

İnflamasyon Parametreleri Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavinin Başarısını Gösteriyor mu?

Y. Doç. Dr. Mesut DEMİR, Y. Doç. Dr. Mehmet KANADAŞI, Dr. Onur AKPINAR, Dr. Mevlüt KOÇ, Dr. Mahir AVKAROĞULLARI, Dr. Yurdaer DÖNMEZ, Uz. Dr. Murat ÇAYLI, Uz. Dr. Cumhuri ALHAN*, Prof. Dr. Mustafa DEMİRTAŞ, Prof. Dr. Ayhan USAL, Prof. Dr. Mustafa ŞAN, Y. Doç. Dr. Tamer İNAL**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji, *Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ve **Biyokimya Anabilim Dalları, Adana

Özet

Akut ST yükselmeli miyokard infarktüsünde (AMİ) yetersiz koroner reperfüzyon kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle trombolitik tedavinin yeterli reperfüzyon sağlayıp sağlamadığının hızlı ve pratik bir yöntemle kontrol edilmesi önemlidir. Göğüs ağrısının sona ermesi ve elektrokardiyografide (EKG) yükselmiş ST segmentinde çökme olması klinikte en sık ve kolay uygulanan yöntemlerdir. Bu çalışmada akut ST yükselmeli AMİ hastalarında uygulanan trombolitik tedavinin etkinliğini saptamada trombolitik öncesi incelenen yüksek hassas C-reaktif protein (hsCRP) ve serum amiloid A (SAA) düzeylerinin yeri araştırıldı.

ST yükselmeli AMİ tanısıyla kliniğimize yatırılan yaşları 28-70 arası (ortalama 54.8 ± 9.4 yıl), ardışık 42 hasta (4 kadın, 38 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastalardan CK-MB, Troponin T, lipid düzeyleri, hsCRP ve SAA için serum örnekleri alındıktan sonra trombolitik tedavi uygulandı. Tedavinin 0. ve 3. saatinde EKG'ler çekildi ST segment yükseklikleri değerlendirildi, %70 ve üzeri ST rezolüsyonu tam, %31-69 orta ve %0-30 hafif olarak kabul edildi. Yatışların 5. gününde hassas hsCRP ve SAA için ikinci kez serum örnekleri alındı. Koroner anjiyografi yapıldı ve TIMI akımları değerlendirildi.

Trombolitik öncesi bakılan hsCRP ve SAA düzeyleri ile ST rezolüsyonu arasında negatif bir ilişki mevcuttu ve bu ilişki 5. gün devam etmekteydi. Trombolitik öncesi bakılan hsCRP düzeyi 3.5 mg/dl'nin altında ise %67 duyarlılık ve %74 özgüllük ile ST rezolüsyonunun yeterli olacağını tahmin ederken, 7.0 mg/dl'nin üzerinde ise %70 duyarlılık ve %88 özgüllük ile rezolüsyon olamayacağını tahmin ettiği görüldü.

Sonuç olarak ST yükselmeli AMİ'de trombolitik öncesi incelenen serum hsCRP düzeyi uygulanacak trombolitik tedavinin etkinliğini göstermede kullanılabilir kolay ve güvenilir bir yöntemdir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 603-610)

Anahtar kelimeler: ST rezolüsyonu, hassas CRP, akut miyokard infarktüsü

Summary

Are the Parameters of Inflammation a Measure of Success of Thrombolytic Treatment in Acute Myocardial Infarction?

In the present study, we investigated the role of pre-treatment highly sensitive C reactive protein (hsCRP) and serum amyloid A (SAA) levels in predicting the success of thrombolytic treatment in patients with acute ST elevation myocardial infarction STEMI.

