

Başvuru sırasında ölçülen yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyi ile başarılı primer perkütan koroner girişim sonrasındaki ST-segment gerilemesi arasındaki ilişki

The relationship between high sensitivity C-reactive protein levels on admission and ST-segment resolution following successful primary percutaneous coronary intervention

Dr. Hüseyin Uyarel, Dr. Hülya Kaşıkçioğlu, Dr. Zeynep Tartan, Dr. Özgür Akgül,
Dr. Dilek Şimşek, Dr. Mustafa Çetin, Dr. Emrah Bozbeyoğlu, Dr. Ali Buturak,
Dr. Bülent Uzunlar, Dr. Ertan Ökmen, Dr. Neşe Çam

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada, inflamatuvar bir gösterge olan ve başvuru anında ölçülen yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyi ile mikrovasküler perfüzyonun belirleyicisi olan ST-segment gerilemesi (STG) arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma planı: Akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren ve ilk 12 saat içinde başarılı (TIMI III akım) primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ardışık 113 hastada (96 erkek, 17 kadın; ort. yaş 56.9; dağılım 35-83) girişim öncesinde kan örneklerinde hsCRP düzeyi ölçüldü. Girişim öncesindeki ve TIMI III akım sağlandıktan 60 dakika sonraki EKG'de ST-segment yükselmesi ölçüldü ve iki ölçüm arasındaki fark toplam ST-segment yükselmesindeki gerileme (Δ STG) olarak kabul edildi. Schroder ve ark.nın yöntemine göre, Δ STG \geq %50 olanlarda *no-reflow* fenomeni olmadığı ($n=90$, %79.6), Δ STG $<$ %50 olanlarda *no-reflow* fenomeni olduğu ($n=23$, %20.4) kabul edildi.

Bulgular: *No-reflow* fenomeni olan grupta, başvuru anındaki pik kreatin kinaz düzeyi ($p<0.001$) ve hsCRP düzeyi ($p=0.002$) daha yüksek, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktü ($p=0.04$). Δ STG ile hsCRP arasında ters yönde anlamlı doğrusal bağıntı görüldü ($r=-0.281$, $p=0.003$). Yapılan ROC (receiver-operating characteristics) analizinde bulunan değere (≥ 4.16 mg/l) göre karşılaştırıldığında, yüksek hsCRP grubunda ($n=71$) *no-reflow* daha fazla ($p=0.02$), pik kreatin kinaz düzeyi daha yüksek ($p<0.001$) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ($p=0.03$) daha düşüktü. Çokdeğişkenli analizde, yüksek hsCRP düzeyi *no-reflow* fenomeninin bağımsız bir öngördürücüsü bulundu (odds oranı 2.1, %95 güven aralığı 1.001-4.4; $p=0.04$).

Sonuç: Başvuru sırasında ölçülen yüksek hsCRP düzeyleri, primer PKG ile TIMI III akım sağlansa bile, miyokard dokusu düzeyindeki yetersiz perfüzyona işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Biyolojik belirteç; C-reaktif protein; koroner hasta; elektrokardiyografi; miyokard infarktüsü; miyokard reperfüzyonu.

Objectives: We evaluated the relationship between high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), a marker of inflammation, measured on admission and ST-segment resolution, which is a marker of microvascular perfusion.

Study design: Serum hsCRP levels were measured in 113 consecutive patients (96 males, 17 females; mean age 56.9 years; range 35 to 83 years) before coronary angiography for ST-segment elevation acute myocardial infarction (MI). All the patients underwent successful (TIMI III flow) primary percutaneous coronary intervention (PCI) within 12 hours of MI. ST-segment elevation was measured on electrocardiograms obtained before PCI and after 60 minutes of TIMI III flow restoration and the difference was accepted as resolution of the sum of ST-segment elevation (Δ STR). The presence and absence of no-reflow phenomenon was determined according to Schroder et al., taking Δ STR $<$ 50% ($n=23$, 20.4%) and Δ STR \geq 50% ($n=90$, 79.6%), respectively.

