

## Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek duyarlı C-reaktif proteinin uzun dönem prognozu belirlemede hangi kestirim değeri daha değerlidir?

*Which cut-off value of high sensitivity C-reactive protein is more valuable for determining long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome?*

Teoman Kılıç\*, \*\*, Ertan Ural\*, \*\*, Gökhan Öner\*, Tayfun Şahin\*, Metehan Kılıç\*\*\*, Şadan Yavuz\*\*\*, Muhip Kanko\*\*\*, Göksel Kahraman\*, \*\*, Ulaş Bildirici\*, \*\*, Kamil Turan Berki\*\*\*, Dilek Ural\*, \*\*\*\*

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, \*Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, \*\*Girişimsel Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Birimi, \*\*\*Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, \*\*\*\*Klinik Araştırma Birimi, Kocaeli, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, akut koroner sendrom (AKS) tanısı alan hastalarda yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP)'in prognostik etkinliğini prospektif olarak incelemek ve uzun dönem prognozu belirlemede hs-CRP için hangi kestirim değerinin daha değerli olduğunu araştırmaktır.

**Yöntemler:** Çalışmaya göğüs ağrısı başlangıcının ilk 6 saatinde kliniğimize başvuran ve AKS tanısı ile yatırılan toplam 240 hasta alındı. Başvuru anında hs-CRP seviyeleri ölçüldü. Hastalar 1 yıl süresince takip edildi. Ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve yatış gerektiren tekrarlayan angina yeni koroner olay (YKO) olarak tanımlanarak çalışmanın sonlanım ölçütü olarak kabul edildi. Lojistik regresyon analiziyle YKO ile ilişkili risk faktörleri incelendi. Risk faktörlerinin kestirim değerleri ROC eğrisi analiziyle belirlendi. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier ve log rank testleri kullanıldı. Olaysız sağkalımı belirleyen risk faktörleri Cox regresyon analizi ile araştırıldı.

**Bulgular:** İzlem süresince 65 YKO gerçekleşti. Lojistik regresyon analizinde, hs-CRP ve YKO arasında güçlü bir ilişki mevcuttu (OR=4.79, %95 GA=2.10-10.44, p<0.001). Yeni koroner olay gelişimini belirlemede hs-CRP için riskli kestirim değeri 1.1 mg/dl olarak saptandı (AUC=0.68, %95 GA=0.62-0.74, p<0.001). Diğer çalışmalardaki kestirim değerleri ile kıyaslandığında, hs-CRP>1.1 mg/dl YKO gelişimi için en uygun pozitif ve negatif prediktif değere sahipti. Cox regresyon analizinde olaysız sağkalımı belirleyen en önemli parametre hs-CRP şeklindeydi (RR=3.44, %95 GA=1.91-6.21, p<0.001).

**Sonuç:** Çalışma popülasyonunda, AKS'li olgularda başvuru anında ölçülen hs-CRP seviyelerinin uzun dönemli prognozu öngördüren iyi bir belirteç olduğu saptanmış ve hs-CRP'nin YKO gelişimini saptamadaki kestirim değeri 1.1 mg/dl olarak bulunmuştur. Buna karşılık, genel toplumda ve AKS tanısı alan hastalarda prognozu belirleyen en riskli hs-CRP kestirim değeri için halen büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 280-9*)

**Anahtar kelimeler:** Akut koroner sendrom, hs-CRP, uzun dönem prognoz, prediktif modeller, sağkalım analizi

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study to investigate prognostic efficacy of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and to identify the most valuable cut-off value of hs-CRP for determining long term prognosis.

**Methods:** A total of 240 ACS patients presenting within 6 h after the onset of chest pain were included to the study. Admission levels of hs-CRP were analyzed. Patients were followed for 1 year. Primary end-point of the study was new coronary event (NCE), defined as the combination of cardiac death, nonfatal myocardial infarction and recurrent rest angina. Risk factors for NCE were determined by logistic regression analysis. ROC-curve analysis was used to identify cut-off values of the risk factors. The prognostic efficacy of the cut-off value of hs-CRP was compared to other values determined from other studies. Kaplan Meier and log rank tests were used in survival analyses. Factors determining event-free survival were investigated by Cox regression analysis.

**Results:** During the follow-up period, 65 NCEs occurred. In multivariate analysis, hs-CRP was strongly associated with the occurrence of NCE (OR=4.79, 95% CI=2.10-10.44, p<0.001). Cut-off value of hs-CRP for NCE was 1.1 mg/dl (AUC=0.68, 95% CI=0.62-0.74, p<0.001). Compared to other values of different studies, hs-CRP>1.1 mg/dl had the optimal positive and negative predictive values. In the Cox regression analysis, hs-CRP was emerged as the most important parameter for determining event-free survival (RR=3.44, 95% CI=1.91-6.21, p<0.001).

**Conclusion:** Admission levels of hs-CRP were emerged as the most important parameter for prognosis and the cut-off value of hs-CRP for predicting NCE was found as 1.1 mg/dl in this cohort of the study population. Further studies are required to confirm the most risky cut off value of hs-CRP for predicting long term prognosis among ACS patients and in general population. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 280-9*)

**Key words:** Acute coronary syndrome, high sensitivity C-reactive protein, long-term prognosis, predictive models, survival analysis

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Yard. Doç. Dr. Teoman Kılıç, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Birimi, Umuttepe Merkez Yerleşkesi, 41380, Kocaeli, Türkiye Tel: +90 262 303 73 35 Faks: +90 262 303 84 83 E-posta: kilicteoman@yahoo.com, teoman.kilic@kocaeli.edu.tr

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

## Giriş

Dünya genelinde yıllık yaklaşık 7 milyon hastada, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yıllık 1.5 milyon kişide, hastaneye yatış nedenini akut koroner sendrom (AKS) oluşturmaktadır (1-5). İki bin yılında hazırlanan Türkiye Kalp Raporu'na göre ülkemizde yaklaşık 2 milyon kişide koroner kalp hastalığı bulunduğu tahmin edilmekte ve 2010 yılında bu oranın 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (6). Türkiye Kalp Raporu'nda; ülkemizde her yıl 200.000 yeni koroner olay meydana geldiği ve AKS'li her 10 hastanın yaklaşık 6'sının ST yükselmeli (STEMI), 4'ünün ST yükselmez miyokard enfarktüsü (NSTEMI) veya kararsız angina pectoris olduğu belirtilmiştir (6, 7).

Koroner arterlerdeki aterosklerotik plağın rüptürü, trombosit agregasyonu ve eşlik eden tromboz; aterosklerozun AKS'lara nasıl yol açtığını açıklamada anahtar mekanizmalardır (8, 9). Bugüne kadar plak rüptürü ile ilişkili olarak birçok mekanizma ve risk faktörü tanımlanmasına karşın; arter duvarında süregelen inflamasyonun aterotromboz ve AKS gelişiminde en önemli tetikleyici olay olduğuna dair kanıtlar belirginleşmiştir (10, 11).

