

Akut Miyokard İnfartüsünde C-Reaktif Protein, Malondialdehit ve Genetik Faktör Varyasyonlarının Tanısal ve Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

C-Reactive Protein, Malondialdehyde and Genetic Factor Variations Assessment in Terms of Diagnostic and Risk Factors in Acute Myocardial Infarction

¹Mehmet DOKUR, ¹Yüksel GÖKEL, ²Akif ÇÜRÜK,
²İsa ÜNLÜKURT, ²Kahraman TANRIVERDİ

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Adana

SUMMARY

Objective: Many epidemiologic studies have been committed related with early diagnosis of acute myocardial infarction and coronary heart disease (CHD). The objective of this study is to determine the importances of CRP, malondialdehyde and genetic variations of factor V Leiden and prothrombin 20210 G/A in acute myocardial infarction.

Methods: In this preliminary controlled experiment, risk factors, CRP levels, malondialdehyde levels, factor V Leiden and prothrombin 20210 G/A genetic variations of 27 patients brought to our emergency department with chest pain, diagnosed acute myocardial infarction and interned in coronary intensive care unit were determined. Statistical analysis was made using Chi-square, Student-t, Mann-Whitney U and Wilcoxon W tests.

Results: 81.5% of our study sample comprised of male patients having one or more risk factors of coronary heart disease. We fixed the CRP levels meaningfully high (14 ± 21 mg/dL $p < 0.05$ among male patients and 40 ± 42 mg/dL, $p < 0.05$ among female patients) among patients of acute myocardial infarction. During a period of 12 hours after the infarction we fixed that the malondialdehyde levels were meaningfully high (5.9 ± 1.5 nmol/mL, $p < 0.05$). We determined a heterozygote prothrombin 20210 G/A genetic variation in one (3.7%) patient and factor V Leiden in another one (3.7%) patient and we determined no statistical difference in terms of factor variations according to control group ($p > 0.05$).

Conclusion: High level of CRP after acute myocardial infarction should be assessed as an independent risk factor for CHD. High level malondialdehyde is an implication of reperfusion injury. Genetic variations might only be significant through presence of major risk factors for CHD.

Keywords: AMI, CRP, Malondialdehyde, FVL, Prothrombin20210G/A

İletişim Adresi ve Sorumlu Yazar:

Uzm. Dr. Mehmet Dokur, Kilis Devlet Hastanesi, Kilis

Telefon: +90 348 8221111, Faks: +90 348 813 56 56, SMS: +90 5336544198

E-Mail: drdokur@isnet.net.tr

Başvuru Tarihi: 24.11.2008

Revizyon Tarihi: 01.01.2009

Kabul Tarihi: 05.01.2009

ÖZET

Amaç: Akut miyokard infarktüsünün erken tanısı ve koroner kalp hastalığı risk faktörleri ile ilgili olarak birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, CRP ve malondialdehit ile Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının akut miyokard infarktüsündeki önemlerinin belirlenmesidir.

Yöntemler: Preliminer özellikteki bu kontrollü çalışmada, hastanemizin acil servisine göğüs ağrısı şikayetiyle getirilen, akut miyokard infarktüsü tanısı koyduğumuz ve koroner yoğun bakıma yatırılan 27 hastanın risk faktörleri belirlendi. Alınan kanlardan CRP ve malondialdehit düzeyleri ölçüldü. Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının analizi yapıldı. İstatistiksel analiz; Ki-kare, Student t test, Mann-Whitney U ve Wilcoxon W testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışma grubumuzun %81.5'ini, koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin bir veya bir kaçını üzerinde taşıyan erkek hastalar oluşturdu. Akut miyokard infarktüslü hastalarda, CRP düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu (erkek hastalarda 14 ± 21 mg/dL, $p < 0.05$ ve bayan hastalarda 40 ± 42 mg/dL, $p < 0.05$) saptandı. İnfarktüs sonrası 12 saatlik bir periyotta ölçülen malondialdehit düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu (5.9 ± 1.5 nmol/mL, $p < 0.05$) saptandı. 1 hastamızda (%3.7) heterozigot Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonu; 1 diğer hastamızda (%3.7) ise Faktör V Leiden genetik varyasyonu tespit ettik. Buna karşın faktör varyasyonları açısından kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark saptamadık ($p > 0.05$).
Sonuç: Akut miyokard infarktüsü sonrası CRP yüksekliği, koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Malondialdehit yüksekliği, reperfüzyon hasarının bir göstergesidir. Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonları, ancak temel risk faktörleri birlikteliğinde –koroner kalp hastalıkları için– anlamlı olabilir.