Results: On admission, patients with no-reflow phenomenon had significantly elevated peak creatine kinase ($p<0.001$) and hsCRP ($p=0.002$) levels, and significantly decreased left ventricular ejection fraction ($p=0.04$). A significant inverse correlation was found between Δ STR and hsCRP ($r=-0.281$, $p=0.003$). An ROC (receiver-operating characteristics) analysis showed ≥ 4.16 mg/l as the threshold for a high hsCRP level ($n=71$), which was associated with a more frequent no-reflow phenomenon ($p=0.02$), a higher level of peak creatine kinase ($p<0.001$) and a lower left ventricular ejection fraction ($p=0.03$). In a multivariate analysis, a high hsCRP level was found as an independent predictor for no-reflow phenomenon (odds ratio 2.1; 95% confidence interval, 1.001 to 4.4; $p=0.04$).

Conclusion: High hsCRP levels on admission may predict insufficient myocardial perfusion despite the presence of TIMI III flow following primary PCI.

Key words: Biological markers; C-reactive protein; coronary disease; electrocardiography; myocardial infarction; myocardial reperfusion.

Geliş tarihi: 21.12.2005 Kabul tarihi: 30.05.2006

Yazışma adresi: Dr. Hüseyin Uyarel, Dumlupınar Mah. Mandıra Cad., Volkangül Sok., Recep Nak Apt., No: 28/9, 34710 Fikirtepe, Kadıköy, İstanbul. Tel: 0216 - 565 82 45 Faks: 0216 - 418 33 17 e-posta: uyarel@yahoo.com

İnflamasyon belirteçleri, ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü (Mİ) de dahil olmak üzere akut koroner sendromlarda kardiyovasküler olayları öngörmeye çok yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1-3] Arteriyel duvardaki inflamatuvar olayın, plak yırtılması olsun veya olmasın, stabil koroner arter hastalığında ve ST-yükselmez akut koroner sendromlarda sistemik inflamatuvar reaksiyonun kaynağı olduğu düşünülmektedir.^[4-5] Son dönemde ortaya atılan bir teoride ise, inflamatuvar reaksiyonun kaynağının düşük dereceli miyokard nekrozu olabileceği ileri sürülmüştür. Yırtılmış plaktan kopan emboliye bağlı distal mikroinfarktüs bu görüşün bir parçasıdır.^[6]

Akut ST-segment yükselmeli Mİ'de primer perkütan koroner girişim (PKG) sonrası mikrovasküler düzeyde bozulmuş perfüzyon sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Epikardiyal damarın başarılı rekanalizasyonu tedavi için şart olmakla birlikte, mikrovasküler düzeydeki akım da hastanın prognozunu belirleyen önemli bir diğer faktördür. ST-segment değişiklikleri epikardiyal akımdan çok miyokardiyal beslenmeyi göstermekte ve koroner anjiyografinin tek başına sağladığından öte prognostik bilgi vermektedir.^[7-9] ST-segment yükselmesinin gerileme derecesi ve mortalite ile ilişkisi açık bir şekilde ortaya konmuştur.^[10] ST-segment gerilemesi (STG) hem fibrinolitik tedavi hem de primer PKG sonrasında, infarktüs büyüklüğü, sol ventrikül boyutları, epikardiyal damar açıklığı ve mortaliteyi öngörmeye kullanılmıştır.^[10-12]

İnfaraktüsten sorumlu arterin tıkanmasından önce, Mİ habercisi olarak, yırtılmış plaktan kopan mikroemboliler nedeniyle bir inflamatuvar reaksiyon ve mikrovasküler bozulma olabilir.

