRP, ST düzelmesinin bağımsız göstergesi idi (p=0.008). ROC analizinde, 0.88 mg/dl'den yüksek hs-CRP'nin kötü MBD'yi tahmin etmedeki duyarlılığı %73, özgüllüğü %31 bulundu (%95 güven aralığı 0.577-0.899, p=0.01).

**Sonuç:** Primer PKG uygulanan STEMI hastalarında başvurudaki yüksek hs-CRP düzeyi kötü miyokard reperfüzyonu ve hastanede yatış süresinin uzaması ile ilişkilidir.

**Anahtar sözcükler:** Anjiyoplasti, transluminal, perkütan koroner; kan akım hızı; koroner dolaşım; C-reaktif protein; elektrokardiyografi; miyokard infarktüsü; miyokard reperfüzyonu; prognoz.

**Objectives:** We evaluated the role of admission high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level in estimating myocardial perfusion and in-hospital adverse events in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI).

**Study design:** The study included 43 consecutive patients (34 males, 9 females; mean age 59±11 years) who underwent PCI for STEMI within six hours after the onset of symptoms. Coronary angiograms were evaluated with respect to TIMI flow grade, corrected TIMI frame count, and myocardial blush grade (MBG). Electrocardiograms obtained 90 min after PCI were analyzed for ST-segment resolution. In-hospital adverse events were recorded. hs-CRP level was measured by immunonephelometry in blood obtained immediately before PCI.

**Results:** The mean hs-CRP level was 1.35±1.17 mg/dl. Based on the median hs-CRP value (0.98 mg/dl), 22 patients with a low hs-CRP level had a lower frequency of hypertension (p=0.047), decreased TIMI frame counts of the left anterior descending (p=0.010) and circumflex (p=0.033) arteries, a higher rate of ST resolution (p=0.000), improved MBG (p=0.015), and shorter hospitalization (p=0.028). Adverse events occurred in six patients (14%), in five of whom (5/21) the hs-CRP level was above 0.98 mg/dl. hs-CRP was significantly correlated with corrected TIMI frame counts of the left anterior descending (r=0.388, p=0.01) and circumflex arteries (r=0.336, p=0.027), length of hospitalization (r=0.357, p=0.019), and inversely correlated with MBG (r=-0.415, p=0.006). In multivariate regression analysis, hs-CRP was found to be an independent predictor of ST resolution (p=0.008). ROC analysis showed that a higher level of hs-CRP than 0.88 mg/dl predicted poor MBG with 73% sensitivity and 31% specificity (95% CI 0.577-0.899, p=0.01).

**Conclusion:** In STEMI patients undergoing primary PCI, high levels of admission hs-CRP are associated with poor myocardial perfusion and longer hospitalization.

**Key words:** Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; blood flow velocity; coronary circulation; C-reactive protein; electrocardiography; myocardial infarction; myocardial reperfusion; prognosis.

Geliş tarihi: 25.07.2008 Kabul tarihi: 21.11.2008

Yazışma adresi: Dr. Kumral Ergün Çağlı. MNG Sitesi, 3. Blok, No: 18, 06450 Oran, Ankara.

Tel: 0312 - 306 18 22 e-posta: kumralcagli@yahoo.com

İnflamasyon, aterosklerozis sürecinde ve akut koroner sendrom patogenezinde önemli bir role sahiptir.<sup>[1]</sup> Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sırasında oluşan miyokard hasarı, immün, vasküler ve interstisyel dokular tarafından çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Salınan bu sitokinler, hücre büyümesi ve migrasyonu gibi biyolojik süreçlerde yer alarak, hasarlı dokunun onarımına ve bu yeni duruma uyuma katkı sağlarlar. Aşırı oranda salındıklarında ise, kendileri doku hasarına neden olarak kalp yetersizliği ve ölüm gibi istenmeyen olayların gelişimine yardımcı olurlar.<sup>[2]</sup>

Sistemik inflamatuvar göstergelerden biri olan C-reaktif protein (CRP), sağlıklı bireylerde koroner olay gelişim riskini gösterdiği gibi,<sup>[3]</sup> hem ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsünde (STEMI)<sup>[4]</sup> hem de ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlarda<sup>[5]</sup> artmış kısa ve uzun dönem kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. İnfarkt boyutu,<sup>[6]</sup> anjiyografik olarak belirlenmiş çoğul kompleks koroner lezyon varlığı,<sup>[7]</sup> AMİ sonrası gelişen kalp yetersizliği,<sup>[8]</sup> yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon<sup>[9]</sup> ve kardiyak yırtılma<sup>[10]</sup> yüksek CRP düzeyi ile ilişkilendirilmiş diğer durumlardır.

