

Akut Koroner Sendrom Tanısında Yüksek Duyarlılıklı CRP, D-Dimer ve IL-6'nın Duyarlılık ve Seçiciliği

The Sensitivity and Specificity of High Sensitive CRP, D-Dimer and IL-6 in Acute Coronary Syndrome

Özlem Yiğit, Yıldırım Cete, Cenker Eken, Erkan Göksu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Turkey

ÖZET

Amaç: AKS göğüs ağrısının hayatı tehdit eden nedenlerinden birisidir. Bu çalışmanın amacı tipik göğüs ağrısı nedeni ile acil servise başvuran hastalarda, CRP, IL-6, D-dimer'in duyarlılık ve seçiciliğini ve ilk 1 aylık dönemdeki istenmeyen kardiyak olayları öngörmedeki değerliliğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya acil servise başvuran tipik göğüs ağrılı hastalar alındı. Tüm hastaların demografik özellikleri ve sonuç tanıları kaydedildi, kan örnekleri alındı. Hastalar bir ay sonra telefonla aranarak istenmeyen kardiyak olay gelişip gelişmediği öğrenildi.

Bulgular: Toplam 132 hastanın 94'ü erkek, 38'i kadın, yaş ortalaması 60.92±10.78 olarak saptandı. Sonuçta, 55 hasta AMI [37'si STEMI, 18'i NSTEMI], 60 hasta USAP, 15 hasta SAP, 2 hasta nonkardiyak göğüs ağrısı tanısı aldı. Hastaların 6'sı hastanede yattığı dönemde öldü. İlk 1 ayda 15 hastada (12'sinde tekrarlayan AMI, 2'sinde ani ölüm ve 1'inde inme) istenmeyen kardiyovasküler olay gelişti. Başvuru anında ölçülen IL-6, D-dimer ve CRP düzeyleri ile komplikasyon gelişimi arasında bir ilişki olmadığı saptandı.

Sonuç: CRP, IL-6 ve D-dimer hem AKS hastalarında hem de kararlı anjina hastalarında yükselmektedir. AKS sonrası erken dönem komplikasyon riskini belirlemede CRP, IL-6 ve D-dimer değerlerinin yararlılığının saptanabilmesi için hasta sayısının fazla olması ve daha uzun takip süresi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut koroner sendrom, CRP, D-Dimer, IL-6

Geliş tarihi: 17.05.2010

Kabul tarihi: 17.12.2010

ABSTRACT

Objective: ACS is the life threatening causes of chest pain. The aim of this study is to detect the sensitivity and specificity of CRP, IL-6 and D-dimer and identify their role in predicting adverse cardiac events.

Material and Methods: All patients describing typical chest pain were enrolled in the study. Demographic features and final diagnosis were written and serum specimens were collected. All patients were telephoned after one month to determine if there were any adverse cardiac events.

Results: There were 132 patients, (94 male, 38 female). The mean age was 60.92±10.78. 55 patients were diagnosed as AMI (37 STEMI and 18 NSTEMI) 60 patients as unstable angina pectoris, 15 patients as stable angina pectoris and 2 patients as non cardiac chest pain. 6 patients died in the hospital. 15 patients had adverse cardiac events (12 recurrent AMI, 2 sudden cardiac death, 1 stroke). The levels of D-dimer, CRP and IL-6 at the presentation were not predictive for adverse events.

Conclusion: D-dimer, CRP and IL-6 levels were high both in ACS and stable angina. Detecting the predictive value for adverse cardiac events requires larger patient numbers and longer follow up times.