Anahtar kelimeler: AMİ, CRP, Malondialdehit, FVL, Protrombin20210G/A

GİRİŞ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ), tanı ve tedavi yöntemlerinde son yıllarda sağlanan gelişmelere rağmen, halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde son yirmi yılda her ne kadar AMİ'ne bağlı ölümlerde %30 oranında bir azalma sağlansa da, halen olguların %25'i ölümle sonlanmakta ve bu ölümlerin de %50'si ilk bir saat içinde olmaktadır⁽¹⁾. Son yirmi yıldan bu yana trombolitik tedavi stratejilerinin gündeme girmesiyle birlikte %10-12'lere kadar düşen AMİ'ne bağlı hastane içi ölüm oranlarının, gerçeği yansıtmadığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Çünkü AMİ'ne bağlı ölümlerin %65-75'i hastane dışında olmaktadır⁽²⁾. AMİ sonrası kardiyojenik şok tablosundaki hastaların hastane için ölüm oranları ise %50-80 olarak bildirilmektedir⁽³⁾. Koroner Kalp Hastalıkları (KKH), çok nedenli bir etyolojiye sahiptir; bu yönüyle de bireyin toplam risk yükü, akut koroner sendrom (AKS) görülme riskinin tayini (lifettime risk) için prognostik önem taşır⁽⁴⁾. Birincil risk faktörleri olarak yaş,cinsiyet,aile öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon(HT), lipid profil bozukluğu ve diyabetes mellitus; ikincil risk faktörleri olarak KKH öyküsü, obezite,egzersiz düzeyi, psiko-sosyoekonomik faktörler, bazı hematolojik ve metabolik bozukluklar sayılabilir^(5,6,7). Metabolik sendrom, bu risk faktörlerinin birkaçının bir arada olduğu bir formu temsil eder. Toplam risk yükünün prognostik önemi, bu hastalarda tipik olarak daha net görülebilir⁽⁸⁾. 2003-2004 yıllarında yapılan bir tarama sonuçlarına göre, ülkemizde yılda yaklaşık 310 bin yeni koroner olay geliştiği hesaplanmıştır. Bugün için 2.8 milyon koroner kalp hastasının varlığı ve bu sayının yılda 140 bin artış göstermesi, hem günümüz hem de geleceğimiz için kaygı verici olduğu belirtilmektedir⁽⁹⁾. AMİ tanısında klinik değerlendirme sonrası ilk çekilen elektrokardiyografi (EKG), olguların %50'sinde tanı koydurucudur. Bu oran, seri EKG çekimleri ile %95'lere kadar çıkmaktadır⁽¹⁰⁾. AMİ'nün klinik tanısı, miyogloblin, CK-MB, kardiyak troponinler (ctnT ve ctnI) gibi özellikli kardiyak belirteç düzeylerinin ölçümü ile desteklenmelidir⁽¹¹⁾. ctnT, geç AMİ tanısında önemli olabilir⁽¹²⁾. Son yıllarda AMİ'nün erken tanısında kullanımı giderek yaygınlaşan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (h-FABP), enzimatik olmayan bir proteindir. Bu protein iskemi sırasında miyokard dokusu dışına çıkarak plazmadaki düzeyi artar. Bu esnada hücre içinde yükselen yağ asidi seviyelerinin reperfüzyondaki zararlı etkileri artarken, serbest radikalleri tutucu etkisi azalır. h-FABP, kalp kası zedelenmesinden sonraki iki saat içerisinde plazmada belirir. Bu belirtecin, kalp kasındaki konsantrasyonunun iskelet kasına göre daha yüksek, buna karşın ölçülebilir alt sınırının ise çok düşük olması, myoglobline göre daha özellikli bir kardiyak belirteci olmasını sağlamaktadır⁽¹³⁾. AMİ tanısı için tipik göğüs ağrısı hikayesi, EKG değişiklikleri ve kardiyak belirteç düzeylerinin yükseliş ve düşüşlerinin gösterilmesi olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından AMİ için belirlenen üç kriterin en az iki tanesinin bulunması gerekir. Tanı doğruluğunu artırmada, birden fazla kardiyak belirteç düzeyinin aynı anda ve seri olarak ölçümü önemlidir. C-reaktif protein (CRP), çoğunlukla hepatositler tarafından üretilen pentamerik bir akut faz proteinidir. C-reaktif