İnflamasyonun aterosklerotik hastalık patogenezinde ve aterotrombotik süreçte orkestra şefi olduğu saptandıktan sonra, AKS'li hastalarda risk belirlenmesi yönündeki tüm dikkatler inflamasyon belirteçlerinin potansiyel rolleri üzerine odaklanmıştır (11-13). Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) ile ilişkilidir (14-16). Ancak AKS'li hastalarda risk belirlenmesi ve klinik karar verme aşamasında hs-CRP için hangi sınır değerlerin dikkate alınması gerektiğine dair kesin bir görüş birliği mevcut değildir. Literatürde farklı kestirim değerlerinin uzun dönem prognozu belirlemedeki etkinliklerinin bir arada karşılaştırıldığı az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte, ülkemizde AKS tanısı alan hastalarda uzun dönem prognozu belirlemede hs-CRP'nin kestirim değerlerini karşılaştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, AKS tanısı alan hastalarda uzun dönem prognozu belirlemede hs-CRP'nin prognostik etkinliğini incelemek ve uzun dönem prognozu belirlemede hs-CRP için hangi kestirim değerinin daha değerli olduğunu araştırmaktır.

## Yöntemler

### Çalışma planı

Bu araştırma, Kocaeli Üniversitesi hastanesinde gerçekleştirilen prospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Araştırma öncesi Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınmış ve çalışma süresince izin dâhilinde yer alan ve 1975 yılında yayınlanan İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır. Gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya 20 Kasım 2005 ve 8 Temmuz 2007 tarihleri arasında kliniğimize göğüs ağrısı başlangıcının ilk 6 saatinde başvuran ve 2004 ACC/AHA ve 2000 ESC/AHA ortak kılavuzlarına göre STEMI ve ST yükselmez akut koroner sendrom (NSTEMI) tanıları ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan toplam 383 hasta alındı (3, 17). On iki hastada idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada kolesistit, 2 hastada ortopedik

kırık, 4 hastada aort darlığı, 5 hastada pnömoni, 20 olguda kronik renal yetersizlik olması, 26 hastada son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya revaskülarizasyon öyküsü olması, 49 hastanın takipleri süresince çeşitli nedenlere bağlı olarak 1 yıllık kontrolü kabul etmemeleri, 20 hastaya hastaneden çıktıktan sonra ulaşılamaması ve 4 hastaya kontrol süreleri içerisinde intrakardiyak defibrilatör (ICD) takılması nedeniyle toplam 143 hasta çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analiz, 1 yıl süresince aktif olarak takip edilen toplam 240 hastada gerçekleştirildi.

Tüm hastalardan ayrıntılı öyküleri alınıp hem STEMI, hem de NSTEMI için ayrı ayrı "Thrombolysis in myocardial infarction" (Miyokard enfarktüsünde trombolizis) (TIMI) risk skorlamaları yapılarak kayıt edildi (18, 19). Aktif enfeksiyon, neoplastik hastalık, bilinç bozukluğu, gebelik, kronik böbrek yetersizliği (kreatinin >1.5 mg/dl), dejeneratif veya romatizmal kapak hastalığı, kapak replasmanı uygulanmış olması, son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya revaskülarizasyon öyküsü, intra-kardiyak defibrilatör takılmış olması, son 6 ay içerisinde cerrahi girişim öyküsü ve göğüs ağrısı başlangıcından 6 saat sonra hastaneye başvuru öyküsü, çalışmanın dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Hastalardan acil servise başvuru anında veya koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldıkları anda antekübital venden kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde serum hs-CRP ölçümleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında yüksek duyarlı immunoassay yöntemi (IMMAGE Immunochemistry Systems, Beckman Coulter, California) ile yapıldı. Başvuru anında ve göğüs ağrısından 4-6 saat sonra olacak şekilde silikonlanmış heparinli tüplere alınan kan örneklerinde troponin, kreatin kinaz -MB (ng/ml) ve miyogloblin ölçümleri hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesinde bulunan yatak başı Triage Biosite diyagnostik cihazında yapıldı. Yatış esnasında alınan kan örnekleri haricinde, tüm hastalardan ilk 24 saat içerisinde alınan açlık kan örneklerinde glukoz, total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), üre, kreatinin ve karaciğer enzimlerini içeren rutin laboratuvar incelemeleri yapıldı. LDL kolesterol değerleri Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı (20).

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü tanısı alan hastalara, trombolitik tedavi veya primer perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) işlemi sonrasında standart antiiskemik ve antitrombotik tedavi uygulandı. ST yükselmez akut koroner sendrom tanısı alan hastalara ise 24-48 saatlik standart antiiskemik ve antitrombotik tedavi altında erken invazif yaklaşım uygulandı. Koroner anjiyografi ve endikasyon mevcutsa revaskülarizasyon önerilen hastalara işlemi kabul ettiklerine dair yazılı ve imzalı onay alındıktan sonra Philips Integris H 3000 veya Siemens ARTIS MPC marka anjiyografi cihazları ile koroner anjiyografi ve ventrikülografi tetkikleri yapıldı. Anjiyografide ana koroner arter ve dallarından en az birisinde %50 ve üzerinde darlık bulunması koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Revaskülarizasyon yaklaşımı olarak perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter baypas greft (KABG) operasyonuna uygun hastalar çalışmadan habersiz iki ayrı invazif kardiyolog ve kalp damar cerrahından oluşan ortak konseyin değerlendirilmesiyle belirlenerek uygun tedavi yaklaşımı hastalara önerildi. Tüm hastalar yazılı

izinleri alınarak 1 yıl süresince her ay şikâyetlerinin sorgulanması ve muayene amacıyla telefonla poliklinik kontrolüne çağrılarak takip edildi. Bir yıllık takip süresince ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (Mİ) ve yatış gerektiren tekrarlayan angina, yeni koroner olay olarak (YKO) tanımlanarak çalışmanın sonlanım ölçütü olarak kabul edildi.

