

# Akut Miyokard İskemisinde İnflamasyonun Rolü ve Prognostik Önemi

Uz. Dr. Okan ERDOĞAN, Prof. Dr. Zeki ÖNGEN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Kararsız angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü oluşumunda, kronik inflamasyonun alevlenerek ateroskleroz plağının kararsız duruma gelmesine ve plağın yırtılmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu düşünce doğrultusunda, akut iskemik sendromlarda akut inflamasyonun rolünü ve prognoza etkisini ortaya koymak amacıyla, çalışmaya alınma kriterlerine uyan kararsız angina pectorisli (34 hasta), kararsız angina pectorisli (27 hasta) ve akut miyokard infarktüsü (17 hasta) ardışık toplam 78 hastada, prospektif olarak C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü ve karşılaştırıldı. Hastaneye başvurdıklarında ölçülen CK-MB enzim değerleri tüm hastalarda normal düzeydeydi. Birinci gruptaki hastalardan kan örnekleri semptomsuz dönemde bir kez; ikinci gruptakilerden ilk kan örneği göğüs ağrısı başlangıcından sonraki 24 saat içinde, ikinci örnek bundan 6-12 saat sonra, üçüncü örnek en az iki ağrısız geçen günden sonra ve son örnek hastaneden çıktıktan en az bir ay geçtikten sonra alındı. Üçüncü gruptaki hastalardan ise kan örnekleri ağrı başlangıcından sonraki ilk 6 saat içinde hastaneye başvurdıklarında, bundan 6-12 saat sonra ve hastaneden ayrılırken alındı. Alınan kan örneklerinden kantitatif olarak CRP ve fibrinojen düzeylerinin yanında, ikinci ve üçüncü gruptakilerden hastaneye başvurdıklarında ve sonraki ilk 24 saatlik dönemde CK-MB enzim düzeyleri belirlendi. Grup 2'de birinci ve sonuncu ortalama CRP değerleri sırasıyla  $1,34 \pm 1,34$  mg/dl ve  $0,75 \pm 0,65$  mg/dl bulundu ve aralarında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ( $p=0,024$ ). Başlangıçta artmış olan CRP düzeyi ağrısız dönemde anlamlı olarak azalmaktadır. Majör koroner olay saptananlar ve saptanmayanlarda, CRP ve fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi. Grup 3'de birinci ve sonraki ortalama CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, sırasıyla birinci ve sonuncu fibrinojen düzeyleri ise  $269 \pm 112$  mg/dl ve  $439 \pm 116$  mg/dl olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,000$ ). Fibrinojen düzeyinin geç dönemde arttığı anlaşıyordu. Majör ve minör koroner olayları belirlemede, fibrinojen özgüllük ve pozitif kestirim değeri %100 olarak bulundu. Üç grubun sırasıyla ilk CRP değerleri  $0,59 \pm 0,19$  mg/dl,  $1,34 \pm 1,34$  mg/dl ve  $0,96 \pm 1,33$  mg/dl karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,014$ ) ve bu farkın grup 1 ve 2 arasında olduğu ortaya çıkarıldı. Üç gruptaki hastaların tümünün ilk ölçülen CRP ve fibrinojen değerlerinin korelasyonu yapıldığında,

beklenenin aksine aralarında zayıf ancak anlamlı bir bağlantının olduğu görülmüştür ( $n=0,31$ ;  $p=0,006$ ). Sonuçta, akut iskemik sendromların tetiklenmesinde akut inflamasyonun rolü olabileceğini ve akut faz proteinlerinin prognostik yönden yararlı olmadıklarını söyleyebiliriz.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyokard iskemisi, inflamasyon

Kararsız angina pectoris (KAP), sıklıkla miyokard infarktüsüyle sonuçlanan ve yoğun bir şekilde tedaviyi gerektiren akut iskemik bir durumdur. Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda, KAP'in patogenezinde inflamasyonun da rolünün olduğu düşünülmektedir. Birden ölüm nedeniyle otopsi yapılan olguların koroner arterlerinde akut trombusun saptandığı alanlarda, mast hücrelerinin ve lenfositlerin yoğunluklarının artması bu görüşü destekleyen önemli bir bulgudur (1-3). KAP klinik tablosu olanlarla yapılan çalışmalarda bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) yoğunluk artışı da saptanmıştır (4,5). Çeşitli faktörlerle uyarılan doku makrofajlardan, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler salgırlar. Bunlar da fibroblast ve endotel hücrelerini etkileyerek, bu hücrelerden ikincil sitokinlerin salgınmalarına neden olurlar. İkincil sitokinlerden IL-8, nötrofil ve monositleri hasarlı bölgeye yönlendirir. IL-1 ve TNF, endotel hücrelerinin yüzeylerinde lökositlerin adhezyonuna yardımcı moleküllerin yapımını başlatırlar. Böylece lökositlerin akış hızı azalır ve endotelden geçişleri artar. Bunun yanında IL-1, TNF ve IL-6 aracılığıyla hepatositler uyarılıp, akut faz proteinlerinin yapımı başlatılır (6). Koroner arter ateroskleroz plağında var olan kronik inflamasyonun bazı faktörlerle uyarılması sonucunda, inflamasyon hücrelerinden litik enzimler açığa çıkar ve bağ dokusunu yıkıp plak çatlamasına yol açarlar (7,8). Eğer küçük bir çatlak oluşursa üzerinde tıkaçıcı olmayan trombus gelişir ve bu olay klinik olarak semptomsuz kalabildiği gibi kararsız angina pectorise ya da Q dalgasız miyokard infarktüsüne