C-reaktif protein düzeyi, STEMI nedeniyle primer perkütan girişim (PKG) yapılan hastalarda da değerlendirilmiştir. Akut STEMI nedeniyle primer PKG yapılan hastalarda işlem öncesi CRP düzeyinin yüksek olması, erken komplikasyonların güçlü bir belirteci olarak bulunmuştur.<sup>[11]</sup> Benzer şekilde, STEMI nedeniyle primer PKG veya trombolitik tedavi uygulanan bir hasta grubunda, reperfüzyon öncesi CRP düzeyi yüksek olan hastalarda miyokard hasarı ve 18 aylık mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>[12]</sup>

Bu çalışmada, akut STEMI nedeniyle semptomların ilk altı saatinde primer PKG uygulanan hastalarda, başvuru anındaki yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeyi ile miyokard reperfüzyon göstergeleri ve hastane içi istenmeyen olaylar arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Mayıs-Kasım 2007 döneminde akut STEMI nedeniyle semptomların ilk altı saatinde primer PKG uygulanan ardışık 43 hasta (34 erkek, 9 kadın; ort. yaş 59±11) alındı. Akut STEMI tanısı ACC/AHA/ESC ölçütleri kullanılarak doğrulandı.<sup>[13]</sup> İşlem öncesinde tüm hastalarda sorumlu damarda TIMI 0-2 akım vardı.

Koroner baypas öyküsü olanlar, safen ven greft lezyonu bulunanlar, kardiyojenik şok gelişenler, sol ana

koroner arter hastalığı olanlar, son bir ay içinde AMİ, cerrahi girişim ya da travma öyküsü olanlar; kronik inflamatuvar, renal, endokrin hastalığı olanlar, aktif infeksiyonu bulunanlar, hs-CRP düzeyi >10 mg/dl olanlar ve malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı ve her hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

Her hastaya başvuru anında ve PKG'den 90 dakika sonra 12-derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyogramı (EKG) çekildi. Bu EKG'ler, hs-CRP düzeyini bilmeyen iki araştırmacı tarafından >%70 ST-segment düzelmesi açısından incelendi.

Her hastaya standart tekniklerle primer PKG uygulandı. Judkins tekniği kullanılarak yapılan koroner anjiyografi ve balon anjiyoplastiyi takiben sorumlu damara rutin stentleme yapıldı. Tüm hastalara çıplak metal stent (Ephesos II, Nemed, İstanbul, Türkiye) yerleştirildi. Koroner anjiyogramlarda, hastaların klinik ve laboratuvar bilgilerini bilmeyen deneyimli iki girişimsel kardiyolog tarafından şunlar değerlendirildi: Sorumlu damarın işlem öncesi ve işlem sonrası TIMI akım dereceleri, sorumlu damar dışındaki majör epikardiyal damarların işlem öncesi düzeltilmiş TIMI kare sayıları, TIMI 3 akım elde edilen sorumlu damarların işlem sonrası düzeltilmiş TIMI kare sayıları ve miyokardın boyanma derecesi (MBD). TIMI akım derecesini belirlemede daha önce tanımlanmış olan dereceleme sistemi kullanıldı (TIMI 0: tıkanıklık distalinde akım ve perfüzyon yok; TIMI 1: tıkanıklık distaline penetrasyon var, ancak perfüzyon yok; TIMI 2: kısmi perfüzyon; TIMI 3: tam perfüzyon).<sup>[14]</sup> Düzeltilmiş TIMI kare sayısı Gibson ve ark.<sup>[14]</sup> tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak belirlendi (Enjekte edilen kontrast maddenin tanımlanan standart distal yatak noktalarına ulaşması için geçen anjiyografik kare sayısı; sol ön inen arter için elde edilen sayı 1.7'ye bölünerek düzeltilti.). Miyokardın boyanma derecesi ise aşağıdaki şekilde tanımlandı: MBD 0: Miyokard boyanması yok veya çok az; MBD 1: Miyokard kontrast tarafından boyanır, ancak kontrast madde mikrovasküler yapıyı terk edemediğinden sonraki enjeksiyona kadar boyanma kalır; MBD 2: Miyokard kontrast tarafından boyanır, ancak çok yavaş yıkandığından enjeksiyonun sonu itibarıyla hala belirgin boyanma vardır; MBD 3: Miyokardın kontrast madde ile normal boyanması ve yıkanması, enjeksiyon sonunda miyokarda hiç boya kalmaması veya çok az boyanma olması.<sup>[15]</sup>