protein inflamasyonun özellikli olmayan bir biyokimyasal belirteçtir, kandaki düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta; kronik inflamatuvar olaylarda sürekli olarak, majör cerrahi veya travmada ise 2-3 hafta kadar yüksek değerler izlenmektedir. Fonksiyonel olarak CRP, aterosklerotik vasküler hastalık sürecinin ilerlemesini de etkilemektedir. C-reaktif proteinin birçok inflamatuvar reaksiyonu tetiklediği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edilebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, subklinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlılık yöntemleri (high sensitivity CRP-hsCRP) kullanılmaya başlanmıştır. Bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde ve akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran hastalarda, gelişebilecek kardiyak olayları belirlemede hsCRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Orta derecede yüksek hsCRP değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak, artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir⁽¹⁵⁾. CRP düzeylerinin yüksek seyri ile belirli bir peryotta ortaya çıkan AMİ ve ani kardiyak ölümler arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir^(16,17,18). hsCRP, birincil korunma konusunda lipid değerleri ile ilgili risk yaklaşımına ek yarar sağlamakta, böylelikle statin tedavisine aday hastaları saptamada yol gösterici olabilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda, yüksek CRP düzeylerinin prognostik açıdan önemli olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalar; ılımlı CRP yüksekliklerinin genel popülasyon için uzun dönem koroner arter hastalıkları ile, AMİ geçiren hastalar için ise post Mİ komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir⁽²⁰⁾. Kararlı koroner arter hastalıklı hastalarda revaskülarizasyon ve koroner lezyonların akım sınırlamasından bağımsız olarak geniş skor ve CRP düzeyleri, kardiyak istenmeyen olayları belirler⁽²¹⁾. Kararsız göğüs ağrılı hastalarda ise serum CRP düzeyleri ile koroner aterosklerozis arasında bir korelasyon olmadığı, ancak her iki faktörün de bağımsız olarak tanı sonrası 6 aylık periyottaki kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. AMİ sonrası reperfüzyon hasarının meydana gelişinde, serbest oksijen radikali özelliğinde olan peroksil ve hidroksil reaktif bileşiklerinin önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Reperfüzyon sırasında malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksialkenallerin artışı bunun en açık göstergesidir⁽²³⁾. Kalpte serbest oksijen radikalleri oluşturan üç önemli potansiyel mekanizma olarak ksantin oksidaz enzim sistemi, nötrofiller ve mitokondriler bilinmektedir⁽²⁴⁾. Biyolojik sistemlerde poliansatüre yağ asitlerinin serbest radikallerle oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Poliansatüre yağ asitlerine bağlı membran lipidleri, lipid peroksidasyonuna daha duyarlıdır. Lipid peroksidasyonunun son ürünleri olan hidroksiperoksitler ve siklik endoperoksitler, özellikle demir ve bakır gibi geçiş metalleri varlığında MDA ve 4-hidroksialkenallerin oluşumuna yol açarlar. Bu aldehitler ise özellikle kardiyomiyositlerin membran akışkanlığını ve potansiyelini düşürerek sitotoksik etki yaparlar⁽²⁵⁾. AMİ'nde MDA artışının nedeninin iskemi değil, serbest oksijen