Alındığı tarih: 27 Haziran, revizyon 22 Ekim 1996  
Yazışma adresi: Uz Dr. Okan Erdoğan, Mimar Sinan Sitesi L6D D.35 7-8 Kısım Ataköy 34750, İstanbul  
Bu Çalışma, İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.  
Tel: (0212) 2606793

yol açabilir. Bunun yanında büyük bir çatlak üzerinde gelişen trombus bazı faktörlerin etkisiyle tıkalı haline alırsa, Q dalgalı miyokard infarktüsü ya da ani ölüme neden olabilir (9,10).

Bu bilgilerin ışığında, KAP ve akut miyokard infarktüsülü hastalarda akut inflamasyon göstergelerinden ve majör akut faz reaktanlarından CRP ve fibrinojenin yardımıyla, bu klinik sendromların patolojisinde inflamasyonun rolünü ve bu proteinlerin prognostik değerini araştırdık.

## MATERYEL ve METOD

Prospektif olarak düzenlenen çalışmaya, nisan-aralık 1995 döneminde koroner bakım ünitesi ve serviste izlenen 78 ardışık hasta, aşağıda sıralanan ölçütlere göre kararlı angina pectoris (Grup 1) kararsız angina pectoris (Grup 2) ve akut miyokard infarktüsü (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrılarak alındı. Koroner arteryografi yapılmak üzere yatırılan, anamnezinde kararlı angina pectoris tanımlayan ve kritik düzeyde koroner arter hastalığı bulunan 34 hasta (Yaş ortalaması: 56±8; 25 erkek, 9 kadın) 1. grubu oluşturdu. Bu hastaların çalışmaya alınmadan önceki son on gün içinde öykülerinde bir değişiklik olmamasına dikkat edildi. O dönemde akut faz yanıtına yol açacak başka hastalıkları bulunmamasına özen gösterildi. Koroner arteryografilerde çap daralmasının en az %50 olması, kritik düzeyde koroner arter hastalığı olarak kabul edildi. Kararsız angina pectoris tanımlayan 27 hasta (yaş ortalaması: 59±11, 19 erkek, 8 kadın) 2. grubu oluşturdu. Angina yakınmasının bir aydan daha kısa bir süreyi içerdiği ve son 48 saat içinde tipik EKG değişikliklerinin eşlik ettiği hastalar; son 48 saat içinde günlük etkinlikte artış olmaksızın ağrı sıklığının ve süresinin artışı ve buna eşlik eden tipik EKG değişikliği ya da önceden koroner arteryografi ile kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar ve önceden angina tanımlamayan ancak son 48 saat içinde tipik EKG değişikliğinin eşlik ettiği dinlenme anginası tanımlayanlar bu gruba kabul edildiler. Gruba kabul edilmeyip çalışma dışı bırakılanlar ise, son iskemik ataktan 24 saatten fazla süre geçenler, son bir ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler, hastaneye başvurdıklarında ve izlendikleri dönemde CK-MB enzim değeri normalden fazla bulunanlar, neoplazisi ya da inflamasyonlu hastalığı olanlar, kalp kapak hastalığı olanlar, EKG'de ST segment yorumunu (digoksin kullanımı, ventrikül içi iletim bozukluğu) güçleştirecek bulguları olanlardı. Göğüs ağrısı başlangıcından sonraki ilk 6 saat içinde başvuran, tipik EKG değişikliklerinin eşlik ettiği, başvurdıklarında normal olan CK-MB enzim değerlerinin ilk 24 saatlik dönemde en az iki kat yükseldiği, akut miyokard infarktüsülü 17 hasta (Yaş ort.:23±11, 14 erkek, 3 kadın) 3. grubu oluşturdu.

Başvuru sırasında ağrı süresi altı saati aşanlar ve CK-MB enzim değerleri normalden yüksek olanlar, neoplazisi ya da inflamasyonlu hastalığı bulunanlar, EKG'de tam sol dal bloku örneği olanlar çalışma dışı bırakıldılar. Birinci gruptaki hastalardan venöz kan örnekleri bir kez alındı. İkinci gruptaki hastalardan ilk kan örneği hastaneye başvurdukla-

rında, ikinci örnek ilk kan örneği alındıktan 6-12 saat sonra, üçüncü örnek en az iki ağrısız geçen günden sonra ve son kan örneği hastaneden çıktuktan en az bir ay geçtikten sonra alındı. Üçüncü gruptaki hastalardan kan örnekleri hastaneye yatırıldıklarında, ilk kan örneğinden 6-12 saat sonra ve hastaneden ayrılırken alındı. Alınan kan örneklerinden kantitatif olarak C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen ölçümleri yapıldı. İkinci ve üçüncü gruptaki hastalardan hastaneye başvurdıklarında ve sonraki ilk 24 saatlik dönemde CK-MB enzim değerleri ölçüldü.