Key Words: Acute coronary syndrome, CRP, D-dimer, IL-6

Received: 17.05.2010

Accepted: 17.12.2010

Giriş

Akut Koroner Sendrom (AKS) terimi, kararsız anjina pektoris, ST yüksekliği olan miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ST yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsünü (NSTEMI) içine alan bir hastalık spektrumunu tanımlamak için kullanılır. AKS'ler hayatı tehdit eden bir hastalık grubu olduğu için erken tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Acile başvuran hastalarda tanıda kullanılan, hikaye, fizik muayene, EKG gibi geleneksel yöntemler hastaların azımsanmayacak kadar önemli bir bölümünde tanıyı koymada yetersiz kalmaktadır. Yapılan çalışmalar akut miyokard enfarktüsü (AMI) hastalarının %2-5'inin acilden yanlış tanımlanarak taburcu edildiğini göstermektedir (1, 2). Biyokimyasal kardiyak belirteçler tanıda önemli bir yardımcıdır.

Özellikle troponin gibi spesifik belirteçler pozitif olduğunda, AMI tanısının %100 kesinlikle koyulmasını sağlar. Ancak kardiyak enzimlerle ilgili önemli bir sorun, ağrının başlangıcından itibaren yükselmeleri için ortalama 4-6 saat gibi bir süre gerekmesidir. Bir diğer önemli eksiklik ise, bu belirteçlerin miyokardiyal nekrozun bir göstergesi olarak AMI tanısında değerli olmalarına karşın, tam tıkanıklığın ve nekrozun olmadığı kararsız anjina tanısında yardımcı olmamalarıdır. Bu nedenlerle, hastalarda erken dönemde tanısal değerliliği olan ve hem AMI hem de kararsız anjinada prognoz tahmininde kullanılabilir yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kararsız anjina gelişiminde temel olarak sorumlu mekanizmalar inflamasyon ve akut trombus gelişimi olduğu için, erken tanı amacıyla kanda inflamatuvar belirteçlerin bakılması ve bunların

hastanın prognozunu tahmin etmekte kullanılması son yıllarda üzerinde çok çalışılan bir alandır. Geçmiş yıllarda yapılan birçok çalışmada, CRP, IL-6 ve D-dimer'in AKS tanısında ve gelecekteki kötü olayları öngörmedeki rolleri araştırılmıştır (3-10).

Bu çalışmanın birincil amacı, acil servise tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, ölçülen CRP, IL-6 ve D-dimer düzeylerinin AKS tanısını koymadaki duyarlılık ve seçiciliğini belirlemektir. Çalışmanın ikincil amaçları ise bu belirteçlerin ilk 1 aylık dönemdeki prognozu ve istenmeyen kardiyak olayları öngörmedeki değerini saptamak ve AKS tanısı alan hastaların başvuru, demografik ve klinik özelliklerini tanımlamaktır.

Yöntem

Bu çalışma, yıllık yaklaşık 50.000 erişkin hastanın başvurduğu, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde, 18.01.2005 ile 04.04.2005 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu tarihler arasında, acil servise travma dışı göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran tüm hastalara, paramedikler tarafından triajda çalışma formu verildi. Hastayı değerlendiren acil hekimi tarafından, hastanın demografik verileri ve göğüs ağrısının karakteri çalışma formuna kaydedildi. İyi sınırlanmış, genellikle substernal, ezici, sıkıcı, daraltıcı, basınç veya ağırlık hissi şeklinde tarif edilen, her iki göğse, kollara, çeneye, sırta veya karın üst bölümüne yayılan ve anksiyete, ölüm korkusu, bulantı, kusma, dispne ve terleme gibi semptomların eşlik ettiği ağrılar tipik ağrı olarak kabul edildi. Bu tanılamaya uymayan diğer göğüs ağrıları atipik olarak kabul edildi. Atipik karakterde ağrısı olanlar çalışmaya alınmadı. Tipik anjinal ağrısı olan ve dışlama kriterleri olmayan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. 18 yaş altı, gebe, bilinen malignitesi, 38°C ve üzeri ateşi veya bilinen aktif enfeksiyonu, bilinen derin ven trombozu ve tromboembolik hastalığı, çoklu organ travması, akut veya kronik böbrek yetmezliği ve akut veya kronik karaciğer rahatsızlığı olan hastalar ile alınan sözlü onamda çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan hastaların sonuç tanıları; STEMI, NSTEMI, kararsız anjina pectoris (USAP), kararlı anjina pectoris (SAP) veya nonkardiyak göğüs ağrısı olarak çalışma formuna kaydedildi. Başvuru anında tipik anjinal ağrı özelliklerini taşıyan, ancak yapılan tetkiklerden sonra kardiyak nedene bağlanmayan hastalar son grubu oluşturdu. Bu tanıları WHO ölçütlerine göre belirlendi. Tüm AKS'lerin %50'sinin AMI olarak kabul edildiği durumda, hem duyarlılık hem de seçiciliğin %95 olması için gereken hasta sayısı 130 olarak hesaplandı.