### İstatistiksel analiz

Araştırmanın istatistik analizinde SPSS 13.0 (Chicago, IL, USA) ve MedCalc (Mariakerke, Belgium) istatistik paket programları kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler medyan (ortanca) ve çeyrek değerler arası genişlik (interquartile range) sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hastalar 1 yıllık takip süresince YKO gelişenler ve gelişmeyenler şeklinde iki gruba ayrıldı. Tüm değişkenlere dağılım testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise çok gözlü  $\chi^2$  (Chi-square) veya Fischer'in testi uygulandı. Yüksek duyarlı CRP düzeyleri, normal dağılım göstermediği için STEMI, NSTEMI ve USAP tanısı alan hastalar arasında hs-CRP düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile araştırıldı. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Yüksek duyarlı C reaktif proteinin logaritmik dönüşümü normal dağılım sağladığı için çok değişkenli analizlerde logaritmik (log) hs-CRP değerleri kullanıldı. Bir yıllık takip süresince YKO gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Tek değişkenli analizde incelenen risk faktörleri yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar, uygulanan tedavi tipi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, lipid parametreleri, açlık kan şekeri, troponin, kreatinin ve log (hs-CRP) şeklindeydi. Tek değişkenli analizde p değerleri 0.1'in altında saptanan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dâhil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde *backward* metodu kullanıldı. Modelin uygunluğu Hosmer-Lemeshow analizi kullanılarak test edildi. Yeni koroner olay gelişen ve gelişmeyenlerde anlamlı olarak farklı bulunan parametrelerin olay gelişimini saptamada kullanılabilecek uygun kestirim değerleri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. Çalışma grubundaki hastalar, hs-CRP için daha önceki çalışmalarda elde edilen riskli kestirim değerleri ile çalışmadaki 75'inci persentil değeri ve ROC eğrisi analizinde elde edilen kestirim değerine göre ayrı ayrı gruplandırılarak yüksek veya daha düşük hs-CRP seviyelerine sahip olan kişilerde YKO gelişimi karşılaştırıldı.

Çalışmadaki sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier ve log-rank analizleri kullanıldı. Hastalar hem hs-CRP persentil değerlerine, hem de ROC eğrisi analizinden elde edilen kestirim değerine göre gruplandırılarak olaysız sağkalım ve mortalite incelendi. Olaysız sağkalım ve mortalite ile ilişkili olabilecek risk faktör-

leri (yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, boy, kilo, lipid parametreleri, açlık kan şekeri, troponin değeri, total kolesterol/HDL oranı, tedavi tipi, kreatinin ve log (hs-CRP) tek değişkenli Cox regresyon analizi modelinde *Enter* metodu kullanılarak araştırıldı. Tek değişkenli analizde p değerleri 0.1'in altında saptanan parametreler Çok değişkenli modele dâhil edildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde *backward* metodu kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

### Bulgular

#### Temel klinik özellikler, uygulanan tedavi ve izlem süresi

Çalışmaya yaşları 40-78 yıl arasında (ortalama  $60 \pm 10$  yıl) değişen 240 hasta alındı. Hastaların 68'i kadın (%28), 172'si erkek (%72) olup, olguların 62'sinde NSTEMI, 119'unda kararsız angina pektoris ve 59'unda STEMI tanısı mevcut idi. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü olan hastalarda ortalama TIMI-STEMI skoru  $4 \pm 2$  şeklindeyken, NSTEMI olan hastalarda ortalama TIMI-NSTEMI skoru  $4 \pm 1$  idi. Tüm hastalarda medyan hs-CRP düzeyi 0.45 (0.23-0.93) mg/dl olup, STEMI, NSTEMI ve kararsız angina pektoris tanısı alan hastalardaki hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ( $p=0.06$ ).

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü tanısı konulan 59 hastanın 36'sına (%61) trombolitik tedavi, 23'üne (%39) ise primer perkütan koroner anjiyoplasti (primer-PTKA) girişim uygulandı. Trombolitik tedavi uygulanan 36 hastanın 22'sine elektif PKG (61%) 6'sına ise koroner arter baypas greft (KABG) operasyonu (17%) olacak şekilde tam revaskülarizasyon uygulandı. Sekiz hasta ise tıbbi tedavi (22%) altında izleme alındı.

Kararsız angina veya NSTEMI tanısı konulan 181 hastaya, 24-48 saatlik standart antiiskemik ve antitrombotik tedavi sonrasında erken invazif yaklaşım uygulandı. Bu hastaların 93'üne PKG (%51), 38'ine ise KABG (%21) tedavisi uygulandı. Elli hasta ise tıbbi tedavi (%28) altında izleme alındı.

Koroner anjiyografide 5 hastada sol ana koroner arter hastalığı (%2), 15 hastada yan dal hastalığı (%6), 78 hastada tek damar hastalığı (%32), 70 hastada iki damar hastalığı (%29) ve 65 hastada üç damar hastalığı (%27) belirlendi. Yedi hastada (%5) ise anjiyografik olarak %50'nin altında plaklar saptandı. Koroner anjiyografi bulguları doğrultusunda 138 hastaya (%76) PKG, 44 hastaya (%24) ise KABG şeklinde toplam 182 hastaya (%76) revaskülarizasyon yapıldı. Elli sekiz hasta ise tıbbi tedavi (%24) altında izleme alındı.

Hastaların ortalama takip süresi  $10.2 \pm 3.4$  ay şeklindeydi. Bir yıllık izlem süresince hastaların 28'inde (%12) ölüm, 37'sinde (%15) yatış gerektiren tekrarlayan angina ve bu 37 hastanın 6'sında (%3) ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü olmak üzere toplam 65 YKO gerçekleşti. İşlem mortalitesi incelendiğinde hem PKG, hem de KABG operasyonu esnasında olay geçiren veya ölen hasta olmadı. Ölümün gerçekleştiği zaman ayrıntılı olarak incelendiğinde, takip süresi içerisinde toplam 7 hastada (%3) ilk 1 aylık dönemde, toplam 19 hastada (%8) ilk 6 aylık dönemde, 2 hastada (%0.8) ise 12. ay içerisinde ölüm gerçekleşti.

### Yeni koroner olay gelişen ve gelişmeyen hastalarda klinik ve biyokimyasal özellikler

Yeni koroner olay gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında klinik özellikler bakımından cinsiyet, hipertansiyon öyküsü ve diyabet öyküsü dışında anlamlı farklılık mevcut değildi (Tablo 1). İlaç kullanım öyküsü, fizik muayene bulguları, hastanede yapılan medikal tedavi, TIMI risk sınıfları ve elektrokardiyogramdaki ST-T değişiklikleri her iki grup arasında benzerdi. Anjiyografik