Tüm hastalara acil servise kabullerini takiben 300 mg aspirin, 70-100 IU/kg heparin ve 600 mg klopidogrel yükleme dozu uygulandı. Glikoprotein IIb/IIIa

reseptör antagonisti kullanımı operatörün tercihinin bırakıldı. Her hastaya en az bir ay süreyle klopidogrel 75 mg/gün kullanması önerildi.

Elektrokardiyografiden hemen sonra alınan periferik venöz kan örneklerinde hs-CRP düzeyi, immünofelometri yöntemi kullanılarak (IMMAGE Immunochemistry Systems; Beckman Coulter, California, USA) belirlendi.

Her hasta için hastanede yatış süresi ve bu süre içinde gelişen tüm istenmeyen kardiyovasküler olaylar (ölüm, tekrarlayan miyokard infarktüsü, tekrarlayan semptomatik miyokard iskemisi, stent trombozu, inme, kanama) kaydedildi. Tekrarlayan miyokard infarktüsü tanısında ACC/AHA/ESC ölçütleri kullanıldı.<sup>[13]</sup> Tekrarlayan miyokard iskemisi, 10 dakikadan fazla süren ve ST-segment deviyasyonunun eşlik ettiği göğüs ağrısı olarak tanımlandı. Stent trombozu tanısı ve sınıf-

lamasında 'Academic Research Consortium' tanımlaması kullanıldı.<sup>[16]</sup> Önemli ve hafif kanama sınıflamasında 'TIMI Kanama Sınıflaması Şeması' kullanıldı.<sup>[17]</sup>

**İstatistiksel değerlendirme.** İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 13.0 paket programıyla yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) veya yüzdelik olarak ifade edildi. Gruplararası farkın belirlenmesinde ki-kare testi, Fisher *exact* test, bağımsız örneklerde t-testi ve Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Hs-CRP düzeyinin kötü MBD'yi belirlemedeki kesim değeri ROC analizi ile belirlendi. Miyokard boyanma derecesi, ST-segment düzelmesi ve hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olay oluşumunun bağımsız göstergelerini belirlemek üzere, ilgili olabilecek tüm değişkenlerin (yaş, cinsiyet, semptom süresi, kapı-balon zamanı, işlem öncesi ve sonrası TIMI akım dere-