Çalışma grubunu oluşturan hastalardan alınan kan örnekleri, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum pastör pipetiyle epandof tüplerine aktarılarak, -20°C'ye koyuldu. Bu ısıda en fazla 48-72 saat bekletilen tüpler, daha sonra -80°C'ye aktarılıp kalıcı olarak orada saklandı ve çalışma süresi bitiminde toplu olarak çalışıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda, hastanede ölüm olup olmadığı (erken komplikasyon) takip edildi. Hastanede ölüm olmayan ve taburcu edilen hastalar 1 ay sonra telefonla aranarak, bu dönemde istenmeyen olayların varlığı öğrenildi. İstenmeyen olay olarak; ani ölüm, tekrarlayan miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık olup olmadığı soruldu. Tele-

fonla ulaşılamayan hastaların bilgileri, arşiv dosyaları taranarak elde edildi.

İnflamatuar belirteçlerin çalışılması

Yüksek duyarlılıklı CRP, parçacık artırılan immünonefelo-metrik metotla, BNII nefelometre (Dade Behring) cihazında çalışıldı. hsCRP için eşik değeri 0.3 mg/dl olarak belirlendi. D-dimer testi, latex-enhanced türbidimetrik yöntemle BCT koagülometre cihazında (Dade Behring) çalışıldı. D-dimer için 246 mcg/lt üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. IL-6, 405 nanometrede ELISA yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme

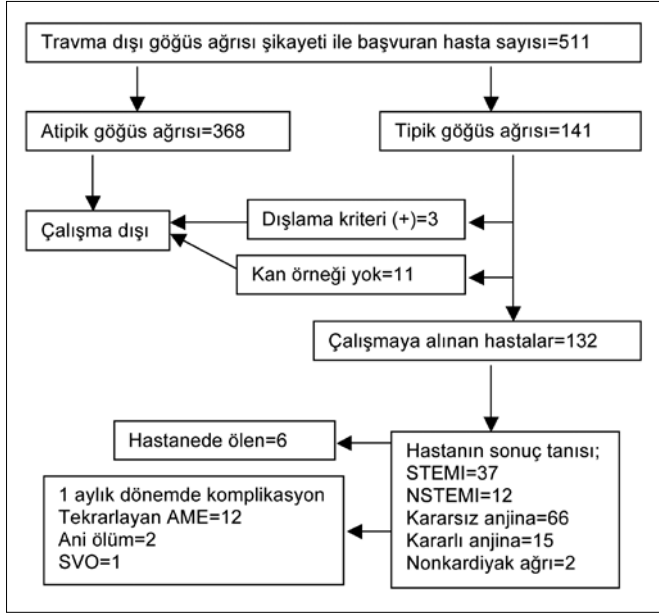
AKS tanısını koymada kardiyak belirteçlerin duyarlılık, seçicilik ve pozitif prediktif değer analizleri 4 gözlü tablolar aracılığı ile gerçekleştirildi. Hastane içi ve 1 aylık takip sürecinde gerçekleşen ölüm ve diğer istenmeyen kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılacak değişkenlerin tespiti için Logistic Regresyon analizi yapıldı. Kardiyak belirteçlerin AKS tanısındaki değerlikleri için Student t test kullanıldı. Yüksek değerlerin AKS açısından daha anlamlı olduğunu gösteren geçmiş çalışmalar nedeniyle her bir kardiyak belirteç için farklı eşik değerler belirlenerek istatistiksel analizler yapıldı. IL-6 için 5 pg/ml ve 7.5 pg/ml olarak iki ayrı eşik değer kullanılırken, CRP için 0.3 mg/dl, 1 mg/dl ve 3 mg/dl gibi 3 farklı eşik değer kullanıldı. Bu yeni değişken sütunları ile AKS tanısı alan ve almayan hasta grupları Pearson ki kare analizi ile değerlendirildi. Her iki test için de p değerinin 0.05'ten az olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Kan troponin değerlerinin yükselmesi zaman bağımlı olduğu için, ağrının başlangıcı ile acil servise başvuru arasındaki süre kısa olan hasta grubunda tanı koymada CRP, IL-6 ve D-dimer düzeylerinin tanısallık değerlikleri de Pearson ki kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi acil servisine çalışma dönemi boyunca göğüs ağrısı nedeniyle 511 hasta başvurdu. Bu hastaların 368'i atipik göğüs ağrısı tanımladıkları için çalışmaya alınmadı. Çalışma ölçütlerine uyan 143 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 3'ü dışlama kriterleri (1 hastada malignite, 1 hastada kronik böbrek yetmezliği, 1 hastada da 39.1°C ateş) nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma ölçütlerine uyan ve form doldurulan 8 hastadan, CRP, D-dimer ve IL-6 çalışılması için kan örneği alınamadığından bu hastalar da çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışma ölçütlerine uyan ve kan örnekleri alınan 132 hasta değerlendirildi (Şekil 1).

Çalışmaya alınan ve istatistiksel olarak değerlendirilen 132 hastanın, 94'ü (%71.2) erkek, 38'i (%28.8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 60.92±10.78 olarak saptandı. Sonuç tanılarına bakıldığında, 55 (%41.7) hastanın AMI [37'si (%28) STEMI, 18'i (%13.7) NSTEMI], 60 (%45.4) hastanın USAP, 15 (%11.4) hastanın SAP tanısı aldığı ve 2 (%1.5) hastaya nonkardiyak göğüs ağrısı tanısı konulduğu tespit edildi (Tablo 1).

Hastaların koroner arter hastalığı açısından sahip oldukları risk faktörleri değerlendirildiğinde, 22 (%16.7) hastada diya-



Şekil 1. Hasta akış şeması

bet, 56 (%42.4) hastada hipertansiyon, 49 (%37.1) hastada koroner arter hastalığı, 5 (%3.8) hastada aile öyküsü pozitifliği ve 22 (%16.7) hastada sigara kullanımı olduğu saptandı (Tablo 2).