Bu çalışmada, inflamatuvar bir gösterge olan ve başvuru anında ölçülen yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ile mikrovasküler perfüzyonun belirleyicisi olan STG arasındaki ilişki değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi. İlk kez akut Mİ geçiren ve Nisan 2005-Temmuz 2005 tarihleri arasında hastanemiz kateter salonunda primer PKG uygulanan ardışık 157 hasta ileriye dönük olarak incelendi. Değerlendirmeye alma ölçütleri şunlardı: (i) ≤ 12 saat süren ve akut Mİ ile uyumlu semptomlar; (ii) ≥ 2 ardışık derivasyonda ≥ 2 mm ST-segment yükselmesi; (iii) anjiyografik olarak tam tıkanıklık (TIMI 0-I akım); (iv) başarılı primer PKG (TIMI III akım ve $< 30\%$ rezidüel darlık); (v) infaraktüsten sorumlu arterde $> 50\%$ ek darlık olmaması.

Kırk dört hasta aşağıdaki nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı: Girişim sonrası süreklilik gösteren TIMI II akım (n=7), başarısız PKG (n=7), koroner anjiyografi başlangıcında sorumlu lezyonun kendiliğinden rekanalizasyonu (n=4), kardiyojenik şok (n=6), $\geq 50\%$ sol ana koroner lezyonu (n=3), elektrokardiyografide (EKG) sol dal bloku (n=5), sol ventrikül hipertrofisi (n=4) ve ölçüm tekniğine uygun olmayan EKG (n=8). Böylece, çalışma grubumuz 113 hastadan (96 erkek, 17 kadın; ortalama yaş 56.9; dağılım 35-83) oluştu. Çalışma protokolü hastane etik kurulu tarafından kabul edildi ve tüm hastaların onayları alındı.

Çalışma protokolü. Hastaların başvuru sırasında, acil ünitesinde 12-derivasyonlu EKG kayıtları alındı. Tümüne koroner anjiyografi öncesinde oral 300 mg aspirin ve 300 mg klopidogrel verildi. Tüm hastaların koroner anjiyografileri kontralateral arter enjeksiyonuyla başladı. İnfaraktüsten sorumlu lezyon kılavuz tel ile geçildikten sonra hastalarda TIMI III akım sağlamak ve $< 50\%$ görsel rezidü darlık oluşturmak amacıyla primer PKG ve gerektiğinde rezidü darlığı $< 30\%$ yapabilmek için stent yerleştirildi. Primer PKG işlemi sırasında gelişen infaraktüsten sorumlu arterin veya majör yan dalın akut tıkanması, distal embolizasyon veya koroner diseksiyon gibi olaylar kaydedildi. İnfaraktüsten sorumlu arterdeki akım TIMI ölçütleri kullanılarak sınıflandırıldı.^[13] Kollateral arterlerin derecelendirilmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı.^[14] TIMI III akım sağlandıktan 60 dakika sonra tüm hastalarda 12-derivasyonlu EKG kayıtları tekrarlandı. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokleri kullanımı operatör tercihinin bırakıldı.

Labaratuvar analizi. Kan örnekleri başvuru anında acil ünitesinde alındı ve 4000 devirde 10 dakika santrüfij edilip serumlar ayrıldı. Serumlar -80°C 'de derin dondurucuda saklandı. Daha sonra Behring kitleri ve nefelometresi (BN Prospec, Behring Diagnostics, Marburg, Almanya) ile hsCRP ölçümleri yapıldı.