Forty two patients (4 female and 38 male) between the ages of 28 and 70 (mean age 54.8 ± 9.4 years) treated for STEMI were included in the study. After serum samples were collected for the assessment of CK-MB, troponin T, lipids, hsCRP and SAA levels, the patients were all given thrombolytic treatment. Electrocardiography obtained at presentation and 3 hours later were evaluated. An ST segment resolution 70% and above with res-

pect to the initial ST elevation was accepted as complete resolution, while resolution values of respectively 31-69% and 0-30% were designated as moderate and weak resolution. On their 5th day of hospitalization, a second serum sample was collected from all patients for the determination of hsCRP and SAA values. Their coronary angiography and TIMI flow patterns were also evaluated.

There was an inverse relationship between the initial hsCRP and SAA levels on one hand and the ST resolution after thrombolytic treatment on the other, which persisted at the 5th day after presentation. Complete resolution was predicted with a sensitivity of 67% and a specificity of 74% in patients with hsCRP levels below 3.5 mg/dl. Conversely, for patients with hsCRP values above 7.0 mg/dl, poor ST resolution was predicted with a sensitivity of 70% and a specificity of 88%.

Serum hsCRP level measured before thrombolytic therapy in patients with AMI with ST elevations is a practical and reliable method in determining the efficacy of thrombolytic treatment. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 603-610)

Key words: ST resolution, sensitive CRP, acute myocardial infarction

Akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü (AMİ) tedavisinin en önemli amacı infarktüs ile ilişkili arterde açıklık sağlanmasıdır. Günümüzde reperfüzyonu sağlamak amacıyla en sık kullanılan tedavi yöntemi trombolitik ilaçlardır. Yetersiz reperfüzyon akut ve kronik dönemde artmış kardiyak olaylar ve kötü prognoz ile ilişkilidir (1-3). Bu nedenle trombolitiklerin yeterli reperfüzyon sağlayıp sağlayamadığı hızlı ve pratik bir yöntemle kontrol edilmelidir. Göğüs ağrısının sona ermesi ve yüzeysel elektrokardiyografide (EKG) yükselmiş ST segmentinin izoelektrik hatta yaklaşma miktarı trombolitiklerin başarısını göstermede klinikte en sık ve kolay uygulanan yöntemlerdir (4-6).

Akut ST yükselmeli AMİ'de inflamasyonun hem patogeneze hem de prognozun belirlenmesinde çok önemli rolü bulunmaktadır (7,8). Klinikte sık kullanılan inflamasyon parametrelerinden hassas C reaktif protein (hsCRP) ve serum amiloid A (SAA) düzeylerinin AMİ'de kötü prognoz ve kardiyak olaylardaki artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9-11).

Bu çalışmada akut ST yükselmeli AMİ hastalarında trombolitik tedavinin etkinliğini saptamada trombolitik öncesi incelenen hsCRP ve SAA düzeylerinin yeri araştırıldı.

MATERYEL ve METOD

Çalışma grubu: Koroner bakım ünitemize Ocak 2002 ile Mart 2003 tarihleri arasında ST yükselmeli AMİ tanısı ile yatırılan ve kardiyak enzim yüksekliği saptanan, göğüs ağrısının ilk 8 saati içerisinde trombolitik tedavi uygulanan 42 hasta çalışmaya alındı. ST yükselmeli AMİ tanısı için aşağıdaki tanı kriterleri kullanıldı (12);

1. Yirmi dakikadan uzun süren tipik kardiyak göğüs ağrısı
2. Ardışık ≥ 2 derivasyonda ST yüksekliği (göğüs derivasyonlarında ≥ 2 mm, ekstremit derivasyonlarında ≥ 1 mm)
3. Serum kreatinin fosfokinaz miyokard bandı (CK-MB) düzeylerinde normal üst değerlerin 2 katı veya daha fazla yükselmesi veya troponin T (TnT) düzeyinin >0.1 ng/ml olması

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışmaya alınmadı;