Kardiyak belirteçlerin AKS tanısını koymadaki duyarlılık ve seçicilikleri hesaplandı. Başvuru anındaki kan D-dimer değerinin duyarlılığı %57.7, seçiciliği %60 ve pozitif likelihood ratio (PLR) değeri 1.4, negatif likelihood ratio (NLR) değeri 0.7 bulundu. IL-6 testi için iki ayrı eşik değer kullanılarak istatistiksel hesaplama yapıldığında, IL-6 eşik değeri 5 pg/ml için AKS tanısını saptamadaki duyarlılık %34.1, seçicilik %60 ve PLR değeri 0.8, NLR değeri 1.1 olduğu saptandı. Bununla birlikte IL-6 testinin eşik değeri 7.5 pg/ml alındığında AKS için duyarlılık %32.4, seçicilik %73.3 ve PLR değeri 1.2, NLR değeri 0.9 olarak tespit edildi. CRP eşik değeri 0.3 mg/dl kabul edildiğinde AKS için duyarlılığı %63.2, seçiciliği %66.6 ve PLR değeri 1.9, NLR değeri 0.5 olarak saptandı. CRP eşik değeri 1 mg/dl olduğunda duyarlılık %27.3, seçicilik %86.6 ve PLR değeri 2.1, NLR değeri 0.8 iken, CRP eşik değeri 3 mg/dl iken duyarlılık %11.1, seçicilik %93.3 ve PLR değeri 1.6, NLR değeri 0.9 bulundu. Tipik göğüs ağrılı hastalarda AKS tanısı ile her 3 kardiyak belirteç değerleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Başvuru anında ölçülen kan D-dimer ve CRP düzeylerinin her ikisinin birden yüksek olması durumunda AKS için duyarlılık %37.9, seçicilik %86.6 ve PLR değeri 2.8, NLR değeri 0.7 olarak hesaplandı. Ek olarak her 3 ölçümün (IL-6 7.5 pg/ml, D-dimer ve CRP 3 mg/dl) üst eşik değerlerinde yüksek olduğu hasta grubunda AKS tanısını koymadaki seçicilik ve PLR değeri %100, NLR değeri 0.9 bulundu.

AKS tanısı konan hastaların 6 (%4.5)'sında hastanede yattığı dönemde ölüm gerçekleştiği tespit edildi. Erken dönem ölüm ile yaş, cins, göğüs ağrısı ile başvuru arasında geçen süre ve kardiyak risk faktörleri gibi değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ancak, sonuç tanısı AMI olan hastalarda erken dönem ölüm oranının daha yüksek ol-

Tablo 1. Hastaların demografik verilerinin ve sonuç tanılarının dağılımı

	Yaş ortalaması	STEMI	NSTEMI	USAP	SAP	Nonkardiyak GA
Kadın	62.42±11.42	5	8	15	10	0
Erkek	60.31±10.51	32	10	45	5	2
Toplam	60.92±10.78	37	18	60	15	2

STEMI: ST yüksekliği olan MI, NSTEMI: ST yüksekliği olmayan MI, USAP: Kararsız anjina, SAP: Kararlı anjina, GA: Göğüs ağrısı

Tablo 2. AKS hastalarında risk faktörlerinin dağılımı

	AMI (%)	USAP (%)	SAP (%)
Hipertansiyon	21 (38)	29 (47)	6 (40)
Diyabet	11 (20)	9 (15)	2 (13)
Koroner arter hastalığı	21 (38)	26 (42)	2 (13)
Aile öyküsü	4 (7)	1 (2)	0 (0)
Sigara	15 (27)	7 (11)	0 (0)

AMI: Akut miyokard infarktüsü, USAP: Kararsız anjina, SAP: Kararlı anjina

Tablo 3. Kardiyak belirteçlerin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif likelihood ratio'ları

Belirteç	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PLR	NLR
D-dimer	57.7	60	1.4	0.7
CRP>0.3 mg/dl	63.2	66.6	1.9	0.5
CRP>1 mg/dl	27.3	86.6	2.1	0.8
CRP>3 mg/dl	11.1	93.3	1.6	0.9
IL-6>5 pg/ml	34.1	60	0.8	1.1
IL-6>7.5 pg/ml	32.4	73.3	1.2	0.9
CRP+D-dimer	37.9	86.6	2.8	0.7
CPR+D-dimer+IL-6	5.4	100	∞	0.9

PLR: Pozitif Likelihood Ratio, NLR: Negatif Likelihood Ratio

duğu bulundu ($p=0.01$). Ek olarak başvuru anında ölçülen kan troponin değeri ortalamasının erken dönem ölen hastalarda $2.2±5.28$, hayatta kalan hastalarda ise $0.2±1.54$ olduğu bulundu ($p=0.01$).