Elektrokardiyografi analizi. Primer PKG'den hemen önceki ve TIMI III akım sağlandıktan 60 dakika sonraki EKG kayıtları, hastaların klinik durumlarından habersiz iki uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. Özel bir cetvel yardımıyla, izoelektrik hat ve J noktasından 20 milisaniye sonraki ST-segment yüksekliği arasındaki fark milimetre cinsinden ölçüldü. Ölçümler her derivasyonda en az üç ST-segment kompleksinde yapıldı ve ortalaması alınarak o derivasyonun ST-segmentindeki yükselme miktarı belirlendi.^[15] Anterior Mİ'ler için D1, aVL, V1-V6'da; in-

ferior Mİ'ler için D2, D3, aVF, V5 ve V6'da ölçüm yapıldı.^[15] Belirtilen derivasyonlardaki ortalama ST-segment yükselme miktarları toplanarak, her bir hasta için toplam ST-segment yükselme miktarı belirlendi. Perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası ölçülen toplam ST-segment yükselmeleri arasındaki fark hastanın toplam ST-segment gerilemesi olarak kabul edildi ve ΔSTG şeklinde ifade edildi. Schröder ve ark.^[15] tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak, ΔSTG ≥%50 olanlarda *no-reflow* fenomeni olmadığı (n=90, %79.7), ΔSTG <%50 olanlarda *no-reflow* fenomeni olduğu (n=23, %20.4) kabul edildi.

Ekokardiyografik inceleme. Transtorasik ekokardiyografi, sistem V (GE Vingmed, Horten, Norveç) kullanılarak yapıldı. Kayıtlar, hastalar sol yan dekübitus pozisyonunda iken alındı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) modifiye Simpson yöntemi kullanılarak ölçüldü.^[16] Ekokardiyografik ölçümler hastalar ara yoğun bakım ünitesinde buldukları dönemde (3-4. gün) yapıldı.

İstatistiksel analiz. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortala-

ma ± standart sapma, nonparametrik veriler sıklık (%) olarak sunuldu. İki grup arasında demografik verilerden parametrik olanlar Student t-testi, nonparametrik olanlar ki-kare testiyle incelendi. ΔSTG ile hsCRP arasındaki ilişki ve EKG'yi değerlendiren kardiyologların kendi içlerinde ve aralarındaki ölçüm uygunluğu Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Yüksek hsCRP değerini belirlemek için, ROC (receiver-operating characteristics) analizi kullanıldı.

No-reflow fenomeni gelişimine etki eden bağımsız değişkenleri belirlemede çokdeğişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sorumlu lezyon 52 hastada sol ön inen (LAD) arter, 37 hastada sağ koroner arter (RCA), 24 hastada sirkumfleks (CX) arterdeydi. Angina-balon süresi ortalama 185±126 dakikaydı. Yetmiş yedi hastaya stent takıldı. Tüm grup için pik kreatin kinaz (CK) düzeyi 2440±1517 U/l idi. Ortalama hsCRP düzeyi 6.6±4.5 mg/l (dağılım 1.1-20 mg/l) bulundu. Ortalama SVEF

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	No-reflow (-) (n=90)	No-reflow (+) (n=23)	p
Yaş	56.7±11.4	58.2±12.2	AD
Cinsiyet (n=erkek/kadın)	77/13	19/4	AD
Pik kreatin kinaz (IU/l)	1924±1453	2895±1521	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	184.9±40.9	186±43.7	AD
Risk faktörleri (%)			
Diyabetes mellitus	23	30	AD
Hipertansiyon	42	52	AD
Sigara	66	55	AD
İnfarktüs öncesi aspirin kullanımı	18	22	AD
Angina-balon süresi (dk)	182.6±124.4	192.2±134.9	AD
Kapı-balon süresi (dak)	32.7±29	31.5±28.1	AD
İnfarktüs öncesi angina (%)	28	26	AD
Başvuru sırasındaki			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122.8±21.9	126.7±22	AD
Kalp hızı (vuru/dak)	75.3±14.7	82.4±14.6	0.04
Perkütan koroner girişim sonrası			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116±16.4	122.4±14.7	AD
Kalp hızı (vuru/dak)	78.3±13.5	79±16.7	AD
Stent uygulama (%)	68	65	AD
Anterior miyokard infarktüsü (%)	41	65	0.03
İyi kollateral damarlar (%)*	43	21	0.03
hsCRP (mg/l)	5.9±3.9	9.2±5.7	0.002
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	51.7±7.5	47.9±8.6	0.04
İnfarktüs sonrası kullanılan ilaç (%)			
ACE inhibitörü	92	95	AD
Beta-bloker	65	68	AD
Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokleri	65	73	AD

