

Akut Miyokard İnfarktüs Sonrası Gelişen Dressler Sendromunun Patogenezinde Otoimmünitenin Rolü*

Uz. Dr. Bekir KOCAZEYBEK, Uz. Dr. Selim ERENTÜRK, Doç. Dr. Funda BABACAN

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Marmara Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Akut miyokard infarktüs (AMI) tanısıyla yatırılan 100 olgudan 6'sında post-miyokardiyal infarktüs sendromu (Dressler sendromu) gelişmiştir. Prospektif olarak takip edilen 100 olgudan infarktüs sonrası 14., 21. ve 33. günlerde düz kan alınmış ve serumlarında kalp kası antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar (otoantikorlar) indirekt fluoresan antikor (İFA) yöntemi ile saptanmaya çalışılmıştır. Araştırmalarda kalp kası antikorları (KKA) pozitifliğinin değerlendirilmesinde maymun kalp dokusundan alınıp, substrat olarak katı fazla yerleştirilen antijenik doku kesitlerinin intermiyofibriller ve sarkolemmal-subsarkolemmal fluoresan boyanmaları temel alınmıştır. KKA varlığı hem pozitif olgu sayısının fazlalığı hem de antikor titresinin şiddeti bakımından en yüksek düzeyde 14. ve 21. günlerde alınan kanlarda saptanmıştır. Çalışmaya alınan 100 AMİ olgusundan 8'inde KKA belirlenmiş olup bu olgunun 6'sında Dressler sendromu saptanırken, 2 olguda sendromun bulguları gözlenmiştir. İmmunolojik olarak kalp kası antijenlerine karşı oluşan KKA'ların Dressler sendromunun patogenezinin başlamasında primer rollerinin olduğunu ileri süren çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da KKA varlığı ile sendrom arasında uyumlu bir ilişkinin olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Dressler sendromu, otoimmünite

Post-miyokardiyal infarktüs sendromu (PMİS) ya da diğer ismi ile Dressler sendromuna bağlı gelişen kardiyomiyopati olguları etyoloji, fizyopatoloji ve klinik özellikleri bakımından immünoloji ve kardiyoloji birlikteliği çerçevesinde değerlendirilmektedir⁽¹⁻⁴⁾. Araştırmacılar çeşitli nedenlere bağlı gelişen AMİ'ye takiben miyokarda belli bir hasar olduğundan ve infarktüs sonrası 2 ile 10 hafta içinde büyük olasılıkla otoimmün kaynaklı yeni bir kar-

diyomiyopati meydana geldiğini bu tablonun PMİS olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁻²⁾.

Bu araştırma AMİ geçiren hastalarda infarktüs sonrası kardiyomiyopati tablolarından sorumlu olduğu ileri sürülen kalp kası antikorlarının varlığını saptamak ve daha da önemlisi saptanan kalp kası antikorları ile PMİS arasında anlamlı bir ilişkinin var olup, olmadığını belirlemek amacı ile prospektif olarak yapılmıştır.

MATERYEL ve METOD

1. Hastalar: Çalışma grubuna giren olgular İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü ve Florence Nightingale hastanesine 1.8-31.10.92 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçilmiş, göğüs ağrısı, pozitif EKG ve laboratuvar verileri ile AMİ tanısı alan 100 olgunun yanında kontrol grubu olarak da Florence Nightingale hastanesi kan bankasına kan vermek üzere başvuran, kardiyak sorunu olmayan, sağlıklı çeşitli yaş ve cinsiyetteki 100 vericinin (donör) kanları kullanılmıştır.

2. Örnek alımı: AMİ'ye takiben olgulardan 14., 21. ve 33. günlerde düz kan alınmış, ayrıca olguların yaş, cinsiyet, koroner yoğun bakım ünitesinde ve serviste kaldıkları süreler kayıtlara geçirilmiştir. Hastaların kanları aseptik koşullarda alınmış, lipemik, hemolizli kanlar çalışmaya alınmamış, her serum iki ayrı tüpe paylaştırılmış, serumlar -20oC'de dondurularak çalışma gününe kadar saklanılmışlardır.

3. A) Çalışma kiti: Çalışmamızda katalog no:5496 96 testlik Cardiac Muscle Antibody (CMA) Sci-Medx, İndirekt fluoresan antikor ticari kiti kullanılmıştır. Kit kalp kasına karşı oluşmuş IgG tipi antikorları saptamakta olup, monoklonal antikorlar ile hazırlanmıştır.