İlk 1 ay içerisinde 15 (%11.4) hastada (12'sinde tekrarlayan AMI, 2'sinde ani ölüm ve 1'inde inme) istenmeyen kardiyovasküler olay geliştiği saptandı. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve risk faktörleri ile ilk 1 ay istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ($p>0.05$). Sonuç tanısı AMI olan hastalarda istenmeyen olay sıklığı kararsız anjina hastalarına oranla anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$). Ek olarak başlangıç troponin ($p=0.02$) değerleri ortalamalarının komplikasyon gelişen hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Başvuru anında ölçülen IL-6, D-dimer ve CRP düzeyleri ile komplikasyon gelişimi arasında bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ek olarak D-dimer ve CRP düzeylerinin her ikisinin birden yüksek olduğu hasta grubu ile her iki düzeyin normal olduğu hasta grubu arasında da ilk 1 ay içerisinde kar-

diyovasküler komplikasyon gelişme sıklığı açısından anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$).

Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarında hsCRP'nin inflamasyonun bir göstergesi olarak, AMI, kararsız anjina ve kararlı anjina hastalarında arttığı ancak AKS olan grupla kararlı anjinalı grup arasında hsCRP yükseklikleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ancak düzeylere bakıldığında AMI ve kararsız anjina grubunda sonuçların daha yüksek olduğu saptandı. Geçmişte yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (3-5, 11). Yaptığımız çalışmanın sonuçları ve eski çalışmalardaki benzer sonuçlar göz önüne alındığında hsCRP'nin tanıda değerli bir belirteç olduğu, ancak kararlı anjinası olan grupla, AKS olan grubu birbirinden ayırmakta yetersiz kaldığı sonucu çıkarılabilir. Bu bulgunun nedeni, kararlı anjinası olan grupta da damar duvarındaki aterosklerozla bağlı süregelen bir inflamasyonun bulunması olabilir. Kararsız anjinaya sebep olan plağın, yerleştiği damarın küçük olmasına ya da plakta ki aktive makrofajların sayısının azlığına bağlı olarak dolaşıma az miktarda akut faz belirteci geçmesi de hsCRP değerlerinin kararlı anjinalı hastalardan belirgin farklı olmasının diğer bir nedeni olabilir.

Yapılan çalışmada hastaların IL-6 düzeyleri değerlendirildiğinde, AMI, kararsız anjina ve kararlı anjina hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda IL-6 düzeylerinin AMI olan hastalarda ve kararsız anjina hastalarında, kontrol grupları veya kararlı anjinalı hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6, 7, 12-14). Bizim çalışmamızda fark saptanamamasının bir nedeni, tek örnek alınması olabilir. Plazma yarı ömrü 6 saat olduğu için, hastaların acil servise başvurdıkları saat ile ağrının başlangıç saati arasındaki zamanın standardize edilmemesi de sonucu etkilemiş olabilir. Yine IL-6 salınımının diurnal bir ritmi olduğu için hastaların acil servise geliş saatlerindeki değerler bu ritimden de etkilenmiş olabilir.

Geçmişte yapılmış çalışmalarda acil servise başvuran göğüs ağrılı hastalar, AMI, kararsız anjina ve iskemik olmayan ağrı olarak gruplandırıldığında D-dimer seviyeleri iskemik grupta daha yüksek bulunmuştur (8-10). Bu sonuçlar AKS olgularında akut trombotik sürecin önemli rol oynadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda, AKS tanısı için D-dimer sonuçlarının değerliliği araştırıldığında, AKS olan hastalarda daha yüksek düzeylerin olduğu ama kararlı anjina olan grupla anlamlı istatistiksel farkın izlenmediğini görüldü. Kan D-dimer düzeyinin bakıldığı hasta sayısının yetersizliği istatistiksel anlamlı farkı yakalayamamanın bir nedeni olabilir. Kan numunelerinin bir kısmının uygunsuz alınmaya bağlı olarak hemolizli olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Yapılan çalışmada kan D-dimer düzeyine ek olarak, kan CRP düzeylerinin her ikisinin birlikte değerlendirilmesi AKS tanısı için daha yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Her iki belirtecin kan düzeylerinin yüksek olduğu hasta grubunda AKS tanısının PLR'sinin, kan troponin düzeylerinden bağımsız olarak tek tek değerlendirilmelerine göre yaklaşık 2 kat daha yüksek