*İyi kollateral damarlar Rentrop 2 veya 3 akımı temsil etmektedir. AD: Anlamlı değil; hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

%49.7±7.8 idi. Primer PKG'den sonra 105 hastada (%92.9) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, 68 hastada (%60.2) beta-bloker, 77 hastada (%68.1) glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokeri kullanıldı (Tablo 1). EKG'yi değerlendiren kardiyologların kendi içlerindeki ve aralarındaki ölçüm uyumluluğu oldukça iyiydi (sırasıyla $r=0.91$ ve $r=0.93$; $p<0.001$).

Başvuru sırasındaki hsCRP düzeyi ve no-reflow fenomeni. *No-reflow* fenomeni olan grupta pik CK düzeyi (sırasıyla 2895 ± 1521 ve 1924 ± 1453 IU/l; $p<0.001$) ve hsCRP düzeyi (sırasıyla 9.2 ± 5.7 mg/l ve 5.9 ± 3.9 mg/l; $p=0.002$) daha yüksekti. Δ STG oranı ile hsCRP arasında ters yönde anlamlı doğrusal bağımtı vardı ($r=-0.281$, $p=0.003$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu *no-reflow* olan grupta daha düşüktü (sırasıyla 47.9 ± 8.6 , 51.7 ± 7.5 ; $p=0.04$). Her ne kadar başvuru anındaki kalp hızı *no-reflow* olan hastalarda daha yüksek olsa da, PKG sonrasında bu açıdan anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca, iki grup arasında PKG sonrası ilaç tedavisi yönünden de farklılık görülmedi (Tablo 1).

Yüksek hsCRP düzeyini belirlemek için yapılan ROC analizinde bu değer ≥ 4.16 mg/l bulundu. Yüksek hsCRP düzeyi olan 71 hastanın (%62.8) ortalama hsCRP değeri 8.8 ± 4.3 mg/l idi. Yüksek ve düşük hsCRP düzeyi olan iki grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, angina-balon, kapı-balon süreleri ve koroner risk faktörleri yönünden fark yoktu. Başvuru anındaki kalp hızı yüksek hsCRP grubunda fazla olsa da, PKG sonrasında anlamlı farklılık yoktu. İki grup PKG sonrası tedavi yönünden de benzerdi. *No-reflow* yüksek hsCRP grubunda daha fazla görüldü (%26.8 ve %9.5; $p=0.02$). Yüksek hsCRP grubunda pik CK düzeyleri daha yüksek (sırasıyla 2876 ± 1510 IU/l ve 1794 ± 1456 IU/l; $p<0.001$) ve SVEF (sırasıyla %46.9±8.3 ve %51.4±7.2; $p=0.03$) daha düşüktü (Tablo 2).

No-reflow fenomeninin belirleyicileri. *No-reflow* fenomeni gelişimine etki eden bağımsız faktörleri bulabilmek için uygulanan çokdeğişkenli analize alınan değişkenler şunlardı: Yüksek hsCRP düzeyi, infarktüs öncesi angina yokluğu, hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus, yaş, pik CK düzeyi, angina-ba-

Tablo 2. Yüksek ve düşük hsCRP düzeyi saptanan hastalarda klinik ve demografik özellikler