1. Kardiyojenik şok ve/veya agresif kardiyopulmoner resusitasyon uygulanan hastalar
2. Elektrokardiyografide dal bloğu saptanan hastalar
3. İntravenöz trombolitik tedavi için kontrendikasyonu bulunan hastalar
4. Kollajen doku hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malignensi ve son iki hafta içinde aktif enfeksiyonu bulunan hastalar
5. Son üç ay içinde AMİ geçirmiş ve/veya revaskülarizasyon işlemi yapılmış olan hastalar
6. Çalışma için onayı alınamayan hastalar

Tedavi: Hastaların tümüne ST yükselmeli AMİ için kabul gören standart medikal tedavi uygulandı. Buna göre 300 mg sublingual aspirin, 5000 ü iv heparin bolus uygulamasını takiben 60 dakika içerisinde intravenöz trombolitik tedavi (**1.5 milyon ünite streptokinaz**) verildi. Trombolitik tedavi bittikten 6 saat sonra başlanan **1000 ü/saat** heparin **infüzyonu** 24 saat boyunca devam edildi. Eğer hasta tolere edebiliyor ve herhangi bir kontrendikasyonu yok ise mevcut tedavisine nitrat, beta-bloker ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilave edildi.

Serum örneklerinin alınması ve kardiyak risk faktörlerinin belirlenmesi: Hastalardan tedavi öncesinde CK-MB, TnT, total, LDL, HDL kolesterol (Total-K, LDL-K, HDL-K), trigliserid (Trg), hsCRP ve SAA için serum örnekleri alındı. Fizik muayeneleri yapıldı ve koroner risk faktörleri kaydedildi. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi (Total-K >200 mg/dl veya LDL-K >130 mg/dl), düşük HDL-K (<40 mg/dl), ailede erken kalp hastalığı öyküsü ve sigara kullanımı koroner risk faktörleri olarak kabul edildi.

Elektrokardiyografik analiz: Trombolitik öncesi 0. saat ve tedavi sonrası 3. saat EKG'ler değerlendirmeye alındı. Anteriyör AMİ için D1, aVL, V1-V6, inferiyör AMİ için D2, D3, aVF derivasyonları incelendi. QRS kompleksinden 20 ms sonraki ST segment yükseklikleri hesaplandı. Her hastanın 0. ve 3. saat ST segment değişiklikleri bulundu. Başlangıç değerlerine göre %70 ve üzeri ST rezolüsyon tam, %31-69 rezolüsyon orta ve %0-30 ise hafif rezolüsyon olarak kabul edildi (13).

Ekokardiyografi: Tüm hastaların yatışlarının 3-4. günleri içerisinde Acuson Sequoia C 256 (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) cihazı ve 3.5-MHz transducer'ı kullanılarak ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Sol lateral pozisyonda hastaların sol ventrikül diyastol sonu çapları ölçüldü ve Simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (EF) değerlendirildi (14).

Kardiyak kateterizasyon ve TIMI akımı: Koroner anjiyografi ve ventrikülografi için Judkins tekniği kullanıldı ve anjiyografik görüntüler 2 kardiyolog tarafından değerlendirildi. Sorumlu arter TIMI kriterleri kullanılarak sınıflandırıldı (15).

Klinik takip: Hastane içinde AMİ sonrası angina pectoris, reinfarktüs, acil revaskülarizasyon işlemi (perkütan girişimsel tedavi veya koroner bypass cerrahisi), kalp yetersizliği (Killip 2-3), yaşamı tehdit eden ciddi ventriküler aritmiler (ventriküler taşikardi

ve/veya fibrilasyon), kardiyoversiyon, defibrilasyon, atriyoventriküler blok veya ciddi bradikardi nedeniyle geçici kalp pili uygulaması ve kardiyak mortalite, hastane içi olay olarak kaydedildi. İntravenöz nitroglicerine yanıt vermeyen 30 dakikadan uzun süren, tekrar kardiyak enzim ve ST segment yükselmesine neden olan kardiyak olay reinfarktüs olarak değerlendirildi. Hastane dışında ilk 6 ayda kararsız angina, AMİ ve kalp yetersizliği (NYHA 2-3) nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyak mortalite hastane dışı olay olarak kaydedildi. Kalp yetersizliği hastane içinde Killip(16), hastane dışında ise NYHA'ya göre 1. ile 4. dereceler arasında sınıflandırıldı.