olması değerlendirilmesi gereken bir sonuçtur. Acil servislere başvuran, EKG'si tanısız olmayan ve kan troponin düzeyleri normal olan ancak hala kararsız anjina pektoris olabilecek hasta grubunun tanısında her iki parametre birlikte kullanılabilir. Yapılan çalışmaya göre bu hasta grubunda her iki düzeyin de yüksek olması durumunda bu hastaların yatırılarak takip edilmeleri önerilebilir.

Standart kardiyak belirteçlere ek olarak değerlendirdiğimiz her 3 belirtecin birlikte yüksek olmasının AKS tanısı için seçiciliği %100 bulunmuştur. Yani kan CRP, D-dimer ve IL-6 düzeyinin 3'ü birden normal sınırların üzerinde ise hasta EKG değişikliklerinden ve kan troponin düzeyinden bağımsız olarak kesinlikle AKS'dir. Ancak bu 3 testin birlikte bakılması pratik değildir, kolay ulaşılamaz ve ucuz değildir. Bu nedenle her 3 testin acil servislere beraber olarak kullanılması standart bir öneri olmaktan çok akademik çalışmalar için ya da seçilmiş bazı olgular için kullanılabilir bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

1990'ların sonlarından itibaren yapılan çalışmalar, hsCRP ve IL-6'nın AKS olan hastaların gelecekteki komplikasyon riskini öngörmedeki başarılarının değerlendirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda, sadece AMI olgularında değil kararlı anjina hastalarında da inflamatuvar belirteçlerin yükseldiğinin gözlenmesi ve AKS olan grupta olduğu gibi kararlı anjina olan grupta da bu yüksekliklerin olduğu hastalarda ileriki yıllarda istenmeyen kardiyak olayların daha çok görüldüğünün bulunması araştırmaları daha çok bu yöne çekmiştir.

Yüksek CRP düzeylerinin hem AKS hem de kararlı anjina hastalarında kötü prognozu öngörmeye kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda artmış CRP düzeylerinin hem kısa dönem hem de uzun dönemde artmış ölüm, AMI ve revaskülarizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 15-19). Ancak CRP düzeylerinin prognostik değer taşımadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (20-22). Genel olarak CRP'nin prognozda değerli olduğunu gösteren çalışmalarda hastaların uzun dönemler, çoğu zaman yıllar boyunca takip edildiği ve bu süreçte istenmeyen olayların geliştiği izlenmektedir. Kısa dönem riskleri öngördüğünü gösteren çalışmalarda ise, çalışma grubunu oluşturan hasta sayılarının çok yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda, hem hasta sayısının az olması hem de takip döneminin sadece ilk 1 ayla sınırlandırılması, prognostik değerliliğin saptanamamasının bir nedeni olabilir. Prognostik değerliliğin olmadığını gösteren eski çalışma örneklerine bakıldığında, hasta sayılarının az olmasının ve hastaneye yatıştan sonraki erken dönemdeki istenmeyen kardiyak olayların araştırılmasının bizim çalışmamızla aynı ortak özellikler olması bu varsayımı destekler niteliktedir. Aynı nedenlerden ötürü, IL-6 artışlarının da prognostik değerliliği gösterilememiştir.