CRP için alınan kan örneğinde serumundan turbidimetrik yöntemle, Turbiquant CRP kiti (Behring Diagnostics Inc. MA, USA) kullanılarak kantitatif CRP ölçümleri yapıldı ve <0.5 mg/dl değerler normal kabul edildi (11). Yapılan ölçümlerde CRP değeri <0,5 mg/dl saptananlarda, hesaplamalarda CRP değeri 0,5 mg/dl olarak kabul edildi. Fibrinojen ölçümleri Clauss yöntemi yardımıyla Fibri-prest kiti (Fibriprest Diagnostica Stago, Seine, France) kullanılarak kantitatif olarak yapıldı ve 200-400 mg/dl arasındaki değerler normal kabul edildi (12). CK-MB ölçümleri immüno-inhibisyon yöntemiyle CK-MB Kinetic Immuno Test kiti (Sclavo diagnostics, MI, Italy) kullanılarak yapıldı ve <18 U/L değerler kabul edildi (13). İkinci grup için kalp kaynaklı ölüm, akut miyokard infarktüsü ve tipikal tedavinin etkili olamaması nedeniyle erken dönemde revaskülarizasyon girişimi; üçüncü grup için kalp kaynaklı ölüm ve tekrarlayan infarktüs majör koroner olay olarak, tekrarlayan angina ve infarktüs sonrası angina ise minör koroner olay olarak kabul edildi. Koroner arteryografi, sol koroner arter için 30° sağ ön oblik, 30° sağ ön oblik kranyal, 30° sağ ön oblik kaudal ve 90° sol yan ve sağ koroner arter için 45° sol ön oblik ve 30° sağ ön oblik konumunda ve noniyonik opak madde (45 ml, 15 ml/s) kullanılarak yapıldı. Koroner arteryografilerde çap daralmasının en az %50 olması, kritik düzeyde koroner arter hastalığı olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme: Bağımlı iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında eşleşmiş Student t testi ve bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen eş iki grup ortalaması karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İki denli fazla bağımsız ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi uygulanarak, anlamlı farklılık arandı ve p<0,05 saptandığında post hoc ikili karşılaştırma yöntemlerinden Tukey HSD testine başvuruldu. Sayısal değişkenler arasındaki doğrusal bağımlı için Spearman bağımlı katsayısı ve önemlilik düzeyi belirlendi. Nominal ve süreksiz sayısal değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Ki Kare testi uygulandı. p<0,05 (iki yönlü) istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Tablo 1'de üç gruba ait hastaların klinik özellikleri gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, risk faktörleri yönlerinden anlamlı fark olmamasına rağmen, geçirilmiş miyokard infarktüsü (>1 ay) yönünden birinci grup diğerlerine göre anlamlı olarak farklıydı (p<0,001). İlaç kullanımı yönünden ikinci ve üçüncü grupta doğal olarak heparin, aspirin ve trom-

Tablo 1. Hastaların Klinik özellikleri

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
Hasta sayısı	34	27	17
Yaş (yıl)*	56±8	59±11	53±11
Cins (E/K)	25/9	19/8	14/3
Risk Faktörleri (sayı)			
Sigara		19	13
Diabetes mellitus	4	5	0E+159
Hipertansiyon	14	15	4
Aile hikayesi	1	2	1
Kolesterol (mg/dl)*	215±40	219±48	203±36
LDL (mg/dl)*	141±39	142±42	123±34
HDL (mg/dl)*	39±11	38±8	37±8
İlaç Kullanımı (sayı)			
Nitrat		25	25
Beta bloker	13	13	10
Kal. kan. blokeri	14	15	2
ACEİ**	4	3	1
Heparin	0E+159	19	16
Aspirin	9	19	16
Trombolitik	0E+159	0E+159	5
Öncesinde MI (sayı)	19 (%56)	2(%7)	2(%12)
Ağrı-kan (saat)	-	12±8	4±1.5
Kor. arteryografi (sayı)	34(%10)	14(%52)	8(%47)
Bir damar	16(47)	5(%35)	3(%37)
İki damar	9(%26)	2(%14)	5(%63)
Üç damar	9(%26)	7(%50)	0(%0)

\* Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.  
\*\* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

bolitik ilaç kullanımı belirgin ölçüde fazlaydı. Birinci gruptaki hastaların tümüne koroner arteryografi uygulanırken, ikinci grubun %52'ne ve üçüncü grubun %47'ne indikasyonlar ışığında uygulanabilmiştir. Koroner arteryografi yapılanlarda tek damar hastalığı üç grupta yaklaşık aynı sıklıktayken, üç damar hastalığı birinci ve ikinci grupta daha fazla orandaydı. Birinci gruptaki hastalardan sekizine koroner arter bypass ve birine de koroner anjiyoplasti girişimleri uygulandı. Revaskularizasyon girişimleri uygulananlardan sadece ikisinde CRP>0,5 mg/dl saptanırken, diğerlerinde CRP ve fibrinojen normal sınırlardaydı. Birinci gruptaki 11 (%32) hastada CRP>0,5 mg/dl (değer aralığı 0,58-1,35) saptandı. Fibrinojen yüksekliğine (>400 mg/dl) ise sadece iki hastada rastlandı. Tablo 2'de ikinci gruptaki hastaların göğüs ağrısı başlangıcından sonraki dönemde alınan ilk kan örneklerindeki CRP ve fibrinojen ölçüm değerlerinin, sonraki ölçüm değerleriyle karşılaştırılması görülmektedir. Birinci CRP değeri ile ikinci