B) Çalışma kitinin içerikleri:

- 1- 12/pkg N: 5401 Maymun kalbinden soğuk kesimde elde edilmiş 4 veya 8 gözlü substrat lamı
- 2- 1x0.5 ml No: 5402 CMA pozitif kontrol (Liyofilize)
- 3- 1x0.5 ml No: 1000 Universal negatif kontrol (Liyofilize)

* X. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sunulmuştur. Alındığı tarih: 24 Nisan, revizyon 26 Haziran 1995
Yazışma adresi: Dr. Bekir Kocazeybek, İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü Haseki, İstanbul

4- 1x2.0 ml No: 1532 Konjugat (FITC ile işaretli keçiden elde edilmiş anti-Human IgG)

5- 4x5 gr No: 1605 Tamponlu fosfat çözelti

6- 1x3.0 ml No: 1610 Medium

7- 12/pkg No: 1700 22x70 mm kapama kılıfı

8- 12/pkg No: 1701 kurutma kağıdı

4. Test çalışma yöntemi: Çalışma grubuna ait hasta serumları ve çalışma kiti oda ısısına getirilmiş, hastaların çeşitli günlerde alınan serumları ayrı ayrı PBS içinde 1/20 oranında sulandırılmıştır. Bir substrat lamı üzerindeki 4 gözden birine 10veya 15 µl 1/20 oranında sulandırılmış hasta serumu, diğer bir göze de başka bir hastanın 1/20 oranında sulandırılmış serumu, bir (+) ve bir (-) kontrol konmuş, lam antijen ve antikor reaksiyonun oluşabilmesi için oda ısısında nemli bir ortamda 30 dakika tutulmuştur. İnkübasyon sonrası lam PBS ile yıkanmış ve kurutma kağıdı ile kurulanmış, 5 dakika PBS içinde tutulmuştur. Bu işlem 3 kez yinelenmiştir. Lam'ın kesitlerine dokunulmadan kurulanmasına dikkat edilmiştir. Lam'da her gözün üzerine 25 µl konjugat (FITC ile işaretli anti-insan globulini (IgG)+ karşı boya olarak evans blue) damlatılmış ve 30 dakika tutulmuş, tekrar 3 kez yıkanıp 5'er dakika PBS içinde tutularak kurutma kağıdı ile kurulanmıştır. Her substrat gözü üzerine bir damla medium damlatılıp, üzerine lamel kapatılmış ve fluoresan mikroskobunda incelenmiştir.

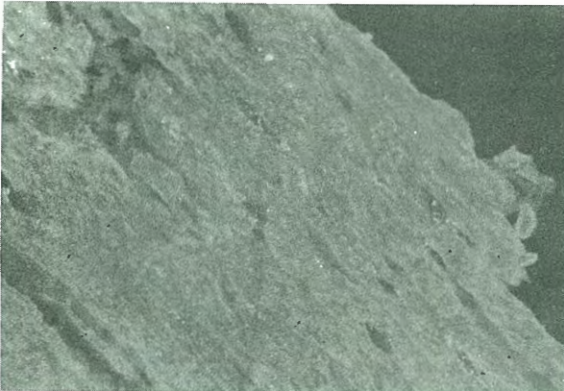
5. Sonuçların değerlendirilmesi: Lam üzerine yerleştirilmiş maymun kalbi kesitleri fluoresan boyanma özelliklerine göre 3 gruba ayrılmıştır.

1- Sarkolemmal-Subsarkolemmal (SSL) boyanma pozitif (+) olarak değerlendirilmiştir

2- Intermyofibriller (IMF) boyanma pozitif (+) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 1)

3- SSL ve IMF boyanmaları göstermeyenler negatif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2)

Hem sarkolemmal-subsarkolemmal hem de intermyofibriller boyanmaları boyanma şiddetine göre (+)'den (++++)'e kadar derecelendirilmiş olup, primer sulandırım olan 1/20'de (+) veya (++++) saptanan serumlar 1/40, 1/80, 1/160 sulandırılarak titrasyonu yapılmıştır.



Şekil 1. Araştırmada pozitif olarak değerlendirilen intermyofibriller boyama.