**Tablo 1. Yeni koroner olay gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri**

Değişkenler	YKO (-) (n=175)	YKO (+) (n=65)	*p
Yaş, yıl	59±10	61±9	0.1
Erkek/Kadın, n	132/43	40/25	0.03
Hipertansiyon öyküsü, n(%)	102 (58)	50 (77)	0.008
Diyabet öyküsü, n(%)	42 (24)	27 (42)	0.008
Aile öyküsü, n(%)	63 (36)	22 (34)	0.7
Sigara, n(%)	115 (66)	37 (57)	0.2
Daha önce Mİ, n(%)	39 (22)	21 (32)	0.1
Daha önce PKG, n(%)	19 (11)	6 (9)	0.7
Daha önce KABG, n(%)	15 (9)	9 (14)	0.2
<b>AKS SINIFLARI</b>			
Kararsız angina pectoris, n(%)	91 (52)	28 (43)	
NSTEMİ, n(%)	38 (22)	24 (37)	0.06
STEMİ, n(%)	46 (26)	13 (20)	
<b>EKG VERİLERİ</b>			
ST-T değişimi yok, n(%)	29 (17)	7 (11)	
İzole T negatifliği, n(%)	33 (19)	18 (28)	
ST segment depresyonu, n(%)	18 (10)	7 (11)	0.4
ST depresyonu ve T negatifliği, n(%)	49 (28)	20 (30)	
ST elevasyonu, n(%)	46 (26)	13 (20)	
Açlık kan şekeri, mg/dl	119±54	133±72	0.1
Kreatinin, mg/dl	0.97±0.23	1.07±0.27	0.01
Total kolesterol, mg/dl	189±42	190±46	0.8
HDL, mg/dl	36±9	35±9	0.5
LDL, mg/dl	122±39	126±44	0.4
Trigliserid, mg/dl	153±109	148±74	0.6
Total kolesterol/HDL	5.6±1.6	5.8±1.9	0.3
Troponin, ng/ml	6.8±11	5.1±8.5	0.3
hs-CRP, mg/dl	0.40, 0.21-0.79	0.85, 0.38-1.47	<0.001
Veriler ortalaması±SS, medyan (çeyrek değerler arası genişlik), ve oran/yüzde olarak sunulmuştur			
*Student eşleştirilmemiş t testi, Mann Whitney U testi, X2 (Chi-square) ve Fischer testleri			
AKS – akut koroner sendrom, EKG – elektrokardiyogram, HDL - yüksek yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP – yüksek duyarlı C-reaktif protein, KABG – koroner baypas cerrahisi, LDL - düşük yoğunluklu lipoprotein, Mİ – miyokard infarktüsü, NSTEMİ – ST yükselmez miyokard infarktüsü, PKG – perkütan koroner girişim, STEMİ - ST yükselmeli miyokard infarktüsü, YKO - yeni koroner olay			

olarak tutulan damar sayısı ve miyokard hasar belirteçleri ile YKO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Çalışmada PKG, KABG ve tıbbi tedavi uygulanan hastalarda tedavi tipine göre YKO gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmadı

Tüm hasta popülasyonunda, YKO gelişip gelişmemesi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, olay saptanan kişilerde hs-CRP ve kreatinin seviyeleri olay gelişmeyen kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo 2).

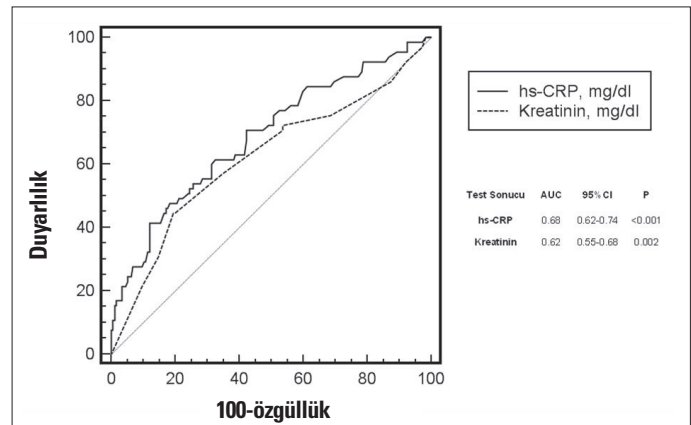
Çalışma grubu, NSTEMİ ve STEMİ şeklinde iki alt gruba ayrıldığında; YKO gelişen NSTEMİ hastalarda hs-CRP seviyesi 0.72 mg/dl (0.31-1.33) iken, YKO gelişmeyenlerde hs-CRP düzeyi 0.34 mg/dl (0.19-0.64) olarak bulundu (p=0.0001). Kreatinin seviyelerinde ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü grubunda ise, YKO gelişenlerde hs-CRP seviyesi 0.96 mg/dl (0.68-1.71) iken, YKO gelişmeyenlerde hs-CRP seviyesi 0.66 mg/dl (0.22-0.93) şeklindeydi (p=0.02). Kreatinin seviyeleri, YKO gelişen STEMİ hastalarda YKO gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (1.14±0.26 mg/dl'ye karşın 0.94±0.20 mg/dl, p=0.007).

### Yeni koroner olay gelişimini belirleyen risk faktörleri

Çalışmada YKO gelişimi ile ilişkili olabilecek risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri incelendi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde YKO gelişimini belirlemedeki en önemli risk faktörleri log hs-CRP ve kreatinin şeklindeydi (hs-CRP için OR=4.79, %95 GA=2.10-10.44, p<0.001, kreatinin için OR= 2.67, %95 GA=1.29-5.53, p=0.008, Tablo 2).

### Yeni koroner olay gelişimini öngördüren risk belirteçlerinin olay gelişimini saptamadaki kestirim değerleri

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde YKO gelişimi için öngördürücü olarak saptanan hs-CRP ve kreatinin seviyelerinin YKO gelişimini belirlemedeki kestirim değerleri ROC eğrisi analizi ile araştırıldı. MedCalc istatistik programında ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak saptanan bu değerler, hs-CRP için 1.1 mg/dl, kreatinin için ise 1.14 mg/dl şeklindeydi. ROC eğrisi analizi Şekil 1'de, dot diyagramları ise şekil 2'de gösterilmiştir. Yüksek duyarlı C-reaktif protein ve kreatinin için eğri altında kalan alan (AUC) değerleri sırasıyla 0.68 ve 0.63 şeklindedir (hs-CRP için %95 GA=0.62-0.74,



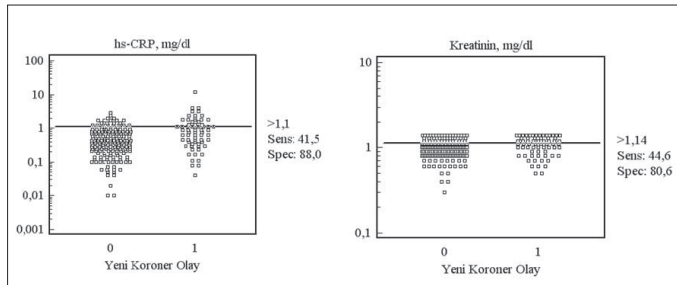
**Şekil 1. Yeni koroner olay gelişimini öngörmeye hs-CRP ve kreatinin için ROC eğrisi analizi**

hs-CRP - yüksek duyarlı C-reaktif protein

$p=0.0001$ , kreatinin için %95 GA=0.55-0.68,  $p=0.002$ ). Alt grup analizlerinde ise NSTEMI'li hastalarda hs-CRP'nin YKO gelişimini belirlemedeki kestirim değeri 0.9 mg/dl (AUC = 0.68, 95% GA=0.60-0.75,  $p=0.0001$ ) şeklindeken STEMI'li hastalarda bu değer 0.43 mg/dl olarak belirlendi (AUC=0.71, 95% GA=0.58-0.82,  $p=0.01$ ).