	Düşük hsCRP (<4.16 mg/l; n=42)	Yüksek hsCRP (≥ 4.16 mg/l; n=71)	p
Yaş	59.4±11.3	56.4±11.5	AD
Cinsiyet (n=erkek/kadın)	37/5	59/12	AD
Pik kreatin kinaz (IU/l)	1794±1456	2876±1510	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	179.7±41.8	189±40.1	AD
Risk faktörleri (%)			
Diyabetes mellitus	25	29	AD
Hipertansiyon	38	51	AD
Sigara	66	57	AD
İnfarktüs öncesi aspirin kullanımı	19	18	AD
No-reflow (%)	9.5	26.8	0.02
Angina-balon süresi (dk)	183.1±126.6	193.7±134.3	AD
Kapı-balon süresi (dak)	33.3±30.1	30.6±28.1	AD
İnfarktüs öncesi angina (%)	33	25	AD
Başvuru sırasındaki			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	123.8±20.2	123.8±23.1	AD
Kalp hızı (vuru/dak)	71.7±15	79.8±14	0.03
Perkütan koroner girişim sonrası			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118±16.6	117.9±16.1	AD
Kalp hızı (vuru/dak)	80.7±12.5	77.1±11.6	AD
Stent uygulama (%)	67	63	AD
Anterior miyokard infarktüsü (%)	38	68	0.02
İyi kollateral damarlar (%)*	45	20	0.03
hsCRP (mg/l)	2.8±0.9	8.8±4.3	<0.001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	51.4±7.2	46.9±8.3	0.03
İnfarktüs sonrası kullanılan ilaç (%)			
ACE inhibitörü	94	95	AD
Beta-bloker	63	67	AD
Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokeri	66	75	AD

*İyi kollateral damarlar Rentrop 2 veya 3 akımı temsil etmektedir. AD: Anlamlı değil; hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

Tablo 3. No-reflow fenomeninin çokdeğişkenli öngördürücüleri

	Wald ki-kare	p değeri	Odds oranı	%95 güven aralığı
Yaş	0.32	AD	1.02	0.96-1.07
Erkek cinsiyet	0.33	AD	1.7	0.27-10.9
Diyabetes mellitus	2.4	AD	3.0	0.74-11.96
Hipertansiyon	0.27	AD	3.2	0.74-13.86
Sigara	1.7	AD	0.37	0.08-1.70
İnfarktüs öncesi angina yokluğu	0.13	AD	1.380	0.21-10.4
Angina-balon süresi	0.45	AD	1.002	0.99-1.008
Yüksek hsCRP (≥ 4.16 mg/l)	3.84	0.04	2.1	1.001-4.4
Pik kreatin kinaz düzeyi	5.67	0.02	1.007	1.00-1.013
Anterior miyokard infarktüsü	0.41	AD	4.3	0.80-41.21
Stent uygulaması	0.89	AD	1.6	0.38-6.54
İyi kollateral damarlar	4.98	0.03	0.01	0.001-0.80

AD: Anlamli değil; hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein.

lon süresi, erkek cinsiyet, anterior duvar infarktüsü, stent uygulaması ve iyi kollateral damar ağı. Yüksek hsCRP düzeyi (≥ 4.16 mg/l), *no-reflow* fenomeninin bağımsız bir öngördürücüsüdür (*odds* oranı 2.1, %95 güven aralığı 1.001-4.4; $p=0.04$). Ayrıca, iyi kollateral damar ağına sahip olmak *no-reflow* fenomenine karşı koruyucu iken, pik CK düzeyi *no-reflow* fenomeni için bağımsız risk faktörüdür (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, sistemik inflamasyonun önemli bir belirteci olarak hsCRP düzeyleri ile primer PKG sonrası mikrovasküler perfüzyonun bir göstergesi olan ST-segment gerilemesi değerlendirildi. Temel bulgu olarak, başvuru anında ölçülen yüksek hsCRP düzeyleri, revaskülarizasyon sonrası yetersiz ST-segment gerilemesi ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek hsCRP, Δ STG ile ölçülen *no-reflow* fenomeninin bağımsız bir öngördürücüsüdür. Tüm hastalarda TIMI III akım sağlanmış olmasına karşın, *no-reflow* fenomeninin gösterilmesi açısından bu durum önem taşımaktadır.