Tablo 2. İkinci gruptaki hastaların CRP ve fibrinojen değerleri

CRP (mg/dl)*		P değeri
(1) 1,34±1,34 [0,5-6,1]	(2) 1,26±1,24 [0,5-5,6]	p=0,464
(1) 1,34±1,34 [0,5-6,1]	(3) 0,76±0,51 [0,5-3,0]	p=0,025
(1) 1,34±1,34 [0,5-6,1]	(4) 0,75±0,65 [0,5-3,3]	p=0,024
FİBRİNOJEN (mg/dl)*		P değeri
(1) 352±65 [167-476]	(2) 380±65 [301-547]	p=0,042
(1) 352±65 [167-476]	(3) 399±56 [267-515]	p=0,004
(1) 352±65 [167-476]	(4) 360±79 [221-574]	p=0,728

\* Veriler ortalama±standart olarak gösterilmiştir.  
( ) Parantez içindeki sayılar ölçüm sıralarını göstermektedir.  
[ ] Köşeli parantez içinde dağılım aralıkları belirtilmiştir.

CRP değeri arasında fark bulunmazken, üçüncü ve dördüncü değerlerin birinci değerden anlamlı olarak farklı olduğu dikkati çekmektedir. Birinci fibrinojen değerinin, ikinci ve üçüncü değerden anlamlı farklı olduğu ancak dördüncü değerden farklı olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Başlangıçta normal fibrinojen düzeyinin yavaş yavaş artış gösterdiği ve bir süre sonra başlangıç düzeyine gerilediği anlaşılmıştır. İkinci gruptaki hastalar majör koroner olay gelişen (Grup 2a) ve gelişmeyen (Grup 2b) olarak iki gruba ayrılarak da incelendiler (Tablo 3). Grup 2a'daki sekiz hastanın ikisi, hastane içi dönemde miyokard infarktüsü geçirdiler. İki hastaya koroner anjiyoplasti ve dört hastaya koroner arter bypass girişimleri uygulandı. Her iki grupta ilk ölçülen CRP ve fibrinojen değerleri ve klinik özellikler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Ancak grup 2a'da tekrarlayan angınaya biraz daha sıkça rastlandı ve bunun yanında çok damar hastalığı anlamlı düzeyde fazlaydı. İkinci grupta majör koroner olayları belirlemede, başlangıçta ölçülen CRP düzeyinin 0,5 mg/dl'den ve fibrinojen düzeyinin 400 mg/dl'den fazla olmasının duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri sırasıyla CRP için %50, %32, %24 ve %60 ve fibrinojen için %25, %74, %29 ve %70 olarak saptanmıştır (Tablo 3a). Üçüncü gruptaki hastaların ilk ve sonraki dönemdeki CRP ve fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması ise Tablo 4'de yer almaktadır. Birinci ve ikinci CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, üçüncü CRP değerinde hafif bir artış olduğu gözlemlendi ve birinci CRP değeriyle arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Tablodaki belirtilmeyen ikinci ve üçüncü CRP değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. Birinci ve üçüncü



**Tablo 3. İkinci gruptaki hastalarda majör koroner olay (MKO) gelişen (Grup 2a) ve gelişmeyenlerin (Grup 2b) karşılaştırması**

MKO: 3 perkütan transluminal koroneranjyoplasti, 5 Koroner Arter cerrahisi, 2 miyokard infarktüsü, 1 ölüm.

	GRUP 2a *	GRUP 2b *
Hasta sayısı	8	19
1.CRP (mg/dl) °	1.26 ± 1	1.37 ± 1.48
1.Fibrinojen (mg/dl) °	367 ± 60	345 ± 68
Yaş (yıl)	62 ± 9	58 ± 12
Cins (E/K)	6/2	13/6
Risk faktörleri		
Sigara	2 (% 25)	11 (% 58)
Diabetes mellitus	0 (% 0)	5 (% 26)
Hipertansiyon	6 (% 75)	8 (% 42)
Aile hikayesi	1 (% 13)	1 (% 5)
Kolesterol (mg/dl)	220 ± 51	219 ± 48
LDL (mg/dl)	141 ± 48	142 ± 40
HDL (mg/dl)	39 ± 7	38 ± 8
İlaç kullanımı (sayı)		
Nitrat	8	17
Beta bloker	3	11
Kal.kanal blokeri	4	11
Aspirin	5	16
Heparin	5	12
ACEİ**	2	1
Öncesinde MI (sayı)	0	3
Ağrı-kan (saat)	15 ± 9	11 ± 8
Kor.arteryografi (sayı)	8 (% 100)	6 (% 32)
Bir damar	1 (% 3)	4 (% 67)
İki damar	2 (% 25)	0 (% 0)
Üç damar	5 (% 63)	2 (% 33)
Tekrarlayan angina (sayı)	6 (% 75)	11 (% 58)

\* Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.  
 \*\* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor  
 ° Grup 2a için CRP ortanca değeri 0,97 ve değer aralığı (0,5-2,9) grup 2b için 0,74 ve değer aralığı (0,5-6,1) bulunmuştur. Grup 2a için fibrinojen ortanca değeri 348 ve değer aralığı (313-476), grup 2b için 371 ve değer aralığı (167-430) bulunmuştur.

fibrinojen değerleri arasında ise önemli düzeyde anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Başlangıçtaki fibrinojen düzeyinin bir süre sonra belirgin olarak arttığı anlaşıyordu. Ancak üçüncü grupta trombolitik ilaç uygulananlardan üçünde uygulamadan hemen sonra kan örnekleri alınmıştı ve bu da ölçümlerde bazı hastalarda düşük fibrinojen yoğunluklarının ortaya çıkmasına yol açmıştı. Bu üç değer değerlendirme dışı bırakıldığında yapılan istatistiksel hesaplamada, birinci ve üçüncü fibrinojen ölçümleri arasında yine ileri düzeyde anlamlılık saptandı. Tablo 5'de üçüncü gruba ait hastalar, yeni koroner olay gelişen (Grup 3a) ve gelişmeyenler (Grup 3b) şeklinde, iki gruba

**Tablo 3a. İkinci grupta, ilk ölçülen CRP (>0,5 mg/dl) ve fibrinojen (>400 mg/dl) yüksekliğinin majör olaylardaki duyarlılık (D), özgüllük (Ö), pozitif kestirim değeri (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD)**

	D	Ö	PKD	NKD
CRP *	%50	%32	%24	%60
Fibrinojen **	%25	%74	%29	%70

\* CRP >0,5 mg/dl: 4 hasta; CRP <0,5 mg/dl: 4 hasta  
 \*\* Fibrinojen >400 mg/dl: 2 hasta; Fibrinojen <400 mg/dl: 6 hasta

**Tablo 4. Üçüncü gruptaki hastaların CRP ve fibrinojen değerleri**

CRP (mg/dl)*		P değeri
(1) 0,96±0,33 [0,5-5,1]	(2) 0,75±0,41 [0,5-1,94]	p=0,382
(1) 0,96±0,33 [0,5-5,1]	(3) 1,34±1,61 [0,5-6,95]	p=0,418
Fibrinojen (mg/dl)*		P değeri
(1) 262±112 [68-469]	(2) 279±129 [58-469]	p=0,633
(1) 262±112 [68-469]	(3) 439±116 [204-585]	p=0,000

\* Veriler ortalama±standart olarak gösterilmiştir.  
 () Parantez içindeki sayılar ölçüm sıralarını göstermektedir.  
 [] Köşeli parantez içinde dağılım aralıkları belirtilmiştir.

ayrılarak da incelendiler. Grup 3a ve Grup 3b hastalarında başlangıç CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Diğer klinik özellikler bakımından da her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak grup 3a'da öncesinde kararlı ve kararsız angina pektoris tanımlayanlar daha fazlayken, grup 3b'de trombolitik ilaç kullanımı daha sıklı. Başlangıçta ölçülen CK-MB enzim değerleri arasında da anlamlı fark bulunmadı. Üçüncü grupta, CRP'nin 0,05 mg/dl ve fibrinojenin 400 mg/dl düzeyinden fazla olmasının, sonraki majör ve minör koroner olayları belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, poz. ve neg. kestirim değerleri sırasıyla CRP için %20, %50, %14 ve %60, fibrinojen için %20, %100, %100 ve %75 olarak bulunmuştur (Tablo 5a). Tablo 6'da üç grubun ağrı başlangıcından sonraki ilk kan örneklerinde ölçülen CRP ve fibrinojen yoğunlukları gösterilmiştir. Üç grubun birinci CRP değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir. İstatistiksel analizde bu farkın grup 1 ve grup 2 arasında olduğu ve grup 3'ün diğer gruplarla anlamlı fark oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Fibrinojen düzeyi yönünden üçüncü grubun diğer gruplardan anlamlı fark oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Fibrinojen düzeyi yönünden üçüncü grubun diğer gruplardan anlamlı farklı olduğu dikkati çekerken, bu farkın

**Tablo 5.** Üçüncü gruptaki hastalarda majör ve minör koroner olay (MKO) gelişen (Grup 3a) ve gelişmeyenlerin (Grup 3b) karşılaştırılması  
MKO: 2 koroner arter cerrahisi, 4 infarktüs sonrası angina.