### Farklı hs-CRP değerleri ve yeni koroner olay arasındaki ilişki

Çalışma grubunda hs-CRP'nin 25, 50 ve 75'inci persantil değerleri sırasıyla 0.23, 0.46 ve 0.93 mg/dl şeklindeydi. Hastalar, sahip oldukları hs-CRP persantil değerlerine göre <0.23, 0.23-0.46, 0.46-0.93 ve >0.93 mg/dl şeklinde dörtte bir dilimlere ayrıldıklarında, en yüksek dörtte bir dilimde yer alanlarda YKO gelişiminin daha fazla olduğu belirlendi (Şekil 3A,  $p<0.001$ ). Çalışma grubunda 1.1 mg/dl, 1.5 mg/dl ve 2 mg/dl şeklindeki sınır değerlerden daha yüksek hs-CRP seviyelerine sahip olan kişilerde YKO gelişimi anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 3). Diğer



Şekil 2. Yeni koroner olay gelişimini öngörmeye hs-CRP ve kreatinin için dot diyagramları

çalışmalarda saptanmış riskli kestirim değerleri ve çalışma grubundaki 75. persantil değeri ile karşılaştırıldığında, hs-CRP için ROC eğrisi analizinde elde edilen 1.1 mg/dl şeklindeki kestirim değerinin YKO gelişimini saptamada en uygun pozitif ve negatif öngördürücü değere sahip olduğu belirlendi (Tablo 3).

### Yüksek duyarlı CRP ve uzun dönem prognoz

Çalışma popülasyonunda hs-CRP persantil değerlerine göre sağkalım analizi incelendiğinde en yüksek dörtte bir dilimde yer alan kişilerde olaysız sağkalımın anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı (Şekil 3B). Hastalar hs-CRP kestirim değerine göre gruplandırıldığında hs-CRP seviyesi 1.1 mg/dl'nin üzerinde olan kişilerde sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi (Şekil 4A). Kaplan-Meier analizi kreatinin seviyelerine göre tekrarlandığında, kreatinin seviyesi 1.14 mg/dl'nin üzerinde olan kişilerde olaysız sağkalımın yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi (Şekil 4B). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde (Tablo 4), olaysız sağkalım ve uzun dönem prognozun bağımsız belirleyicileri, log (hs-CRP) ve kreatinin şeklindeydi (hs-CRP için RR=3.44, %95 GA=1.91-6.21,  $p<0.001$ , kreatinin için RR=1.57, %95 GA=1.21-2.03,  $p=0.01$ )

### Tartışma

Bu çalışmada, AKS'li bir olgu grubunda, başvuru anında ölçülen hs-CRP seviyeleri ve YKO gelişimi ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çalışma popülasyonunda hs-CRP'nin YKO gelişimini

Tablo 2. Tek değişkenli ve çok değişkenli binary lojistik regresyon analizleri

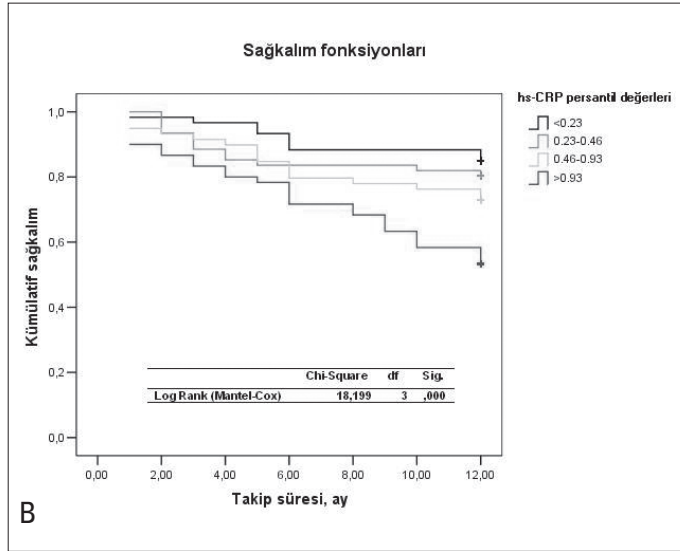
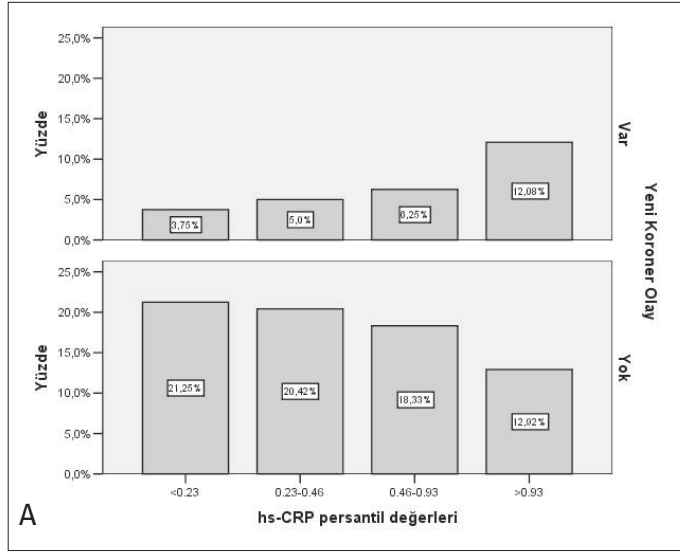
Değişkenler	Tek Değişkenli		Değişkenler	Çok Değişkenli	
	OR (%95GA)	p		OR (%95GA)	p
Cinsiyet	0.52 (0.28-0.95)	0.04	Cinsiyet	0.58 (0.28-1.21)	0.14
Hipertansiyon öyküsü	2.38 (1.24-4.57)	0.009	Hipertansiyon öyküsü	1.62 (0.78-3.38)	0.19
Diyabet öyküsü	2.86 (1.55-5.26)	0.001	Diyabet öyküsü	1.48 (0.73-2.97)	0.26
Kreatinin	2.67 (1.40-5.11)	0.003	Kreatinin	2.67 (1.29-5.53)	0.008
‡log (hs-CRP)	5.25 (2.46-11.17)	<0.001	‡log (hs-CRP)	4.79 (2.10-10.44)	<0.001

hs-CRP – yüksek duyarlı C-reaktif protein

Tablo 3. Yüksek duyarlı C reaktif proteinin farklı kestirim değerlerinin yeni koroner olay gelişimini belirlemedeki etkinliği

Tüm Hastalar (n=240)							
hs-CRP, mg/dl	Hasta sayısı	YKO, n, (%)	p	**sens	†spes	‡ppd	‡‡npd
>0.3†	161	55 (34)	<0.001	84	39	34	87
>0.93‡	60	28 (46)	<0.001	43	81	46	79
>1†	51	27 (53)	<0.001	42	86	52	79
>1.1*	48	27 (56)	<0.001	41	88	56	80
>1.5†	24	13 (54)	0.002	20	93	54	75
>2†	12	9 (75)	<0.001	13	98	75	75