Çalışmamızda laboratuvar bulgularının biyoistatistiki değerlendirilmeleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı'nda yapılmış olup, istatistiki yöntemler çalışma bulgularına şu amaçla uygulanmıştır.

a) Wilcoxon testi: Çalışma grubu hastalarda KKA saptama yönünden kan alınma tarihleri arasında farkın olup olmadığını belirleme amacı ile uygulanmıştır.

b) Fisher'in kesin X2 testi: Çalışma grubu hastalarda otoantikor saptanan olgular grubu ile otoantikor saptanmayan olgular grubu arasında PMİS oluşumu yönünden farkın olup olmadığını belirleme amacı ile uygulanmıştır.

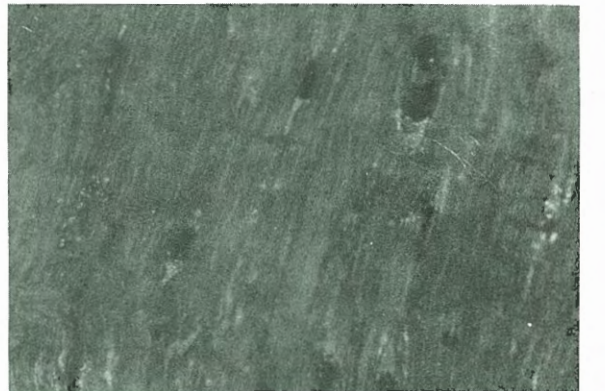
c) Kappa testi: Çalışmada kalp kası antikorlarına bağlı PMİS'in gelişip gelişmediğini anlamak amacı ile kalp kası antikoru (KKA) pozitif saptanan olguların sayısı ile PMİS gelişen olguların sayısı arasında (Tablo 4, KKA Var Dikey Sütunu) Kappa testi uygulanmıştır. Bulunan test değerlerinin Kappa katsayısı olan 0.7'den büyük olması halinde KKA varlığı ile PMİS arasında uygun bir korelasyondan bahsedilebilir ve KKA varlığında PMİS gelişmektedir denilebilir.

BULGULAR

AMİ geçiren 100 hastanın 8 (%8)'inde antikor saptanmış, kontrol grubunda ise 1 kişide antikor bulunmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında KKA saptanması yönünden istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.01$, Tablo 1).

Araştırmaya alınan 100 AMİ olgusundan 8'inde antikor saptanmasına karşın, antikor saptanan bu 8 olgunun 6'sında PMİS gelişmiş, 2'sinde PMİS gelişmemiştir. Toplam olarak araştırmaya alınan 100 olgunun 6 (%6)'sında PMİS gelişmiştir (Tablo 2).

AMİ olgularında saptanan KKA varlığının infarktüs sonrası kan alınma günlerine göre dağılımı in-



Şekil 2. Araştırmada negatif olarak değerlendirilen boyama.

Tablo 1. KKA varlığının çalışma gruplarındaki olguların sayısına göre dağılımı

KKA varlığı	Çalışma grupları	
	AMİ sayısı	Kontrol sayı
Var	8	1
Yok	92	99
Toplam	100	100

Tablo 2. AMİ olgularında PMİS varlığının dağılımı

PMİS varlığı	AMİ olguları sayısı
Var	6
Yok	94
Toplam	100

Tablo 3b. AMİ olgularında 1/20 sulandırma oranında KKA pozitif saptanan 8 olguda kan alınma günleri göre otoantikör titrelerinin dağılımı

Olgular	Yaş, Cins	İnfarktüs sonrası kan alınma günleri			
		14. gün	21. gün	33. gün	PMİS gelişmesi
1. K.T.	54 (K)	+++	++	-	+
2. A.A.	49 (E)	-	++++	+++	+
3. Z.K.	62 (E)	++++	+++	++	+
4. B.T.	73 (E)	+++	+++	+	+
5. K.A.	68 (K)	+++	++	-	+
6. V.T.	60 (E)	-	-	++	+
7. F.Ö.	44 (E)	-	+	-	-
8. M.İ.	42 (E)	-	+	-	-

Tablo 3a. AMİ olgularında 1/20 sulandırma oranında KKA varlığının dağılımı

KKA varlığı	İnfarktüs sonrası kan alınma günleri		
	14. gün sayısı	21. gün sayısı	33. gün sayısı
Var	4	7	4
Yok	96	93	96
Toplam	100	100	100

Wilcoxon: 14-21→ $p>0.05$ 21-33→ $p>0.05$ 14-33→ $p>0.05$.

celendiğinde; 100 AMİ hastasının 4'ünde 14. günde, 3'ünde 21. günde 1 hastada 33. günde kalp kası antikorü pozitif saptanmıştır. İnfarktüs sonrası kan alınma günleri arasında kalp kası antikorünün pozitif saptanması yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (Wilcoxon testi, 14-21→ $p>0.05$, 14-33→ $p>0.05$, 21-33→ $p>0.05$, Tablo 3a-b).