CK-MB, Troponin T, lipid profili, hsCRP ve SAA plazma düzeylerinin ölçümü: CKMB ve TnT ölçümleri elektrokemilüminesans yöntemi (Elecys-2010) ile serum örnekleri alındığı gün yapıldı. Trigliserid, Total-K ve HDL-K düzeyleri GPO/PAP and CHOD/PAP yöntemleri (Olympus 5240) kullanılarak enzimatik kolorimetrik testler ile belirlendi. LDL-K düzeyi *Friedwald* formülü kullanılarak hesaplandı. Hassas CRP ve SAA için kanlar jelli düz tüplere alındı, santrifüj işlemi ile serumlar ayrılarak -70 C'de saklandı. Serum örnekleri aynı gün çözülerek nefelometrik yöntem (Dade-Behring, USA) ile toplu olarak çalışıldı.

İstatistiksel analizler: İstatistiksel analiz için SPSS 9.0 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, nonparametrik veriler sıklık olarak sunuldu. İki grup arasında demografik verilerden parametrik olanlar student t testi, nonparametrik olanlar χ^2 testi ile incelendi. Karşılaştırmalı veriler korelasyon analizi ile değerlendirilirken mortalite üzerine bağımsız risk faktörünü saptamada çok değişkenli regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan 38 erkek, 4 kadın toplam 42 hastanın yaş ortalaması 54.8 ± 9.4 yıl idi. Göğüs ağrısının başlangıcından trombolitik tedavi uygulanana kadar geçen ortalama süre 4.2 ± 1.9 saat olduğu görüldü. Hastaların yarısında (21 hasta, %50) anteriyör AMİ, kalanında ise inferiyör AMİ paterni mevcuttu. Hastaların %52'sinde HT, %26'sında DM, %76'sında sigara içme öyküsü ve %19'unda ailede kalp hastalığı öyküsü vardı. Daha önceden kullandığı ilaçlar arasında statin hiçbir hastada bulunmaz-

ken, onaltı hastanın aspirin kullanım öyküsü mevcuttu. Aspirin kullanan ve kullanmayan hastaların trombolitik öncesi ve 4. saat hsCRP ve SAA düzeyleri arasında fark olmadığı saptandı.

Tüm hastaların 0. ve 3. saat EKG'lerindeki incelendiğinde 3. saat ST segment rezolüsyonu ortalama 60.8 ± 26.9 idi. ST rezolüsyon miktarına göre 3 gruba ayrıldı. Tam rezolüsyon sağlanan grup 1'de 16 hasta (%38.1), hafif rezolüsyon sağlanan grup 2'de 16 hasta (%38.1) ve rezolüsyon olmayan grup 3'te ise 10 hasta (%23.8) mevcuttu. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Başlangıç hsCRP ve SAA düzeyleri ile trombolitik sonrası ST rezolüsyonu arasında negatif bir ilişki mevcuttu ve bu ilişkinin 5. gün devam ettiği görüldü. Trombolitik öncesi bakılan hsCRP düzeyinin ST rezolüsyon derecesini öngörmede faydalı olduğu görüldü. Buna göre 3.5

mg/dl'nin altındaki hsCRP, %67 duyarlılık ve %74 özgüllük ile tam rezolüsyonu tahmin ederken, 7.0 mg/dl'nin üzerindeki hsCRP değerlerinde %70 duyarlılık ve %88 özgüllük ile rezolüsyonun yetersiz olacağını tahmin ettiği görüldü. Ayrıca beyaz küre, fibrinojen düzeyi ve serum lipid profilleri ile ilgili herhangi bir ilişki mevcut değildi (Tablo 2).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ST rezolüsyonu ve trombolitik öncesi hsCRP ve SAA düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptandı. ST rezolüsyonu azalırken, hsCRP ve SAA artarken EF'nun düştüğü görüldü. Ayrıca hsCRP ile EF arasındaki ilişki 5. günde artarak devam etmekteydi (Tablo 3).