Son dönemlerde CRP'nin ve IL-6'nın sadece akut faz cevabı olarak artmadığı, plaklarda yüksek düzeyde buldukları, tromboz oluşumunu artırdıkları ve aktif tıkanıklığa ve klinik olarak AKS oluşumuna neden olan sürecin sonucu değil sebebi oldukları tartışılmaktadır (23, 24). AKS oluşumunda inflamatuvar ve fibrinolitik belirteçlerin risk belirlemedeki yararlarını gösteren çalışmalar, bu hemostatik belirteçlerin tedavi sürecinin

yönlendirilmesinde de yararlı olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (25-27).

CDC/AHA grubunun hsCRP'nin risk belirlenmesi için kullanımıyla ilgili yaptığı önerilerde, yüksek düzeylerin prognoz tahmininde kullanılabileceği ve hastalarda egzersiz yapılması, sigaranın bırakılması gibi riski azaltıcı yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesinin ve CRP düzeyini düşürdüğü bilinen aspirin ve statinler gibi ilaçların kullanılmasının primer koruma stratejisi olarak uygulanabileceği önerilmektedir. Ancak yüksek CRP düzeylerinin ikincil koruma yöntemlerinin belirleyicisi olarak kullanılması, tedavi stratejilerinin yüksek düzeylere göre belirlenmesi ve tedavi cevabının değerlendirilmesi için CRP düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerinin yapılması önerilmemektedir (28).

Sonuç

AKS hastalarında CRP, IL-6, D-dimer değerleri yükselmiştir. Ancak kararlı anjina hastalarında da kan değerleri yükselir. Bu yüzden inflammatuar belirteçler iki hasta grubunu ayırmakta yetersiz kalmaktadır. Acil servise başvuruda alınan kan CRP, IL-6 ve D-dimer düzeylerinin yüksek olmasının, AKS için pozitif prediktif değeri yüksektir. Değerlerin birlikte yüksek olduğu hasta grubunda bu prediktivite daha da belirginleşmektedir. AKS sonrası erken dönem komplikasyon riskini belirlemede CRP, IL-6 ve D-dimer değerlerinin yararlılığının saptanabilmesi için hasta sayısının fazla olması ve daha uzun takip süresi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70. [CrossRef]
2. McCarty BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Sekler HP. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993;22:579-82. [CrossRef]
3. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002;43:607-19. [CrossRef]
4. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6. [CrossRef]
5. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R, Grillo RL, Rebuffi 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. [CrossRef]
6. Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, Yamamoto K, Hidaka Y, Kasahara T, et al. Serum interleukin-6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1992;24:579-84. [CrossRef]
7. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, et al. Elevated interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126:1299-304. [CrossRef]
8. Bayes-Genis A, Mateo J, Santaló M, Oliver A, Guindo J, Badimon L, et al. D-dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J* 2000;140:379-84. [CrossRef]
9. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987;317:1361-5. [CrossRef]
10. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation products (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994;90:2236-40.
11. Zebrack JS, Anderson L, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death and myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9. [CrossRef]
12. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:748-55.
13. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.
14. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767.
15. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5. [CrossRef]
16. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42. [CrossRef]
17. 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. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47. [CrossRef]
18. 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. [CrossRef]
19. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:449-55. [CrossRef]
20. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccaro A, et al. Comparison of the prognostic value of C-Reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845-50. [CrossRef]
21. Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaut E, Bearez E, Poulard JE, et al. Early increase of von willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: Beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998;98:294-9.
22. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:1002-6. [CrossRef]
23. Torzewski J, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9.

24. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386-92. [\[CrossRef\]](#)
25. Ikeda U, Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2001;24:701-4. [\[CrossRef\]](#)
26. Ottani F, Galvani M. Prognostic role of hemostatic markers in acute coronary syndromes patients. *Clinica Chimica Acta* 2001;311:33-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Lowe GDO, Yarnell JWG, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer and incident ischemic heart disease in the speedwell study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:603-10. [\[CrossRef\]](#)
28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, 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. [\[CrossRef\]](#)