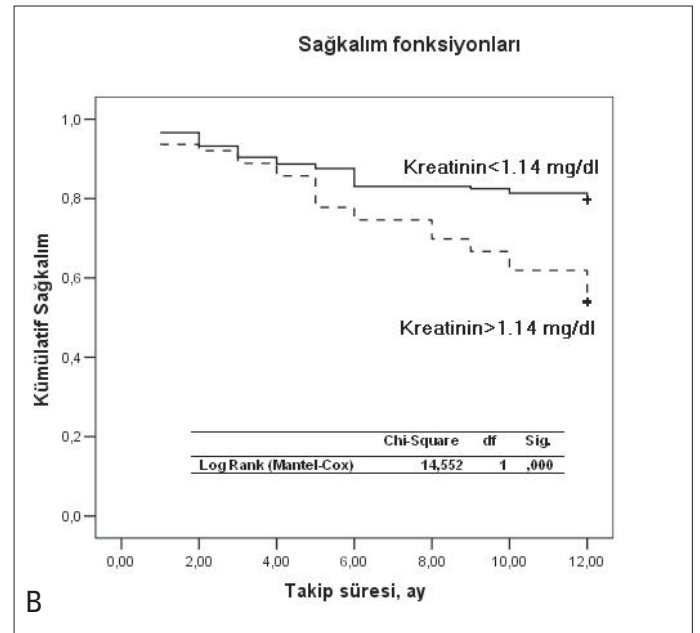
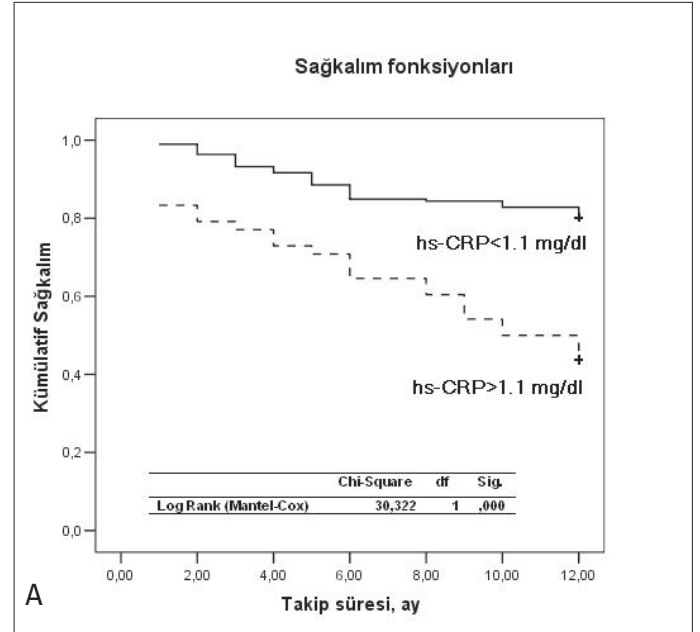
\*Çalışma popülasyonunda hs-CRP'nin ROC eğrisi analizi ile elde edilmiş kestirim değeri, †hs-CRP için diğer çalışmalarda elde edilen riskli kestirim değerlerinden biri, ‡Çalışma popülasyonunda hs-CRP'nin 75'inci persantil değeri, \*\*sens=duyarlılık, †spes=özgülülük, ‡‡ppd=pozitif prediktif değer, ‡‡‡npd=negatif prediktif değer  
hs-CRP – yüksek duyarlı C-reaktif protein, YKO - yeni koroner olay



Şekil 3. A) hs-C-reaktif protein persantil değerleri ve yeni koroner olay gelişimi arasındaki ilişki B) hs-C-reaktif protein persantil değerlerine göre sağkalım analizi

öngördüren kestirim değeri 1.1 mg/dl olarak bulunmuş ve hs-CRP>1.1 mg/dl olanlarda olaysız sağkalımın anlamlı ölçüde düşük olduğu izlenmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, olaysız sağkalım ve mortaliteyi belirleyen en önemli parametrenin hs-CRP olduğu saptanmıştır.

Akut koroner sendromlu hastalarda hs-CRP'nin kısa ve uzun dönem prognozu belirlemede oldukça etkin ve kullanışlı bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (21-34). Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) üst komitesi 2003 yılında bir bildiri yayınlamış ve AKS'li hastalarda prognozu belirlemede hs-CRP ölçümü için sınıf IIA şeklinde öneride bulunmuştur (12). Bu öneriye rağmen, özellikle ölçümün ne zaman yapılacağı, prognozu belirlemede hangi değerlerin dikkate alınacağı ve anti-inflamatuvar tedavi konusundaki belirsizlikler, gerek tanı ve tedaviye yönelik kılavuzlarda, gerekse günlük pratikte hs-CRP'nin risk belirteci olarak kullanı-



Şekil 4. hs-C-reaktif protein (A) ve kreatinin (B) kestirim değerlerine göre sağkalım eğrileri

mını göreceli olarak sınırlamıştır. Bir diğer kısıtlama da, NSTEMI hastalara kıyasla STEMI tanısı konulan hastaların incelendiği çalışma ve hasta sayısındaki göreceli azlık nedeniyle ortaya çıkan belirsizliktir (34). Bu çalışmada hem NSTEMI, hem de STEMI tanısı konulan hastalarda hs-CRP ve prognoz arasındaki ilişki bir arada incelenmiş ve gerek STEMI'li hastalarda gerekse NSTEMI tanısı alan kişilerde hs-CRP ve YKO gelişimi arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, hs-CRP'nin 0.3 mg/dl, 0.5 mg/dl, 1.0 mg/dl, 1.5 mg/dl ve 2 mg/dl şeklindeki kestirim değerlerinin uzun dönem prognozu öngördürebileceği ileri sürülmüştür (Tablo 5) (21-34). Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) üst komitesi, AKS'li hasta-

**Tablo 4. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri**

Değişkenler	Tek Değişkenli		Değişkenler	Çok Değişkenli	
	RR (%95GA)	p		RR (%95GA)	p
Hipertansiyon öyküsü	2.11(1.18-3.76)	0.01	Hipertansiyon öyküsü	1.65 (0.90-3.01)	0.1
Diyabet öyküsü	1.94 (1.19-3.19)	0.008	Diyabet öyküsü	1.52 (0.91-2.54)	0.1
Kreatinin	2.67 (1.40-5.11)	0.003	Kreatinin	1.57 (1.21-2.03)	0.01
±log (hs-CRP)	5.25 (2.46-11.17)	<0.001	±log (hs-CRP)	3.44 (1.91-6.21)	<0.001