radikallerinin yaptığı hücrel hasar olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Faktör V Leiden(FVL) alleli ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının, trombotik olaylara eğilimi artırması nedeniyle AMİ etyolojisinde rol oynayabileceğine dair çok sayıda çalışma yapılmıştır^(27,28,29). Aktive Protein C(APC) rezistansı olan olguların %95'inde neden Faktör V Leiden mutasyonudur. APC rezistansı, Avrupa kökenli toplumlarda daha çok görülmektedir⁽³⁰⁾. Heterozigot APC rezistansında trombotik risk normal popülasyona göre yedi kat daha fazla iken, homozigot APC rezistansında ise bu oran seksen katına kadar çıkabilmektedir. Heterozigot APC rezistansı olgularında, trombotik olay gelişme riskini genetik olan veya olmayan bir çok faktör etkiler. Faktör II genindeki genindeki defekte bağlı olarak gelişen Protrombin 20210 G/A genetik defektinin, Protein C, Protein S ve AT III eksikliğine oranla daha sık karşılaşılan ancak bunlara göre daha az oranda tromboza neden olan bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir⁽³¹⁾.

GEREÇLER ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu'nun TF.99.U5 no.lu proje ile destek olduğu 1999-2000 yılları arasında yürütülen bir uzmanlık tezi çalışmasının bir kısmının yeniden değerlendirilmesi sonucu elde edilen preliminere bir çalışmadır. Çukurova Üniversitesi Araştırma ve Eğitim Hastanesi'nin Acil Tıp AD. Büyük Acil Polikliniği'ne göğüs ağrısı şikayetiyle getirilen ve Dünya Sağlık Örgütü AMİ ölçütlerine uygun olarak AMİ tanısı konulan ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne (KYBÜ) yatırılan 27 hasta çalışmamıza dahil edildi. Standardizasyonu sağlayabilmek için 12 saatten daha geç gelen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tanı, trombolitik uygulamalar da dâhil ilk tedavileri ve geliş kan örneklerinin alınması aşamaları Acil Tıp AD.'nda gerçekleştirildi. Bu hastalardan ilk gelişte kardiyak enzimler, belirteçler, CRP, MDA, Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 G/A için ilgili bölümlerle yapılan protokollere uygun olarak kan örnekleri alındı. KYBÜ'ne yatırılan hastalardan AMİ sonrası 6.,12.,24., 36.,72. ve 144. saatlerde kardiyak belirteçlerin tipik seyirlerini analiz etmek için kan örnekleri alındı. Ayrıca lipid profili ve kan glukoz düzeyleri de risk tayini için incelendi. Kontrol grubundaki hastalar yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grubu ile uyumlu olarak, iskemik kalp hastalığı dışı bir hastalık nedeniyle hastanemize yatırılan ve bilinen bir kalp hastalığı öyküsü olmayan hastalardan seçildi. Kontrol grubu için ilgili AD. başkanlıklarından izin alındı. Kontrol grubundaki hastalardan kan örnekleri birer defa alındı. MDA düzeyleri, AMİ sonrası ilk 12 saatte alınan kan örneklerinden, Biyokimya AD.'nda manüel olarak spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. MDA değeri, 532 nm dalga boyunda okunan optik yoğunluk standart yoğunluk ile karşılaştırılarak nmol/mL biriminde hesaplandı. CRP düzeyleri, AMİ sonrası ilk 12 saatte alınan kan örneklerinden hastanemizin Merkez Laboratuvarında nefelometrik ölçüm yöntemiyle çalışıldı. CRP değeri mg/dL olarak hesaplandı. FVL ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının belirlenmesi, AMİ sonrası ilk 12 saatte alınan kan örneklerinden hastanemizin İç Hastalıkları AD.'nın Hematoloji Laboratuvarı'nda manuel olarak çalışıldı. Faktör