**Tablo 1. Çalışma gruplarında klinik özellikler, laboratuvar ve perkütan girişim verileri**

	Toplam (n=43)			hs-CRP <0.98 mg/dl (n=22)			hs-CRP $\geq$ 0.98 mg/dl (n=21)			p
	Sayı	Yüzde	Ort. $\pm$ SS	Sayı	Yüzde	Ort. $\pm$ SS	Sayı	Yüzde	Ort. $\pm$ SS	
Yaş			59 $\pm$ 11			58 $\pm$ 10			61 $\pm$ 12	0.316
Cinsiyet										0.650
Erkek	34	79.1		18	81.8		16	76.2		
Kadın	9	20.9		4	18.2		5	23.8		
Risk faktörleri										
Diyabetes mellitus	10	23.3		5	22.7		5	23.8		0.933
Hipertansiyon	18	41.9		6	27.3		12	57.1		<b>0.047</b>
Hiperkolesterolemi	15	34.9		7	31.8		8	38.1		0.666
Sigara	26	60.5		14	63.6		12	57.1		0.663
Aile öyküsü	11	25.6		5	22.7		6	28.6		0.661
Kullanılan ilaçlar										
Aspirin	13	30.2		7	31.8		6	28.6		0.817
Statin	6	14.0		5	22.7		1	4.8		0.089
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	7	16.3		2	9.1		5	23.8		0.191
Anjiyotensin reseptör blokleri	4	9.3		2	9.1		2	9.5		0.961
Miyokard infarktüsü yerleşimi										
Anterior	23	53.5		12	54.6		11	52.4		
İnferior	19	44.2		9	40.9		10	47.6		
Posterolateral	1	2.3		1	4.6		-			
Semptom başlangıcından itibaren geçen süre (sa)			3.3 $\pm$ 1.7			2.9 $\pm$ 1.6			3.7 $\pm$ 1.7	0.093
Kapı-balon zamanı (dk)			24.6 $\pm$ 11.0			21.6 $\pm$ 9.6			27.9 $\pm$ 11.8	0.062
Sorumlu damar										
Sol ön inen arter	23	53.5		12	54.6		11	52.4		
Sağ koroner arter	17	39.5		8	36.4		9	42.9		
Sirkumfleks arter	3	7.0		2	9.1		1	4.8		
İşlem öncesi akım derecesi										
TIMI 0	28	65.1		12	54.6		16	76.2		
TIMI 1	6	14.0		3	13.6		3	14.3		
TIMI 2	9	20.9		7	31.8		2	9.5		
Başlangıç hs-CRP (mg/dl)			1.35 $\pm$ 1.17			0.56 $\pm$ 0.29			2.18 $\pm$ 1.17	
Hastanede yatış süresi (gün)			5.0 $\pm$ 1.4			4.5 $\pm$ 0.6			5.6 $\pm$ 1.7	<b>0.028</b>

**Tablo 2. Hasta gruplarında perkütan girişim ile ilişkili özellikler**

	hs-CRP <0.98 mg/dl (n=22)	hs-CRP ≥0.98 mg/dl (n=21)	p
TIMI akım derecesi			
İşlem öncesi	0.77±0.92	0.33±0.65	0.081
İşlem sonrası	2.77±0.43	2.57±0.67	0.248
TIMI kare sayısı			
Sol ön inen arter	26.81±22.74	38.42±23.78	<b>0.010</b>
Sirkumfleks arter	20.9±11.95	32.0±22.4	<b>0.033</b>
Sağ koroner arter	16.09±7.62	20.47±11.47	0.146
ST-segment düzelmesi (n, %)	19 (%86)	3 (%14)	<b>0.000</b>
Miyokard boyanma derecesi	0.54±0.50	0.19±0.40	<b>0.015</b>

cesi, düzeltilmiş TIMI kare sayıları, MBD, ST-segment düzelmesi, hs-CRP düzeyi, hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olay) dahil edildiği çokdeğişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm analizler için  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri ve perkütan girişime ait verileri Tablo 1'de gösterildi. Hastalar ortanca hs-CRP düzeyine göre (0.98 mg/dl), hs-CRP düzeyi ortanca değer altında ( $n=22$ ) ve üstünde ( $n=21$ ) olanlar şeklinde gruplandırıldıktan sonra, iki grup arasında temel klinik özellikler, PKG ile ilişkili özellikler ve hastane içi klinik sonuçlar karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, aile öyküsü, sigara, aspirin, statin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokleri kullanımı açısından fark bulunmadı. Hipertansiyon görülme oranı ( $p=0.047$ ) ve hastanede yatış süresi ( $p=0.028$ ) hs-CRP düzeyi düşük olan grupta anlamlı derecede daha az idi (Tablo 1).

Perkütan girişim ile ilişkili özellikler Tablo 2'de gösterildi. Buna göre, hs-CRP düzeyi düşük olan grupta sol ön inen arter ve sirkumfleks arterin düzeltilmiş TIMI kare sayıları daha düşük (sırasıyla,  $p=0.010$  ve  $p=0.033$ ), ST-segment düzelmesi daha fazla ( $p=0.000$ ) ve MBD daha iyi ( $p=0.015$ ) bulundu.