hs-CRP – yüksek duyarlı C-reaktif protein

**Tablo 5. Akut koroner sendrom'lu hastalarda hs-CRP'nin uzun dönem prognoz'la ilişkisini araştıran çalışmalar**

Çalışma (yazar, yıl)	Hasta Sayısı	AKS Sınıfı	hs-CRP Kestirim Değeri (mg/dl)	Sonlanım Noktası	Takip Süresi
Biasucci, 1999 <sup>21</sup>	53	NSTEAKS	>0.3	Ölüm/MI/RI	1 yıl
Lindahl, 2000 <sup>22</sup>	917	NSTEAKS	>1.0	Ölüm	3 yıl
Versaci, 2002 <sup>23</sup>	62	NSTEAKS	>0.5	Ölüm/MI/RI	1 yıl
Mueller, 2002 <sup>24</sup>	1042	NSTEAKS	>1.0	Ölüm	20 ay
Zebrack, 2002 <sup>25</sup>	442	NSTEAKS	>1.1	Ölüm/MI	3 yıl
James, 2003 <sup>26</sup>	7108	NSTEAKS	>1.0	Ölüm	1 yıl
Sanchez, 2004 <sup>27</sup>	83	NSTEAKS	>0.5	Ölüm	22 ay
Kılıç, 2006 <sup>28</sup>	80	NSTEAKS	0.6, 1.37	Ölüm/MI/RI	6 ay, 1 yıl
Anzai, 1997 <sup>29</sup>	220	STEMİ	>2.0	Ölüm	1 yıl
Tommasi, 1997 <sup>30</sup>	64	STEMİ	>2.5	Ölüm/MI/Angina	1 yıl
Nikfardjam, 2004 <sup>31</sup>	729	STEMİ	Persantil değerleri	Ölüm	3 yıl
Morrow, 2006 <sup>32</sup>	3813	STEMİ+NSTEAKS	>0.3	Ölüm	2 yıl
Zairis, 2007 <sup>33</sup>	934	STEMİ+NSTEAKS	Persantil değerleri	Ölüm	5 yıl
Scirica, 2007 <sup>34</sup>	10288	STEMİ+NSTEAKS	0.3, 1.0, 1.5	Ölüm	10 ay

AKS – akut koroner sendrom, hs-CRP – yüksek duyarlı C-reaktif protein, MI – miyokard infarktüsü, NSTEAKS – ST yükselmez akut koroner sendromu, STEMİ - ST yükselmeli miyokard infarktüsü, RI - tekrarlayan miyokard infarktüsü

larda gelecekteki vasküler olay riskini öngördürmede hs-CRP için olası en iyi sınır değerini 1 mg/dl olarak belirtmiş, ancak bu değer resmi bir öneri olarak kesinlik kazanmamıştır (12). İki bin yedi yılında yayınlanan Amerikan Ulusal Biyokimya ve Laboratuvar Tıbbi kılavuzunda, AKS'li hastalarda hs-CRP'nin gelecekteki vasküler olay riskini öngördürmedeki olası en iyi sınır değeri 1.5 mg/dl olarak belirlenmiştir. Ancak, aynı kılavuzda 1 mg/dl şeklindeki kestirim değerinin de prognozu öngördürdüğü belirtilerek konunun halen netlik kazanmadığı ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğunun altı çizilmiştir (35). Ülkemizde AKS tanısıyla hastaneye yatırılan kişilerde tek başına hs-CRP'nin uzun dönemdeki prognostik etkinliğini değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yapılmamıştır. Daha önce 2002 ve 2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada, başvuru anında sitokin seviyeleri ile birlikte hs-CRP seviyeleri de ölçülmüş ve hs-CRP ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (28). Yüksek riskli NSTEAKS tanısı alan 80 hastanın 6 ay ve 1 yıl süre ile takip edildiği bu çalışmada, hs-CRP'nin olay gelişimini öngördüren riskli kestirim değerleri 6 aylık takipte 0.6 mg/dl, 1 yıllık takipte ise 1.37 mg/dl olarak bulunmuştur (28). Daha geniş sayıda ve STEMİ'li hastaları da kapsayan bu çalışmada; gerek tüm hasta

popülasyonunda gerekse NSTEAKS ve STEMİ şeklindeki alt gruplarda, başvuru anında ölçülen hs-CRP seviyeleri ile 1 yıllık takip süresince YKO gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Bu sonuç, hs-CRP'nin AKS'li hastalarda uzun dönemdeki prognostik etkinliğini gösteren diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, hs-CRP'nin farklı kestirim değerlerinin YKO gelişimini öngördürmedeki etkinlikleri karşılaştırıldı. Akut koroner sendromlu hastalarda aynı popülasyonda farklı hs-CRP kestirim değerlerinin prognostik etkinliğini karşılaştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Scirica ve ark. tarafından 3225 AKS'li hasta üzerinde yapılan çalışmada, hs-CRP persantil değerleri ile literatürde diğer çalışmalardan elde edilen kestirim değerlerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Yüksek duyarlı CRP'nin 0.3, 1.0 ve 1.5 mg/dl şeklindeki kestirim değerlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, NSTEMİ tanısı alan hastalarda her üç değer üzerinde, STEMİ grubunda ise 1.0 ve 1.5 mg/dl'nin üzerindeki seviyeler ile mortalite arasında ilişki tespit edilmiştir. Ancak çalışma, plasebo ile oral glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan orbofiban'ın karşılaştırıldığı ve orbofiban gruplarından birinde artmış mortalite nedeniyle erken sonlandırılan heterojen bir popülasyonda yapılmış bir çalışmadır

(34). Çalışmamızda ise diğer çalışmalarda elde edilen ve kesinlik kazanmasa da bazı kılavuzlarda önerilen riskli değerler ile çalışma popülasyonundaki hs-CRP persantil değerleri ve ROC eğrisi analizinden elde edilen kestirim değeri ile YKO gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tablo 3 incelendiğinde, 1, 1.1, 1.5 ve 2 mg/dl'nin üzerinde hs-CRP seviyesine sahip kişilerde YKO gelişiminin daha fazla olduğu izlenmektedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak kılavuzlarda önerilen standart tedavi yaklaşımları haricinde çalışmamızda herhangi bir ek medikasyon veya plasebo tedavisi kullanılmamıştır. Bu nedenle daha homojen bir popülasyonda yapılmış, göreceli olarak günlük hayattaki olguları daha fazla yansıtacağı düşünülebilecek bir çalışma olması ve yalnızca persantil değerleri değil ROC eğrisi analizi kullanılması araştırmamızın diğer farklı özellikleridir.