	GRUP 3a *	GRUP 3b *
Hasta sayısı	5	12
I. CRP (mg/dl) °	0.76 ± 0.6	1 ± 1.3
I. Fibrinojen (mg/dl)°	258 ± 100	296 ± 144
Yaş (yıl)	53 ± 11	53 ± 12
Cins (E/K)	4/1	10/2
Risk Faktörleri (sayı)		
Sigara	3 (%60)	9 (%75)
Diabetes mellitus	0	0E+159
Hipertansiyon	2 (%40)	2 (%17)
Aile hikayesi	0 (%0)	1 (%8)
Kolesterol (mg/dl)*	205 ± 41	202 ± 35
LDL (mg/dl)*	142 ± 32	142 ± 32
HDL (mg/dl)*	38 ± 12	38 ± 12
İlaç Kullanımı (sayı)		
Nitrat	5	5
Beta bloker	2	2
Kal. kanal blokeri	0	2
Aspirin	4	12
Heparin	4	12
Trombolitik ilaç	1	4
ACEİ**	1	0
Öncesinde kararlı angina	2 (%40)	0 (%0)
Öncesinde kararsız angina	3 (%60)	0 (%0)
Öncesinde MI ♣	1 (%20)	1 (%8)
Ağrı-kan (saat)	4 ± 2	4 ± 1
CK-MB (1) U/L ♦	18 ± 5	15 ± 6
CK-MB (2) U/L	1256 ± 3	151 ± 75
MI yerleşimi (sayı)		
Anterior MI	2 (%40)	5 (%42)
İnferior MI	3 (%60)	5 (%42)
Non-Q MI	0 (%0)	2 (%17)
Kor. arteryografi (sayı)	3 (%6)	5 (%4)
Bir damar	1 (%33)	2 (%40)
İki damar	2 (%66)	3 (%60)
Üç damar	0 (%0)	0 (%0)

\* Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.  
\*\* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor  
♣ CK-MB (1): İlk ölçüm, CK-MB (2): Tepe değer  
♦ MI: Miyokard infarktüsü  
° Grup 3a için CRP ortanca değeri 0,5 ve değer aralığı (0,5-1,82) grup 3b için 0,55 ve değer aralığı (0,5-5,1) ve grup 3a için fibrinojen ortanca değeri 320 ve değer aralığı (69-469), grup 3b için fibrinojen ortanca değeri 303 ve değer aralığı (68-359) ölçülmüştür.

kısmen de olsa, bazı hastalarda uygulanmış trombolitik tedavinin fibrinojen yoğunluklarını düşürmesinden kaynaklanabileceği olasılığı akıldan uzak tutulmamalıdır. Zira bu hastalar değerlendirme dışı bırakıldıklarından, fibrinojen düzeyi yönünden üçüncü

**Tablo 5a.** Üçüncü grupta, ilk ölçülen CRP (>0,5 mg/dl) ve fibrinojen (>400 mg/dl) yüksekliğinin majör ve minör koroner olaylardaki duyarlılık (D), özgüllük (Ö), pozitif kestirim değeri (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD)

	D	Ö	PKD	NKD
CRP *	%20	%50	%14	%60
FİBRİNOJEN **	%20	%100	%100	%75

\* CRP >0,5 mg/dl: 1 hasta; CRP <0,5 mg/dl: 4 hasta  
\*\* Fibrinojen >400 mg/dl: 1 hasta; Fibrinojen <400 mg/dl: 4 hasta

**Tablo 6.** Üç grubun birinci CRP ve fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	P değeri
CRP (mg/dl)*	0.59±0.19 (0.5-1.35)	1.34±1.34 (0.5-6.1)	0.96±1.33 (0.5-5.1)	p=0.014
FİBRİNOJEN (mg/dl)*	344±56 (215-487)	352±65 (167-476)	269±112 (68-469)	p=0.001

\* Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.  
( ) Parantez içinde dağılım aralıkları belirtilmiştir.  
(CRP) Grup 1 vs 2: p<0,05 (Fibrinojen) Grup 1 vs 2: P>0,05  
Grup 1 vs 3: p>0,05 Grup 1 vs 3: p<0,05  
Grup 2 vs 3: p>0,05 Grup 2 vs 3: p<0,05

grubun oluşturduğu anlamlı düzeydeki farklılığın istatistiksel hesaplama sonucunda kaybolduğu görülmüştür. Üç gruptaki hastaların tümünün birinci CRP ve fibrinojen değerlerinin korelasyonunda ise beklenenin aksine, CRP ve fibrinojen değerleri arasında iyi korelasyon saptanmamıştır. CRP ve fibrinojen arasında zayıf ancak anlamlı bir bağıntının olduğu görülmüştür (r=0,31; p=0,006).

## TARTIŞMA

Akut inflamasyon yanıtının ilk basamağı lökositlerin endotel hücrelerine yapışmalarıdır. Yapışmayı sağlayan, monosit ve nötrofillerin yüzeylerinde glikoprotein yapısındaki CD11b/CD18 reseptörleridir. Bu reseptörlerin sayısında artış saptanması, akut inflamasyon yanıtı lehinde bir gösterge olabilir. Mazzone ve ark. (15), kararsız angina pektoris, kararlı angina pektoris ve atipik göğüs ağrısı tanımlayan otuzdokuz hastada koroner arteryografi sırasında aort ve koroner sinüs kan örneklerinde lökosit CD11b/CD18 reseptör yoğunluklarını ölçtüler ve yalnız kararsız angina pektorisli hastaların koroner sinüs kan örneklerinde, aortadan alınan kan örneklerine kıyasla anlamlı olarak daha fazla yoğunlukta reseptör saptadılar. De Servi ve ark.'nın (16) yürüttükleri benzer bir çalışmada da, kararsız angina pektorisli hasta grubunda koroner sinüs kan örneklerinde artmış resep-