Altı hastada (%14) hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olay gelişti. Bunlar, birer hastada akut ve subakut kesin tromboz, bir hastada tekrarlayan semptomatik miyokard iskemisi, iki hastada hafif, bir hastada önemli olmak üzere girişim yeri ile ilişkili kanama idi. Hafif kanama gelişen hastaların birinde glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti kullanılmıştı.

Hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olay gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, kapı-balon zamanı ( $28.3 \pm 12.1$  dk ve  $24.0 \pm 10.9$

dk,  $p=0.341$ ) ve TIMI MBD ( $0.17 \pm 0.40$   $0.40 \pm 0.49$ ,  $p=0.267$ ) benzer bulunurken, hs-CRP düzeyi daha yüksekti ( $2.17 \pm 1.0$  mg/dl ve  $1.22 \pm 1.14$  mg/dl,  $p=0.035$ ). Öte yandan, istenmeyen kardiyovasküler olay Hs-CRP düzeyi 0.98 mg/dl'den düşük olan 22 hastanın sadece birinde, yüksek olan 21 hastanın beşinde gelişti; ancak, fark anlamlı düzeye ulaşmadı ( $p=0.068$ ).

Korelasyon analizinde, hs-CRP düzeyi ile sol ön inen arter ( $r=0.388$ ,  $p=0.01$ ) ve sirkumfleks arterin ( $r=0.336$ ,  $p=0.027$ ) düzeltilmiş TIMI kare sayıları ve hastanede yatış süresi ( $r=0.357$ ,  $p=0.019$ ) arasında anlamlı pozitif; hs-CRP düzeyi ile MBD arasında ( $r=-0.415$ ,  $p=0.006$ ) anlamlı negatif ilişki saptandı. Miyokardın boyanma derecesi ile hs-CRP düzeyine ek olarak, sol ön inen arter ( $r=-0.447$ ,  $p=0.003$ ) ve sirkumfleks arterin ( $r=-0.348$ ,  $p=0.032$ ) düzeltilmiş TIMI kare sayıları arasında anlamlı negatif, sorumlu damarın işlem sonrası TIMI akım derecesi ( $r=0.448$ ,  $p=0.003$ ) arasında anlamlı pozitif ilişki vardı. Hastanede yatış süresi, yaş ( $r=0.429$ ,  $p=0.004$ ), hs-CRP düzeyi ( $r=0.357$ ,  $p=0.019$ ) ve kapı-balon zamanı ( $r=0.329$ ,  $p=0.031$ ) ile anlamlı pozitif ilişki gösterirken, MBD ile anlamlı negatif ilişki gösterdi ( $r=-0.310$ ,  $p=0.043$ ).

ROC analizinde hs-CRP düzeyinin 0.88 mg/dl'den yüksek olmasının kötü MBD'yi tahmin etmedeki duyarlılığı %73, özgüllüğü %31 bulundu (%95 güven aralığı 0.577-0.899,  $p=0.01$ ).

Çokdeğişkenli regresyon analizinde ST-segment düzelmesi MBD'nin ( $p=0.01$ ), hs-CRP düzeyi ST-segment düzelmesinin ( $p=0.008$ ), yaş ise hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olay gelişiminin ( $p=0.012$ ) bağımsız öngördürücüleri idi.

## TARTIŞMA

C-reaktif protein, inflamasyon veya doku hasarı gibi uyarıların artırdığı sitokin salınımına (özellikle IL-6) bağlı olarak karaciğerde sentezlenen, duyarlı ancak özgül olmayan bir akut faz reaktanıdır. Akut

koroner sendromlarda hem aterosklerotik plak bölgesindeki inflamasyon<sup>[18]</sup> hem de infarktüs sahasındaki doku nekrozu<sup>[19]</sup> CRP düzeyinde artışa neden olur. Bu çalışmada, akut STEMI nedeniyle primer PKG yapılan hastalarda başvuru anındaki hs-CRP düzeyi, anjiyografik ve elektrokardiyografik olarak belirlenmiş ve miyokard perfüzyonunda olumsuzluk gösteren belirteçler ve hastanede yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Akut STEMI'de kullanılan reperfüzyon stratejilerinin temel hedefi, tıkalı olan epikardiyal damarın ötesinde infarkt alanındaki miyokardın yeniden kanlanmasını sağlamaktır. Sorumlu damarda TIMI 3 akım sağlanan hastalarda bile, mikrovasküler hasar<sup>[20]</sup> ve reperfüzyon hasarından<sup>[21]</sup> dolayı yeterli miyokard perfüzyonu sağlanamayabilmektedir. Klinikte miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde iki parametre sıklıkla kullanılmaktadır: Elektrokardiyografik ST-segment düzelmesi ve TIMI MBD.