Anteriyor AMİ hastalarının 0. ve 3. saat ST yükseklikleri inferiyor AMİ olanlara göre daha fazla iken ST rezolüsyonunun daha az olduğu görüldü ($p < 0.05$). Yine anteriyor AMİ hastalarında EF'nu belirgin derecede düşük iken ($p < 0.001$), ilk gün ve 5. gün hsCRP düzeyleri anteriyor ve inferiyor AMİ hastalarında benzer bulundu.

Hastaların izlemleri sırasında 18 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Altı hastada (%33.3) TIMI 0-1, ikisinde (%11.1) TIMI 2 ve kalan on hastada (%66.6) TIMI 3 akımı görüldü. TIMI akımının ST rezolüsyonu ve serum hsCRP düzeyleri ile negatif bir ilişkisi olduğu görüldü ($p < 0.05$, $p < 0.005$). Ancak koroner anjiyografide saptanan hastalığın yaygınlığı ile hsCRP arasında ilişki olmadığı saptandı.

Hastane içi ve dışı kardiyak olaylar: Orta ve yetersiz ST rezolüsyonu olan Grup 2 ve 3 hastalarda hastane içi post MI angina ve reinfarktüs sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Altı ay sonunda 29 hastanın verileri incelendiğinde aynı şekilde grup 2 ve 3 hastalarında hastane dışı angina, yeni AMİ geçirme, tekrar hastaneye yatış, hastane içi ve toplam mor-

Tablo 1. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri

	Grup 1 (%70 ve üzeri)	Grup 2 (%31-69)	Grup 3 (%0-30)
Hasta sayısı (n, %)	16 (%38.1)	16 (%38.1)	10 (%23.8)
Yaş (yıl)	54.2 ± 11.9	54.3 ± 8.1	54.8 ± 9.4
Cinsiyet (Erkek)	15 (93.8)	15 (93.8)	8 (80.0)
Hipertansiyon (n, %)	9 (56.3)	8 (50.0)	5 (50.0)
Diabetes mellitus (n, %)	5 (31.3)	5 (31.3)	1 (100)
Sigara kullanımı (n, %)	11 (68.8)	11 (68.8)	10 (100)
Aile öyküsü (n, %)	4 (25.0)	1 (6.3)	3 (30.0)
Sistolik KB (mmHg)	125.6 ± 20.0	114.3 ± 18.3	118.0 ± 10.3
Diyastolik KB (mmHg)	78.1 ± 13.3	71.4 ± 10.3	76.0 ± 8.4
Göğüs ağrısı - trombolitik süresi (saat)	3.5 ± 1.0	4.5 ± 1.4	4.6 ± 2.1
Lokalizasyon (Anteriyor)	5 (31.3)*	9 (56.3)	7 (70.0)*
Hastane içi EF (%)	54.9 ± 7.0*†	46.8 ± 13.8*	42.4 ± 13.5†
CKMB (ng/ml)	32.1 ± 98.8	52.8 ± 130.4	49.6 ± 79.3
Troponin T (ng/ml)	1.2 ± 1.9	1.2 ± 1.6	1.6 ± 1.8

* $p < 0.05$, † $p < 0.01$

KB: Kan basıncı, EF: ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 2. Hastaların gruplara göre serum örnekleri