AMİ olgularında post-miyokard infarktüs döneminde klinik olarak saptanan PMİS varlığının KKA bulunmasına göre dağılımı incelendiğinde; KKA saptanan 8 olgunun 6 (%75.00)'sında PMİS saptanırken, KKA saptanmayan 92 olgunun hiçbirinde PMİS saptanmamıştır. KKA olan grup ile olmayan grup ara-

Tablo 4. AMİ olgularında klinik olarak saptanan PMİS varlığının KKA bulunmasına göre dağılımı

PMİS varlığı	KKA var sayısı	KKA yok sayısı	Toplam sayısı
Var	6	-	6
Yok	2	92	94
Toplam	8	92	100

$p<0.01$, $\kappa:0.737>0.7$

sında PMİS oluşumu yönünden anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.01$, Tablo 4). Ayrıca KKA varlığı ile PMİS arasında uyumlu bir ilişkinin var olup, olmadığı incelendiğinde; Kappa katsayısı 0.737 bulunmuş, KKA varlığı ile PMİS arasında uyumlu bir ilişki belirlenmiştir ($\kappa: 0.737>0.7$, Tablo 4).

TARTIŞMA

Ateş, perikardit gibi klinik bulgularla, laboratuvar inflamasyon verilerinin tanımlandığı PMİS (Dressler sendromu) olgularının sayısı ile KKA varlığının dağılımı karşılaştırıldığında, KKA saptanan 8 olgunun 6'sında PMİS belirlenirken, KKA saptanmayan 92 olgunun hiçbirinde PMİS gözlenmemiştir. KKA saptanan grup ile KKA saptanmayan grup arasında

PMİS gelişimi yönünden istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.01$) (Tablo 4). Ayrıca uygulanan ikinci bir istatistiki hesaplama (Kappa) ile saptanan KKA'larla PMİS arasında uyumlu bir korelasyonun olduğu belirlenmiştir. Çalışmamız PMİS'de patogenezi oluşturan mekanizmanın, primer hasarı takiben kana geçen otoantijenlere karşı oluşan antikorlara bağlı otoimmün mekanizma olduğunu belirten Lowry ve Littler (4), De Scheerder ve ark. (5), Spry ve ark. (6), Wlies ve ark. (7) ile Caforio ve arkadaşlarının (8) görüşleri ile büyük bir paralellik göstermiştir.

AMİ'ye spesifik göğüs ağrısı, enzim yüksekliği ve pozitif EKG bulgularına sahip olan 2 olguda otoantikor yanıtının titresi çok zayıf olarak saptanmış ve bu 2 olguda PMİS gelişmemiştir. Bu durumu miyokarda oluşan hasarın hafif ya da bölgesine bağlı olarak, periferde geçen otoantijenlerin düşük düzeyde olması ve bu antijenlere karşı oluşan otoantikor yanıtının zayıflığı sonucunda oluşan immun kompleksin miyokarda oturmaması ile açıklayabiliriz. Araştırmamızda KKA negatif olup, PMİS gelişen olgu saptanamamıştır.

Lowry ve Littler (4) ile Roitt ve ark. (9) KKA'ların bazen periferde dolaşmayıp, in vitro olarak saptanamayacaklarını immun kompleks şeklinde kalp dokusuna oturarak PMİS'e neden olabileceklerini bildirmektedirler. KKA'sı negatif olup PMİS gelişme oranını Lessof (10) 90 AMİ'li olguda %0.1, Kennedy ve Das (11) 120 hastada %0.5, Treuman ve ark. (12) 200 hastada %0.8 olarak bildirirken, Caforio ve ark. (8) ise 1990 yılında 65 olgu ile yaptıkları çalışmada KKA'sı negatif olup, PMİS gelişen olgu belirlenemediğini bildirmişlerdir.