ST-segment düzelmesi, hem infarktten sorumlu damarın açıklığı hem de miyokard infarktüsünün seyri hakkında bilgi veren ve kolayca elde edilebilen bir parametredir.<sup>[22]</sup> Çalışmalar, anjiyografik olarak başarılı primer PKG'nin ardından ST-segment düzelmesi görülmeyen hastaların sol ventrikül disfonksiyonu ve mortalite açısından risk altında olduklarını göstermiştir.<sup>[23]</sup> Çalışmamızda hs-CRP düzeyi, ST-segment düzelmesi için bağımsız öngördürücü bulunmuştur. Bu durum, başvuru anında hs-CRP düzeyi yüksek olan hastaların PKG sonrası miyokard perfüzyonu, dolayısıyla klinik seyir açısından risk altında olabileceklerini göstermektedir.

Bir diğer belirteç olan TIMI MBD, kontrast maddenin miyokarda giriş ve çıkışının kalitatif olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Miyokard perfüzyonunu epikardiyal kan akımından bağımsız olarak gösteren MBD, epikardiyal akımın ötesinde prognostik bilgi sağlamaktadır.<sup>[15,24]</sup> Tüm agresif yandaş tedavilere rağmen PKG sonrası TIMI MBD 3 elde etme oranı %50 civarındadır.<sup>[24,25]</sup> Bu çalışmada, literatüre benzer şekilde, hs-CRP düzeyi yüksek olan hastalarda düşük olanlara göre TIMI MBD daha kötü bulunmuş ve hs-CRP düzeyi ile TIMI MBD arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. Çokdeğişkenli analizde MBD ile ilişkili bulunan tek değişken ise ST-segment düzelmesi idi. Bu bulgular, hs-CRP düzeyinin sadece elektrokardiyografik olarak değil, anjiyografik olarak da belirlenmiş kötü miyokard perfüzyonu ile ilişkili olduğunu ve farklı miyokard perfüzyon göstergeleri arasındaki tamamlayıcı ilişkiyi desteklemektedir. Literatürde TIMI MBD ile kısa ve uzun dönem istenmeyen klinik olaylar

arasında güçlü bir ilişki bildirilse de, çalışmamızda TIMI MBD ile istenmeyen klinik olaylar arasında ilişki saptanmamıştır. Hasta sayısının az olması ve istenmeyen klinik olaylara iskemik olayların yanı sıra hemorajik olayların da eklenmiş olması bu duruma neden olmuş olabilir.