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). İnflamasyonun yükselmiş belirteçleri, özellikle de hsCRP, sağlıklı bireylerde, stabil ve stabil olmayan koroner arter hastalarında ve akut Mİ'de kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkilidir.^[4-5,17] Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein sentezi ve sekresyonu akut uyarının hemen sonrasında ve hızlı bir şekilde hepatositler tarafından yapılmaktadır. Ancak, akut koroner sendromlarda hsCRP sentezi için uyarının kaynağı tam olarak belli değildir. Aterosklerotik plak içindeki inflamasyon yırtılmayı kolaylaştırmaktadır. Birçok çalışmada, stabil olmayan anginada vasküler yatağın inflamasyonunun hsCRP sentezini tetiklediği gösterilmiştir.^[4-5] Koroner yatağın yaygın inflamasyonu, plağı zayıflatmak yanı sıra sistemik inflamasyona da katkıda bulunuyor olabilir.^[18] Diğer taraftan, son

dönemdeki çalışmalar ışığında, stabil olmayan anginadaki inflamatuvar yanıtın, yırtılmış plaktan kopup distale giden bir embolinin neden olduğu düşük dereceli miyokard nekrozuna bağlı olarak geliştiği de ileri sürülmektedir.^[6] Bu görüş, stabil olmayan anginalı hastalarda hsCRP artışı ile birlikte troponin düzeylerinin yükselmesi ve koroner sinusta TNF-alfa ve interlökin-6 düzeylerinin artışı ile de desteklenmektedir.^[6] Ayrıca, serum hsCRP düzeyleri ile anjiyografik olarak koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında ilişki olmaması da, hsCRP düzeylerindeki artışın esas olarak açık aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanmadığını göstermektedir.^[6] Sano ve ark.^[19] akut ST-segment yükselmeli Mİ ile başvuran 90 hastada işlem öncesinde intravasküler ultrason yapmışlar ve hastaları hsCRP düzeylerine göre iki gruba ayırmışlardır. Anılan çalışmada, hsCRP düzeyi yüksek olan grupta plak yırtılmasına daha fazla rastlanmıştır. Bu durum, plak yırtılması ve sonrasında embolizasyona bağlı mikroinfarktüsün hsCRP artışına yol açabileceği görüşünü desteklemektedir.

Akut Mİ tedavisinde infarktüstten sorumlu arterin tam olarak açılması yanı sıra miyokard dokusu düzeyinde perfüzyonu sağlamak temel amaç haline gelmiştir.^[20,21] Bozulmuş miyokard perfüzyonunun mikrovasküler tıkanmanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu duruma, distal embolizasyon, miyositlerin veya endotelial hücrelerin ödemi sonucunda kapiller lümenine bası olması gibi nedenlerin yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle, *no-reflow* fenomeninin erken tanınması ve bunu hedefleyen tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekir. *No-reflow* fenomenini tanımadaki Δ STG dolaylı; ancak, etkili bir yöntemdir. Birçok fibrinolitik çalışmada Δ STG'nin prognostik değeri gösterilmiştir. Bu çalışmalar ışığında, akut Mİ'li hastalarda yetersiz Δ STG, koroner arter tı-

kanıklığının devamı, geniş infarkt alanı, konjestif kalp yetersizliği ve ölüm için yüksek risk oluşturmaktadır.^[22-24] Fibrinolitik ajanlarla veya primer PKG ile TIMI III akım sağlanmış olmasına karşın, hastaların %30-50'sinde yetersiz Δ STG bulgularının görülmesi, normal Δ STG'li hastalara göre, infarktüs alanında mikrovasküler dolaşımın ciddi derecede bozulmuş olduğunun göstergesidir.^[25]