	Grup 1 (%70 ve üzeri)	Grup 2 (%31-69)	Grup 3 (%0-30)	P1-2	P2-3	P1-3
hsCRP (mg/dl) ilk	3.2 ± 2.7	6.1 ± 4.1	15.3 ± 7.6	<0.05	<0.01	<0.01
hsCRP (mg/dl) 5. Gün	5.2 ± 6.9	5.8 ± 6.3	14.5 ± 11.3	AD	AD	<0.05
SAA (mg/dl) ilk	9.8 ± 14.0	26.4 ± 31.7	74.1 ± 64.0	AD	AD	<0.01
SAA (mg/dl) 5.gün	5.8 ± 8.7	18.8 ± 16.1	51.1 ± 60.0	AD	AD	<0.05
ESR (mm/saat) ilk	19.7 ± 19.5	25.3 ± 10.0	41.8 ± 19.9	AD	AD	AD
Fibrinojen (mg/dl) ilk	405.1 ± 279.5	372.3 ± 91.4	419.0 ± 193.5	AD	AD	AD
Total-K (mg/dl) ilk	180.6 ± 27.0	166.1 ± 43.6	179.9 ± 25.0	AD	AD	AD
LDL-K (mg/dl) ilk	118.0 ± 28.4	101.8 ± 30.2	115.2 ± 20.3	AD	AD	AD
HDL-K (mg/dl) ilk	39.8 ± 11.2	44.4 ± 9.6	44.4 ± 10.3	AD	AD	AD

AD: Anlamlı değil, hsCRP: hassas CRP, SAA: serum amiloid A, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, Total-K: total kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, Trg: trigliserid

Tablo 3. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ST rezolüsyonu, hsCRP ve SAA düzeyi ile ilişkisi

	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	
	p	R
ST rezolüsyonu (%)	0.005†	0.423
hsCRP (mg/dl)	0.015*	-0.369
hsCRP (mg/dl) 5. Gün	0.013*	-0.443
SAA (mg/dl) ilk	0.050*	-0.367

* p<0.05, † p<0.01

hsCRP: Hassas C-reaktif protein, SAA: serum amiloid A

talite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Özellikle TIMI 1-2 akımı gösteren hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastane dışı olayların daha sık olduğu saptandı.

Altı aylık izlem sırasında angina pectoris ve yeniden hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda trombolitik öncesi CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4). Özellikle hsCRP düzeyi 5 mg/dl'den yüksek olan hastalarda uzun dönemde angina pectorisin daha fazla görüldü (p<0.05). Hassas CRP düzeyinin TIMI akımından ve ST rezolüsyonundan bağımsız olarak uzun dönem angina pectoris için belirleyici olduğu saptandı (p<0.05).

Tablo 4. Hastane içi ve dışı kardiyak olay olan ve olmayan hastaların serum hsCRP düzeyleri

	hsCRP (mg/dl)			p
	Olan	Olmayan		
Hastane içi angina	7.8 ± 8.6	7.0 ± 5.8		AD
Hastane içi reinfarktüs	4.8 ± 7.2	7.6 ± 6.6		AD
Hastane dışı angina pectoris	12.0 ± 7.9	4.8 ± 5.1		<0.01
Hastane dışı reinfarktüs	8.7 ± 8.8	6.2 ± 6.3		AD
Yeniden hastaneye yatış	9.6 ± 8.5	4.7 ± 4.3		<0.05
Toplam mortalite	9.2 ± 6.6	6.1 ± 6.6		AD

AD: Anlamlı değil, hsCRP: hassas C-reaktif protein,

AMI: Akut miyokard infarktüsü

TARTIŞMA

Çalışmamızın öncelikli bulgusu ST yükselmeli AMİ hastalarının trombolitik öncesi serum hsCRP ve SAA düzeyleri yüksek ise bu hastaların trombolitik tedaviden yeterince fayda görmediği bu nedenle ST rezolüsyonlarının yetersiz ve TIMI akımlarının zayıf olduğudur. Bunun yanısıra altı aylık takip boyunca hsCRP düzeyi düşük olan ve ST rezolüsyonu yeterli olan hastaların prognozlarının daha iyi olduğu görüldü.