Akut iskemik olayın başlangıcında ve iyileşme süresinde hs-CRP seviyelerinde değişim olabileceği, ilk günlerde hs-CRP seviyelerinin daha yüksek olduğu, haftalar içerisinde ise giderek düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle AKS'li hastalarda artmış hs-CRP tanımı için ölçümün zamanlaması önemlidir (35). Özellikle akut miyokard enfarktüsünü takiben ilk 6 saat içerisinde yapılan ölçümlerin nekroz derecesinden etkilenmeksizin hastanın kronik inflamatuvar sürecini yansıttığı belirtilmektedir (36, 37). Başvuru anında ölçülen hs-CRP ölçümleri ve hastalar taburcu edilirken yapılan ölçümlerin prognozu belirlemedeki etkinliklerinin karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur (21, 38, 39). Bazı çalışmalarda çıkış hs-CRP değerlerinin prognozu belirlemede daha etkin olduğu ileri sürülse de yakın zamanda yapılan çalışmalarda çıkış hs-CRP değerlerinin diğer klinik parametrelere ve başvuru anında ölçülen hs-CRP değerlerine üstünlük sağlamadığı belirtilmiştir (21, 38, 39). Akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda aspirin, klopidogrel ve statin gibi anti-inflamatuvar özelliği olduğu belirtilen ilaçların kullanımı da çıkışta ölçülen hs-CRP değerlerinin prognostik etkinliğini değiştirebilir (40, 41, 42). Bu nedenle konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, özellikle STEMI grubunda göğüs ağrısı başlangıcının ilk 6 saatinde başvuran hastalar çalışmaya dâhil edildiği için mevcut ölçümlerin öncelikli olarak hastaların bazal inflamatuvar seviyesini yansıttığı inancındayız.

Çalışmamızda, çok değişkenli regresyon analizinde YKO gelişimini belirleyen en önemli prediktörlerden biri hs-CRP, diğeri ise GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) skorlaması başta olmak üzere mevcut risk sınıflama modellerinin içerisine girmekte olan kreatinin şeklindeydi (43, 44). Çalışma popülasyonunda kreatinin seviyeleri 1.5 mg/dl'nin üzerindeki hastalar çalışmadan dışlanmış olsa bile, bu belirtecin riski belirlemede oldukça kullanışlı olduğunu saptamamız diğer çalışmalar ile uyumlu olarak hafif dereceli bile olsa renal disfonksiyonun riski belirlemedeki önemini işaret etmekteydi (45, 46). Lojistik regresyon analizinde, belirtilen sınır değerlerden sonra hs-CRP seviyelerindeki her ünite artışın olay gelişiminde 4.8 kat, kreatinin seviyelerinde ise; her birim artışın olay gelişiminde 2.8 kat artışla ilişkili olduğunu saptamamız her iki belirtecin mevcut risk model-

leri arasında yer alması gerektiğini bir kez daha destekler nitelikteydi. Lojistik regresyon analizinde artan olay riskini işaret eden her iki parametre, Cox regresyon analizinde de olaysız sağkalımın ve uzun dönem prognozun bağımsız belirleyicileri olarak bulundu. Bu bulgular, AKS'li hastalarda inflamasyon ve hafif dereceli bile olsa renal disfonksiyonun mutlaka dikkate alınması gerektiğini ve bu hastaların ölüm veya olay riski açısından yakın takibinin ve gelecekteki anti-inflamatuvar veya renal koruyucu tedavi yöntemlerinin prognozu olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürdü.

### Çalışmanın sınırlayıcıları

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve olgu sayımız nispeten azdır. Hastaların şikâyetlerinin başlangıcı dikkatle kayıt edilmesine ve özellikle STEMI grubunda göğüs ağrısı başlangıcının ilk 6 saatinde başvuran hastalar çalışmaya dâhil edilmesine rağmen, diğer çalışmalarda olduğu gibi ağrı başlangıcından kan örneklerinin alınmasına kadar geçen sürede rölatif de olsa bir gecikme olmuş olabilir. Bu nedenle miyokard nekrozunun hs-CRP seviyeleri üzerindeki etkisinin tamamen ortadan kaldırıldığını iddia etmek olanaksızdır. Ayrıca, serum ve plazmanın ayrıştırılması, alınan örneklerin saklanması ve sonuçların elde edilmesine kadar geçen süre gibi konu ile ilgili diğer tüm çalışmalarda mevcut olan teknik güçlükler çalışmanın en önemli sınırlayıcı öğelerini oluşturmaktadır.

### Sonuç

Bu çalışmada, AKS'li olgularda başvuru anında ölçülen hs-CRP seviyelerinin uzun dönemli prognozu öngördüren oldukça önemli bir belirteç olduğu saptanmış ve hs-CRP'nin olay gelişimini belirlemedeki riskli kestirim değeri 1.1 mg/dl olarak bulunmuştur. Akut koroner sendromlu bir olgu grubunda hs-CRP'nin uzun dönem mortalite ve olay gelişimi ile ilişkisini inceleyen ve hs-CRP'nin farklı kestirim değerlerinin prognostik etkinliğinin karşılaştırıldığı, ülkemize ait ilk çalışma olması nedeniyle sonuçlarımız önem taşımaktadır. Ancak, gerek genel popülasyon, gerekse AKS hastalarında hs-CRP'nin YKO gelişimini belirleyen en riskli kestirim değeri için halen görüş birliği ve büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç mevcuttur. Ülkemizde konu ile ilgili yapılacak çok merkezli bir çalışma literatüre ciddi katkı sağlayabilir.

### Teşekkür

Bu çalışmanın başlangıcı ve yürütülmesi sırasında engin fikirlerinden yararlandığımız ancak çalışmanın yürütülmesi esnasında kaybettiğimiz, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Birimi ve Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmaları Birimi'nin kurucusu değerli hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'nu minnetle anar, kendilerine teşekkürü bir borç biliriz.



## Kaynaklar

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85-151.
2. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372: 570-84.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
6. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000, s. 11-25.
7. Onat A, Keleş I, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 8-14.
8. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 7S-14S.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
10. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
11. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
13. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 37S-42S.
14. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-50.
15. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2129-38.
16. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 360-71.
17. 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.
18. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4 Suppl S): 89S-95S.
19. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031-7.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
21. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
22. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
23. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 92-5.
24. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412-5.
25. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 145-9.
26. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 916-24.
27. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2004; 90: 264-9.
28. Kılıç T, Ural D, Ural E, Yumuk Z, Ağaçdiken A, Şahin T, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2006; 92: 1041-6.
29. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-84.
30. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1595-9.
31. Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W, Oschatz E, Exner M, Domanovits H, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000; 247: 341-5.
32. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Wiviott SD, Blazing MA, Shui A, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-

- up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation*. 2006; 114: 281-8.
33. Zairis MN, Adamopoulou EN, Manousakis SJ, Lyras AG, Bibis GP, Ampartzidou OS, et al. The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2007; 194: 397-402.
  34. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007; 53: 1800-7.
  35. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: 552-74.
  36. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Yang CH, Yeh KH, Chua S, et al. Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction. *Chest* 2004; 126: 1417-22.
  37. Tomoda, H, Aoki, N Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140: 324-8.
  38. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-9.
  39. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2339-46.
  40. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
  41. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001; 88: 672-4.
  42. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med*. 2005; 352: 29-38.
  43. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623-9.
  44. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007; 93: 177-82.
  45. Fácila L, Núñez J, Bodí V, Sanchís J, Bertomeu-González V, Consuegra L, Pellicer M, et al. Prognostic value of serum creatinine in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 209-16.
  46. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1535-43.