tör yoğunluğu bulundu. Böylece kararsız durumdaki plak yüzeyinde akut inflamasyon yanıtının oluştuğu yönünde kanıtlar ortaya çıkarılmış oldu. Bunun yanında bazı çalışmalarda, miyokard infarktüsü riski ve artmış nötrofil sayısı arasında da iyi derecede bağlantı olduğu ortaya çıkarıldı (17,18). Akut miyokard iskemisinde akut inflamasyonun rolünü göstermek amacıyla, akut faz proteinleriyle ilgili çalışmalar da yürütüldü. Thompson ve ark.'nın (19) angina tanımlayan yaklaşık üçbin hastayı kapsayan, prospektif ve çok merkezli çalışmasında, yüksek CRP yoğunluğu ile ortalama iki yıl takip sonunda gelişen koroner olaylar arasında pozitif ilişki saptandı. Berk ve ark. (4), ise kararsız angina pektorisli hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek düzeyde CRP yoğunluğu saptadılar ve akut inflamasyon yanıtının etkinliğini vurguladılar. Bir başka çalışmada ise Liuzzo ve ark. (14), kararsız angina pektorisli ve erken dönemde başvurmuş akut miyokard infarktüsü hastaların çoğunluğunda CRP ve serum amiloid A düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu ve bu proteinlerin yüksek saptandığı hastalarda prognozun iyi olmadığını gösterdiler. Akut iskemik koroner olaylarda tespit edilen CRP yüksekliğinin varsayılan bir başka nedeni de, tekrarlayan iskemik ataklar sonucunda miyokardın kendisinin akut inflamasyonu başlatabilecek bir odak haline gelebilmesidir (4). Bunun yanı sıra ülsere aterom plağından kaynaklanan mikroemboliler küçük infarkt alanları gelişimine yol açıp, kararsız angina pektorisli hastalarda CRP yüksekliğine yol açabilirler. Ancak bu mikroinfaktların varlığını destekleyecek CK-MB enzim değerinde artış ne bizim çalışmamızda ne de başka çalışmalarda saptanabilmiştir (4). Çalışmamızda kararsız angina pektoris tanımlayan hastaların, ilk CRP düzeyleri diğer gruptakilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Yine bu gruptaki hastalarda başlangıçta yüksek düzeyde olan CRP değeri, göğüs ağrısının gözlenmediği dönemde anlamlı olarak azalmaktaydı. Bu bulgular, kararlı angina pektorisin kararsız duruma dönüşmesinde inflamasyonun da rolünün olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın dikkate değer diğer bir yönü de CRP'nin yanında başka bir akut faz proteini olan fibrinojen düzeyini de ele almamızdır. CRP ve fibrinojenin her ikisi de akut faz reaktanı olmakla birlikte farklı yollardan üretilmektedirler. Fibrinojen, interlökin-6 (IL-6) aracılığıyla karaciğerden üretilip salınan, haptogloblin ve hemopeksin gibi bir akut faz proteindir. IL-1 de karaciğerde kendisine özgül

CRP ve serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin yapımını uyarmaktadır. IL-1'in önemli bir etkisi ise, IL-6'ya özgül akut faz proteinlerinin üretimini baskılamasıdır (6). Başka bir deyişle IL-1 üretimi artırılan CRP'ye, serum amiloid A artışı eşlik ederken, IL-6 ile uyarılan fibrinojen artışı eşlik etmeyebilir. Liuzzo ve ark.'nın (14) çalışmasında, kararsız angina pektorisli ve akut miyokard infarktüsü hastalarda CRP artışına serum amiloid A artışı da eşlik etmiş ve aralarında güçlü bir bağlantının varlığı görülmüştür ( $r=0,92$ ). Bizim çalışmamızda ise farklı interlökinlerle üretimi artırılan CRP ve fibrinojen düzeyleri değerlendirildi. CRP artışına fibrinojen artışının eşlik etmediği gözlenirken, tüm gruplardaki CRP fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında aralarında zayıf bir bağlantının olduğu saptandı. ( $r=0,31$ ). Üç grubun başlangıç fibrinojen düzeylerini karşılaştırdığımızda, akut miyokard infarktüsü grubunun fibrinojen düzeyi diğer gruplarınkine kıyasla anlamlı ölçüde daha düşüktü. Ancak bu belirgin farklılık büyük olasılıkla ölçüm yapılacak kan örneklerinin, trombolitik ilaç uygulanan üç hastada uygulama bitiminden hemen sonra alınmış olmasından kaynaklanıyordu. Akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların, geç dönemde ölçülen fibrinojen düzeyi başlangıç düzeyine kıyasla önemli ölçüde yükselmişti ki buna hafif ancak anlamlı olmayan CRP yüksekliği de eşlik etmekteydi. Bu büyük olasılıkla erken dönemde IL-1 ile baskılanan fibrinojen üretiminin, ya geç dönemde IL-1'in etkisi kaybolduktan sonra tekrar artması ya da oluşan yaygın miyokard hasarına yönelik IL-6 aracılığıyla bir başka yoldan artırılmasıyla açıklanabilir. Kararsız angina pektorisli hastaların ağrılı dönem geçtikten en az iki gün sonra ölçülen fibrinojen düzeyi başlangıça göre anlamlı ölçüde yükselirken, en az bir ay sonraki fibrinojen düzeyi başlangıç düzeyine dönmektedir. Ağrılı dönemde baskılanan fibrinojen biraz gecikerek yükselmekte ve inflamasyon geçtiğinde de tekrar azalmaktadır.