Aterosklerotik plaklarda aktif bir inflamasyon mevcuttur (8). Burada bulunan inflamatuvar hücrelerden proinflamatuvar sitokinler salgılanır (17). Bu sitokinler aracılığıyla hepatositlerden hsCRP ve SAA'nın sentezi ve salınımı gerçekleşir. Akut koroner sendrom gelişen hastalarda plak rüptürüne ve inflamasyonun derecesine bağlı olarak serum hsCRP miktarı artar (11,18). ST segment yükselmeli AMİ'de koroner arter tıkanıklığının devam etmesi halinde iskemik miyokardiyal alanlara inflamatuvar hücre infiltrasyonu başlar ve hsCRP miktarı tekrar artar (19). Sonuç olarak ST segment yükselmeli AMİ'da koroner arterlerdeki plak inflamasyonunun yanı sıra, miyokardiyal doku yıkımının bir göstergesi olarak serum hsCRP düzeylerinde 24-48. saatte pik yapan, 5. günde normale dönen bir artış görülür (19). Pietila ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada trombolitik verilmeyen hastalarda serum maksimum hsCRP düzeyinin yıkılan miyokard dokusunun miktarını gösterdiğini saptamışlardır (20,21). Trombolitik verilen ve damar açıklığı sağlanamayan hastalarda hsCRP düzeyinin yine yıkılan miyokardiyal doku miktarını gösterirken trombolitik ile damar açıklığı sağlanan hastalarda bu ilişkinin daha az olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda serum örnekleri trombolitik tedavi öncesinde alınmıştır. Bu dönemde incelenen serum hsCRP değeri plak rüptürü ve oradaki inflamasyonu gösterdiği gibi trombolitik tedavi başlayana kadar geçen süredeki doku yıkımını da gösterdiği düşünülmektedir. Bu nedenle serum örnekleri trombolitik tedavi öncesinde alınmış olsa da hsCRP düzeyleri yüksek olan hastalarda sol ventrikül EF'nin düşük olması beklenen bir bulgudur (Tablo 3). Ancak hsCRP artışı sadece doku yıkımına bağlı olsa idi, çalışma grubumuzdaki daha büyük doku kaybına ve daha düşük EF'nuna sahip olan anterior AMİ hastalarında daha yüksek hsCRP düzeyinin olması beklenirdi. Anteriyor ve inferiyor AMİ'de hsCRP düzeyinin benzer bulunması incelenen trombolitik öncesi hsCRP düzeyinin doku yıkımından başka, koroner plak inflamasyonu gibi diğer nedenlerden de etkilendiğinin göstergesi

olduğu düşünülmüştür. Burada bulunan inflamasyonun büyüklüğü ise uygulanan trombolitik tedavinin başarısını etkileyebilmektedir.

AMİ seyri boyunca uygulanan trombolitik tedavi bazen tam açıklık sağlarken, bazen hiç etkili olamamaktadır. Mevcut plak morfolojisi ve oluşan plak rüptürüne bağlı olarak farklı büyüklükte inflamatuvar yanıtların olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesi yüksek hsCRP düzeyleri saptanan hastalarda trombolitik tedavinin yeterli fayda göstermemiş olması, bu hastalarda daha büyük oranda bir inflamasyonun olduğunu düşündürmektedir. Zairis ve ark. yaptıkları bir çalışmada rezolüsyonu yeterli olmayan hastalarda hsCRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (22). Amasyalı ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise trombolitik öncesi hsCRP düzeyi ile TIMI akımı arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiş, trombolitik öncesi hsCRP düzeyi 0.5mg/dl'nin üzerinde olan hastaların TIMI 3 akımının daha az olduğu saptanmıştır (23). Benzer bulgu bizim çalışmamızda da saptanmış olup, trombolitik öncesi alınan serum hsCRP düzeylerinin trombolitik tedavinin etkinliğini gösteren ST rezolüsyon derecesi ile güçlü bir ilişki içerisinde olduğu görülmüştür (Tablo 3). Buna göre trombolitik öncesi hsCRP düzeyleri yüksek olan hastalar trombolitikten daha az fayda görmekte ve ST rezolüsyonu yetersiz olmaktadır. Özellikle trombolitik öncesi bakılan hsCRP düzeyi 3.5 mg/dl'nin altında olan hastalarda trombolitik tedavi ile tam ST rezolüsyonu beklenirken, 7.0 mg/dl'nin üzerindeki hastalarda ST rezolüsyonun yetersiz olacağı yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile tahmin edilebilmektedir. Aynı tür bir ilişki SAA ile de bulunmuş olup hsCRP kadar belirgin değildir (Tablo 3). Bununla beraber çalışmamızda trombolitik ilaç olarak streptokinaz kullanılmıştır. Trombolitik ajan olarak tPA veya benzeri bir başka trombolitik ajan kullanılsaydı sonuçları farklı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde AMİ'da hsCRP yüksekliğinin uzun dönem prognozu gösteren bir belirteç olduğuna