Araştırmacılara göre PMİS saptanan olgularda otoimmün temelli patogeneze şöyle gelişmektedir; AMİ esnasında hasarlanan miyokard dokularından aktin ve miyosin gibi miyofibrile ait hücre proteinleri perifer kana geçmekte, bu proteinlere karşı otoantikor yanıtının gelişmesinin yanında komplemanın da aktive olması ile miyokarda hasar devam ettirilmede ve PMİS oluşmaktadır (4,9,13,14). Araştırma sonucumuz PMİS gelişiminin otoimmün mekanizmalarla oluştuğu görüşünü desteklemekte, ancak 100 AMİ olgusundan neden 8'inde otoantikorun oluşup, neden 92'sinde oluşmamasını izah etmemektedir. Bu so-

ruların tam olarak yanıtının otoantikor saptanan ve saptanmayan olguların immunolojik yapılarının T ve B lenfosit fonksiyonlarının kalitatif ve kantitatif olarak incelenmesi ve son dönemlerde miyokard hasarlanmasına ilişkin spesifik olarak kullanılan indium-111 monoklonal antimiyoisin antikor sintigrafisi yöntemi ile kalpteki hasarın ölçülmesini içeren yeni bir çalışma ile bulunabileceğini düşünüyoruz.

Araştırmada 100 olgunun 6 (%6)'sında Dressler sendromu belirlenmiştir (Tablo 2). AMİ'ye takiben PMİS gelişme oranının %1-6 olduğunu belirten klasik yayınlarla (1,2,15) sonucumuz paralel olup, Nicholson ve ark. (16) 1977 yılında yaptıkları çalışmada PMİS oranını %14, De Scheerder ve ark. (17) 1985 yılında yaptıkları 80 olgulu çalışmada %18, 1990 yılında Caforio ve ark. (8) %16 olarak bulmuşlar, 1985 yılında AMİ olgularında PMİS gelişme oranını %18 olarak tespit eden De Scheerder ve ark. (5) 1991 yılında 8 olgulu çalışmada PMİS oranını %6 olarak saptamışlardır. Araştırma sonucumuz De Scheerder'in 1991 yılı çalışma sonucu ile aynı olup, Nicholson, Caforio ve De Scheerder'in 1985 yılı çalışma sonuçlarından farklı bulunmuştur. Bunu kardiyojoloji biliminde infarktüs sonrası her türlü invaziv medikal tedavi şekillerinin yıldan yıla gelişmesi ile izah edebiliriz.

Çalışmada klinik olarak PMİS gelişen 6 olgu ile PMİS gelişmeyen 2 olgu, yani toplam 8 olgunun 4'ünde infarktüs sonrası 14. günde, 3'ünde 21. günde, 1'inde 33. günde kanlarında KKA saptanmıştır (Tablo 3a-b). İnfarktüs sonrası kan alınma tarihleri arasında KKA saptanması yönünden anlamlı bir fark belirlenememiştir ($p>0.05$). Klasik immunolojik bilgilere göre eksojen ve endojen antijenlere karşı primer antikor yanıtının genellikle 10. günden sonra 2. haftada veya 3. haftada oluştuğu bildirilmektedir (3,6,8,18).

Gersh (1), Kirklın (19) ve Pasternak (20) AMİ olguları ile yaptıkları çalışmada hasarlanan miyokardan salınan miyokard antijenlerine karşı oluşan kalp kası antikorlarının en yüksek düzeyde 2. ve 3. haftalarda belirlenebildiklerini bildirerek, klasik immunolojik bilgilerle paralel sonuçlar bulmuşlardır.

De Scheerder (5) 28 AMİ'li hasta ile yaptığı çalışmada hasta kanlarını infarktüs sonrası 1., 2., 3., 4.,

5., 6., 7., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 45., 50., 60., 70. ve 89. günlerde almış, kalp kası antikorlarının 1. haftada belirlendiğini, 2. haftada antikor titresinin yükseldiğini, 3. haftadan sonra antikor titresinin düşmeye başladığını bildirmiştir. AMİ olgularında infarktüs sonrası dönemde kalp kası antikorlarının en fazla 2. ve 3. haftalarda saptanabileceğini belirten bildiriler (5,21) bulgularımızı desteklemiştir. Aldığımız bu sonuç AMİ sonrası gelişebilecek yeni bir kardiyomyopati tablosunun önlenmesi için hasta kanından 2. ve 3. hafta içinde kalp kası antikorlarının aranmasının önemini belirten görüşle paralellik göstermiştir.