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ile ST-segment gerilemesi arasındaki ilişki. Günümüzde, hsCRP düzeylerindeki artışın miyokard düzeyindeki inflamatuvar reaksiyonu gösterdiği ileri sürülmektedir.^[6] Çalışmamızda gösterilen yüksek hsCRP düzeyleri ile yetersiz Δ STG arasındaki ilişki, zayıflamış plaktan distal damar yatağına olan embolizasyondan kaynaklanıyor olabilir. Bulgularımız, mikroinfarktüstüsten kaynaklanan artmış hsCRP düzeylerini gösteren çalışmalarla örtüşmektedir. Bununla birlikte, reperfüzyon sonrası *no-reflow* fenomeni ile bazal hsCRP düzeyleri arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır. Örneğin, akut ST-segment yükselmeli Mİ ile başvuran 34 hastada, bazal hsCRP düzeyleri ile talyum sintigrafisine göre son infarktüs alanı arasında ilişki bulunamamıştır.^[26] Yeni bir çalışmada Hoffmann ve ark.,^[27] akut Mİ ile başvuran ve primer PKG uygulanan hastalar arasında yüksek hsCRP düzeyi olanlarda miyokardiyal tullenmenin daha kötü olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmanın kısıtlılıkları. Çalışmada sınırlı sayıda hasta incelenmiştir. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyinin yüksek bulunduğu grupta kısa ve uzun dönem için morbidite ve mortalite araştırması yapılmamıştır. Her ne kadar hsCRP düzeyi yüksek olan grupta SVEF daha düşük bulunsun da, bunun kliniğe yansımaları araştırılmalıdır. Ayrıca, çalışmamıza kardiyojenik şok gibi çok yüksek riskli hastalar veya işlem sırasında anjiyografik *no-reflow* gelişen hastalar dahil edilmemiştir.

Yükselmiş hsCRP düzeyleri mikroinfarktüs dışında miyokard nekrozundan da kaynaklanıyor olabilir. Bu durumda, yüksek hsCRP düzeyi akut Mİ'li hastalarda geniş infarktüsleri gösterebilir. Ancak, bu çalışmada ölçülen hsCRP değerleri başvuru anında elde edilen bazal değerlerdi ve semptomu 12 saati aşan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu yüzden, hsCRP düzeyleri infarktüs alanından etkilenmemiştir.

Sonuç olarak, Δ STG'nin doku düzeyinde perfüzyonun bir göstergesi olduğu bilindiğine göre, çalışmamız, başvurudaki yüksek hsCRP düzeylerinin, primer PKG ile TIMI III akım sağlansa bile, miyokard

dokusu düzeyindeki yetersiz perfüzyonla ilişkisini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
3. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation* 1997; 96:4204-10.
4. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
6. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1917-23.
7. Muller JE, Maroko PR, Braunwald E. Precordial electrocardiographic mapping. A technique to assess the efficacy of interventions designed to limit infarct size. *Circulation* 1978;57:1-18.
8. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, Dave R, Winkelmann JW, Joftus J, et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995;76:861-8.
9. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:932-7.
10. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1283-94.
11. van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Lancet* 1997;350:615-9.
12. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, 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.

13. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, 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.
14. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:587-92.
15. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:e506-10.
16. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, 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.
17. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:839-46.
18. 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.
19. Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:282-5.
20. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.
21. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:9-18.
22. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304.
23. Dong J, Ndrepepa G, Schmitt C, Mehilli J, Schmieider S, Schwaiger M, et al. Early resolution of ST-segment elevation correlates with myocardial salvage assessed by Tc-99m sestamibi scintigraphy in patients with acute myocardial infarction after mechanical or thrombolytic reperfusion therapy. *Circulation* 2002;105:2946-9.
24. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657-64.
25. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1972-7.
26. De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, Van de Wiele C, Voet J, De Pauw M, et al. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;157:189-96.
27. Hoffmann R, Suliman H, Haager P, Christott P, Lepper W, Radke PW, et al. Association of C-reactive protein and myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2006;186: 177-83.