dair birkaç çalışma mevcuttur. Yine Zairis ve ark. yaptıkları çalışmada, hastalar trombolitik öncesi hsCRP düzeyine göre 3 gruba ayrılmış ve hsCRP düzeyi yüksek olanlarda uzun dönem prognozunun daha kötü olduğu saptanmıştır (22). Bizim hasta grubumuzda hsCRP için sınır değer 5 mg/dl olduğu, hsCRP düzeyi 5 mg/dl'den yüksek olan hastalarda uzun dönemde angina pectorisin daha fazla görüldüğü saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca hsCRP düzeyinin yeniden hastaneye yatış ile de anlamlı derecede ilişkili olduğu görüldü. Çalışma hastalarımızın 5. gün hsCRP ve SAA değerlerinin hastane içi postMI angina ve reinfarktüs geçiren hastalarda daha yüksek bulunduğu görüldü. Bunun devam eden inflamasyona ve doku yıkımına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızın en önemli eksiği hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Diğer önemli bir eksiklik ise bulduğumuz sonuçların streptokinaz dışında diğer trombolitik ajanlar için bilgi vermiyor olmasıdır.

Sonuç olarak, ST yükselmeli AMİ'de trombolitik tedavi öncesi incelenen serum hsCRP düzeyi, uygulanacak trombolitik tedavinin etkinliğini göstermede ve inflamasyonun büyüklüğünü saptamada kullanılabilecek kolay ve güvenilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al: Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1923-8
2. White HD, Norris RM, Brown MA, et al: Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:850-5
3. Dissmann R, Schroder R, Busse U, et al: Early assessment of outcome by ST-segment analysis after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;128:851-7
4. Nicolau JC, Maia LN, Vítola J, et al: ST-segment resolution and late (6-month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:451-3

5. Shah A, Wagner GS, Granger CB, et al: Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. Reexamining the "gold standard" for myocardial reperfusion assessment. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:666-72
6. French JK, Andrews J, Manda SO, Stewart RA, McTigue JJ, White HD: Early ST-segment recovery, infarct artery blood flow, and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:265-71
7. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, et al: C-Reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51
8. Ross R: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:419-20
9. Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, et al: Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:931-5
10. Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, et al: Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2003;115:695-701
11. 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 Engl J Med* 1994;331:417-24
12. 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
13. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al: Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384-91
14. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67
15. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54
16. Killip T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64
17. Frangiannis NG, Smith CW, Entman ML: The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53:31-47
18. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of

and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5

19. Barrett TD, Hennen JK, Marks RM, Lucchesi BR: C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1007-13

20. Pietila K, Harmoinen A, Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R: Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987;58:225-9

21. Pietila 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

22. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, et al: C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:782-9

23. Amasyali B, Kose S, Kilic A, et al: C-reactive protein on admission and the success of thrombolytic therapy with streptokinase: is there any relation? *Int J Cardiol* 2003;92:27-33