Sonuç olarak; araştırmamızda, literatürlerin de desteklediği gibi, kalp kası antikorlu saptanmayan grupta PMİS gelişmemesi, buna karşın kalp kası antikorlu saptanan 8 olgunun %75'inde PMİS gelişmesi bu sendromun AMİ olgularında infarktüs esnasında hasarlanan miyokarddan periferde geçen kalp kası antijenlerine karşı oluşan kalp kası antikorlarına bağlı geliştiğini, infarktüs sonrası gelişen PMİS'in doğru tedavi ile yönlendirilmesi için infarktüs sonrası 2. ve 3. haftalarda kalp kası antikorlu aranmasının gerekliliğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. Gersh BJ, Phil D, Chesebro JH, Clements IP: Acute Myocardial Infarction: Management and Complications. RD Brandenburg et al (eds). Cardiology: Fundamentals and Practice. St Louis, Mayo Foundation., 1991. p.143
2. Beverly HL, Braunwald E: Pericardial Disease. In: Braunwald E (ed), Heart disease: A Text book of Cardiovascular Medicine. W.B. Saunders Co. 1992. p.1495
3. İmamoğlu A: A grubu beta hemolitik streptokokların kalp komplikasyonlarında klinik izleme, 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 20-23 Nisan 1987. İzmir, Kongre Kitabı Türk Mikrobiyol Cem Yayın No: 11:121, İstanbul 1987
4. Lowry P, Littler WA: The immunology of cardiomyopathies. In: Denman AM, Kay AB, Wright R (eds), Bailliere's Clinical Immunology and Allergy International Practice and Research: Immunological Aspects of Cardiovascular Diseases., 1987. p.531
5. De Scheerder IK, DeBuyze M, De Langhe J: Humoral immune response against contractile proteins (actin and myosin) during cardiovascular disease. Eur Heart J 1991; 12 (Suppl D):88
6. Spry CJF, Tai PC: Dilated cardiomyopathy vs. myo-

- carditis: Monoclonal antibodies to diseased heart tissues. Eur Heart J 1991; 12(Suppl D):130
7. Wlies BV, Royen EAV, Visser CA, Meyne NG: Frequency of myocardial indium-111 antimyosin uptake after uncomplicated coronary after bypass grafting. Am J Cardiol 1990; 15:1191
 8. Catorio ALP, Bonifacio E, Stewart JT: Novel organ specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1990; 15:1527
 9. Roitt IM, Brostoff J, Male DK: Autoimmunity and autoimmune disease. D Bennett (ed). Immunology. 23:1, Churchill Livingstone 1985
 10. Lessof M: Immunological reactions in heart disease. Br Heart J 1976; 40:211
 11. Kennedy HL, Das SK: Post myocardial infarction (Dressler's) Syndrome: Report of a case with immunological and viral studies. Am Heart J 1976; 91:233
 12. Treuman T, Thompson RA, Cummins P, Littler WA: Heart antibodies in cardiomyopathies. Br Heart J 1981; 46:296
 13. Lie JT: Atherosclerosis: Pathology of Coronary Artery Disease. RD Brandenburg et al (eds). Cardiology: Fundamentals and Practice, Mosby Year Book, St Louis, Mayo Foundation., 1991. p.1211
 14. Ansari AA, Wang YC, Denner DJ, Gravaris MB: Abnormal expression of histocompatibility and mitochondrial antigens by cardiac tissue from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Am J Pathol 1991; 139:2
 15. Gersh BJ, Phil D, Clements IP: Acute myocardial infarction: Diagnosis and Prognosis. RD Brandenburg et al (eds). Cardiology: Fundamentals and Practice. Mosby Year Book, St Louis, Mayo Foundation., 1991. p.318
 16. Nicholson GC, Dawkins RL, McDonald BL: A classification of anti-heart antibodies: Differentiation between heart-specific and heterophile antibodies. Clin Immunol, Immunopathol 1977; 7:349
 17. De Scheerder I, Van der Kerchove J, Robbrecht J: Post-cardiac injury syndrome and an increased humoral immune response against the major contractile proteins (actin and myosin). Am J Cardiol 1985; 56:631
 18. Gibofsky A, Williams RC, Zabriskie JB: Immunological aspects of acute rheumatic fever. AM Denman et al (eds). Bailliere's Clinical Immunological Aspects of Cardiovascular Diseases. 1987. p.577
 19. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: General considerations: Post-operative care. JW Desley et al (eds). Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic criteria, Natural History, Techniques, Results and Indications. Churchill Livingstone. 1993. p.226
 20. Pasternak RC, Braun E, Sobel BE: Acute myocardial infarction. E Braunwald et al (eds). Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992. p.2100
 21. Brandenburg RD, Click RL, McGoon DC: The pericardium. RD Brandenburg et al (eds). Cardiology: Fundamentals and Practice, Mosby Year Book, St Louis, Mayo Foundation. 1991. p.1881