Çalışmamızdaki bir diğer sonuç, hs-CRP düzeyi ile sol ön inen arter ve sirkumfleks arterin düzeltilmiş TIMI kare sayıları arasındaki pozitif ilişkidir. TIMI kare sayısı, sorumlu arterdeki kan akım miktarını belirlemeye yarayan ve kolaylıkla elde edilebilen bir parametredir. Kontrast maddenin ilgili damarın distaline kadar ulaşması sırasında geçen anjiyografik kare sayısıdır ve STEMI hastalarında hastane içi mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu gibi, TIMI 3 akım elde edilen hastaların risk seviyesini de göstermektedir.<sup>[26]</sup> hs-CRP ile TIMI kare sayısı arasındaki pozitif ilişki, daha PKG yapılmadan kanda bakılabilen bir göstergenin işlemin anjiyografik başarısı hakkında ve dolayısıyla hastalığın seyri hakkında fikir verebileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda hs-CRP düzeyi yüksek olanlarda istenmeyen klinik olaylar daha çok gelişse de, bu fark anlamlı düzeye ulaşmamış ve sadece yaş istenmeyen klinik olay gelişiminin bağımsız öngördürücüsü bulunmuştur. hs-CRP'nin PKG sonrası iskemik olaylarla ilişkisi bazı çalışmalarda ortaya konmuştur. Yip ve ark.<sup>[27]</sup> semptomların ilk altı saatinde primer PKG yapılan STEMI hastalarında, başlangıç hs-CRP düzeyini 30 günlük majör kardiyak olay riski ile ilişkili bulmuşlardır. Benzer şekilde, balon anjiyoplasti veya çıplak metal stent uygulanan<sup>[28,29]</sup> veya ilaç kaplı stent yerleştirilen hastalarda CRP düzeyinin işlem sonrası iskemik olaylar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[30]</sup> hs-CRP düzeyinin hemorajik olaylarla ilişkisi ise net ortaya konmamıştır. C-reaktif protein, hem endotel hem de damar düz kas hücreleri üzerinde proaterojenik etkiye sahiptir ve 'lectin-like oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) receptor-1 (LOX-1)' aracılığı ile aortta endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.<sup>[31]</sup> Endotel disfonksiyonunun lokal hemostazı etkileyerek hemorajik olayları artırmış olabileceği araştırılmaya açık bir konudur. Çalışmamızın bir diğer sonucu olan hs-CRP düzeyi ile hastanede yatış süresi arasındaki pozitif ilişki ise, hs-CRP düzeyi yüksek olanlarda istenmeyen klinik olayların daha sık gelişerek hastanede yatış süresini uzatması ile açıklanmıştır.

Sonuç olarak, STEMI hastalarında başvuru anında bakılan hs-CRP düzeyi, işlemin anjiyografik başarısı ve bu başarının klinik son noktalara yansımaları hakkında bir öngörü sağlayarak hastanın risk değer-

lendirmesine katkıda bulunacaktır. Başvuru anında hs-CRP düzeyi yüksek hastaların 'riskli hastalar' sınıfına dahil edilip tedavi ve takip stratejilerinde değişiklik yapılabilmesi için, bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
- Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 2004;94:1543-53.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17:1345-9.
- Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1774-80.
- Pietilä K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993;14:915-9.
- Rioufol G, Zeller M, Dentan G, Laurent Y, L'Huillier I, Ravisy J, et al. Predictors and prognosis for complex coronary lesions in patients with acute myocardial infarction: data from RICO survey. *Am Heart J* 2007;154:330-5.
- Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:962-8.
- Aronson D, Boulos M, Suleiman A, Bidoosi S, Agmon Y, Kapeliovich M, et al. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:753-7.
- Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.
- Magadle R, Hertz I, Merlon H, Weiner P, Mohammedi I, Robert D. The relation between preprocedural C-reactive protein levels and early and late complications in patients with acute myocardial infarction undergoing interventional coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2004;27:163-8.
- Dibra A, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Bollwein H, Braun S, et al. Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2003;24:1128-33.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
- Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med* 1991;115:256-65.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- Pietilä KO, Harmoinen A, Pöyhönen L, Koskinen M, Heikkilä J, Ruosteenoja R. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987;58:225-9.
- Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA, Marble SJ, Antman EM, Cannon CP, et al. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2002;144:649-56.
- Gibson CM. Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? *Circulation* 2003;108:504-7.
- Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:e506-10.
- Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, VerSteeg DS, Muncy DB, Moore S, et al. Relation between electrocardiographic ST-segment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:343-8.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron

- HV, Braunwald E, et al. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1909-13.
25. Gibson CM, Kirtane AJ, Morrow DA, Palabrica TM, Murphy SA, Stone PH, et al. Association between thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade, biomarkers, and clinical outcomes among patients with moderate- to high-risk acute coronary syndromes: observations from the randomized trial to evaluate the relative PROTECTion against post-PCI microvascular dysfunction and post-PCI ischemia among antiplatelet and antithrombotic agents-Thrombolysis In Myocardial Infarction 30 (PROTECT-TIMI 30). *Am Heart J* 2006;152:756-61.
26. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation* 1999;99:1945-50.
27. Yip HK, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, Yang CH, Hung WC, et al. Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest* 2005;127:803-8.
28. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512-21.
29. Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Biliannou HI, et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1375-82.
30. Park DW, Lee CW, Yun SC, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2007;93:1087-92.
31. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 2004;95:877-83.