Çalışmamızda akut faz proteinlerinin prognoza katkıları olup olmadığını da araştırdık. Kararsız angina pektoris ve akut miyokard infarktüsü gruplarında, majör koroner olay görülenlerde CRP ve fibrinojen düzeyi, görülmeyenlere kıyasla farklı değildi. Bunun yanında CRP ve fibrinojen her iki grupta da majör koroner olayları kestirmede düşük duyarlılık gösterirken, akut miyokard infarktüsü grubunda fibrinojen yüksek özgüllük gösterdi. Buna karşın Liuzzo ve



ark.'nın (14) çalışmaların da, CRP'nin majör koroner olayları kestirmede yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği ve prognostik yönden önem taşıdığı vurgulanmaktaydı. Akut faz yanıtı, doku hasarı ve infeksiyonlara karşı beden savunmasında rol oynayan özgül olmayan bir süreçtir. Çalışmaya aldığımız hastaları, akut faz yanıtına yol açabilecek hastalıklar yönünden dikkatlice sorguladık. Hiçbir hastada kan örneklerinin alındığı dönemlerde, ateş yükselmesi, eritrosit sedimentasyon hızında artma ve bedenlerinde inflamasyon oluşturacak bir odak tespit edilmedi. Bunun yanında antiinflamatuar etkisi olan aspirin kullanan hastalarda akut faz yanıtının baskılanabileceği iddia edilebilir. Ancak bu konuyla ilgili Pepys (20) bir derlemesinde, inflamasyon ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların altta yatan hastalık etkinliğini baskılamamaları durumunda, akut faz yanıtına etkili olamayacaklarını belirtmiştir. Kararsız angina pektoris patofizyolojisinde akut inflamasyonun etkili olduğu anlaşılmaktadır. Ancak akut faz yanıtından sorumlu proteinlerin düzeylerinin, inflamasyon uyarınının tipi ya da gücü ile bağıntılı olup olmadığı belli değildir. Yine akut faz yanıtının şiddeti, şahıslar arasında genetik farklılıklardan dolayı az ya da çok olabilir. Ateroskleroz ve inflamasyon birbirleriyle sıkı ilişki içinde olan durumlardır. Aterosklerotik plağın durumunu ya da kararsızlığını yansıtabilecek duyarlı ve özgül sistemik bir göstergenin bulunması, en az iki yönden yarar sağlayacaktır. Birincisi, aterosklerotik plağın kararsızlığı ve komplikasyon oluşturma olasılığı değerlendirilebilecektir. İkincisi, bu göstergenin ışığında geliştirebileceğimiz yeni bir ilaç ya da önlemler sayesinde sonradan oluşabilecek komplikasyonlar engellenebilecektir.

Sonuç olarak, kararsız angina pektorisli hastaların ağırlı döneminde CRP düzeyinin anlamlı ölçüde yükselmesi, akut iskemik sendromların patofizyolojisinde akut inflamasyonun da rolünün olduğu desteklemektedir. Bunun yanında akut faz proteinlerinin prognozu kestirmede yararlı olmadıkları söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ, Virmani R: Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Eng J Med* 1985; 313: 1138-41.
2. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M: Significance of adventitial inflammation of the coronary artery patients with unstable angina: results at autopsy.

*Circulation* 1985; 71: 709-16.

3. Stratford N, Britten K, Gallaher P: Inflammatory infiltrates in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 59: 271-6.
4. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of c-reactive protein in 'active' coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
5. de Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepsy MB: Measurement of serum c-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-43.
6. Baumann H, Gauldie J: The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
7. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993; 362: 801-9.
8. Alexander RW: The coronary ischemic syndromes: relationship to the biology of atherosclerosis. In Schlant RC, Alexander RW, eds. *Hurst's the heart: arteries and veins*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, 1994: 1021-31.
9. Müller JE, Tofler GH, Store PH: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-43.
10. Zornosa J, Smith M, Little W: Effect of activity on circadian variation on time of onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1089-91.
11. Kind CRH, Pepsy MB: The role of serum c-reactive protein (CRP) measurement in clinical practice. *Int Med* 1984; 5: 112-5.
12. Clauss A: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957; 17: 237-47.
13. Würzburg U, Heinrich N, Lang H: Immunologischer Nachweis von CK-MB in Serum beim Myokardinfarkt. *Klin Wschr* 1975; 53: 329-33.
14. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994; 331: 417-24.
15. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G et al: Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358-63.
16. De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G et al: Clinical and angiographic correlates of leukocytes activation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1146-50.
17. Freidman GD, Klatsky AL, Siegel AB: The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1974; 290: 1275-8.
18. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA: Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257:2318-24.
19. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Eng J Med* 1995; 332: 635-41.
20. Pepsy MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-7.