varyasyonlarının analizinde, PCR yönteminin kullanıldığı Yöntem ASA (alkol spesifik amplifikasyon)'dan yararlanıldı. Bu yöntemde bir örnek, hem mutant hem de normal tüpte band verirse heterozigot; örnek eğer sadece mutant tüpte band verirse homozigot mutant; örnek sadece normal tüpte band verirse homozigot normal olarak değerlendirilmektedir. İstatistiksel analiz yöntemi olarak SPSS 8.0 paket programından yararlanılarak; ortalamaların karşılaştırılmasında T Testi, Mann-Whitney U Testi ve Wilcoxon W Testleri kullanıldı. Hasta ve kontrol cinsiyet yüzdelerinin karşılaştırılmasında (Crosstabs), Chi-Square Testinden yararlanıldı. Çoklu değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Repeat Measurement Yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza Dünya Sağlık Örgütü AMİ tanı ölçütlerine uyan ve acil servisten KYBÜ'ne yatışı yapılan 27 hasta alındı. 22 erkek 5 kadın hastamız vardı. Hastalarımızın yaşları 35 ile 77 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması erkekler hastalar için 56 ± 10 ve kadın hastalar için ise 57 ± 10.5 olarak tespit edildi. Hastalarımızın %81.5' ini, KKH risk faktörlerinin bir veya bir kaçını üzerinde taşıyan erkek hastalar oluşturdu. 11 hastamızın (%40.7), 20 paket-yıldan fazla sigara kullanım öyküsü vardı. 9 hastamızda (%33), süresi altı ay ile beş yıl arasında değişen ve 1 hastamızda ise (%3.7) beş yıldan daha uzun süreli tedavi altında olan hipertansiyon öyküsü vardı. 5 hastamızda (%18.5), süreleri altı ay ile dört yıl arasında değişen ve tedavi altında olan diabetes mellitus tip 2 hastalığı vardı. 15 hastamızda (%55) kalp hastalığı öyküsü mevcuttu. Bunların dağılımı 8 hastada kararlı anjina pektoris, 5 hastamızda geçirilmiş AMİ, 2 hastamızda ise kalp kapak hastalığı olarak saptanmıştır. 1 hastamızın ise (%3.7) klinik ve laboratuvar bulguları Metabolik Sendrom ile uyumlu idi. AMİ tanısı alan hastalarımızdan 21'ine (%77.7) acil servisimizde trombolitik tedavi uygulandı. 1 hastamız(%3.7), KYBÜ'nde tedavi görmekte iken AMİ sonrası ikinci günde sol laküner talamik infark geçirdi. 1 hastamızda ise(%3.7), AMİ sonrası gelişen A-V tam bloğa bağlı olarak konfüzyon gelişti ve medikal tedaviye yanıt verdi.3 hastamız(%11.1), KYBÜ'nde tedavi tedavi görmekteyken erken dönemde gelişen kardiyojenik şoka bağlı olarak AMİ sonrası 15., 36. ve 40. saatlerde eksitus olmuştur. Eksitus olan 1 bayan hastamızda(%3.7) opere mitral kapak operasyonu, 1 bayan hastamızda(%3.7) stabil angina pektoris ve 1 erkek hastamızda ise (%3.7) HT öyküsü olduğunu tespit ettik. Eksitus olan 1 hastamızda inferiyor+yüksek lateral lokalizasyonlu ve 1 hastamızda inferiyor+yüksek lateral+posteriyor lokalizasyonlu infarktüs alanları ve 1 hastamızda ise yaygın anterior lokalizasyonlu infarktüs saptandı(EKG bulgularına göre). Yaşayan 24 hastamızın infarktüs lokalizasyonlarını 9'unda(%37.5) anterior duvar, 8'inde(%33.3) inferiyor duvar, 6 'sında(%25) inferiyor+yüksek lateral ve inferiyor+anterior, 1'inde(%4.1) ise sağ ventrikül olarak tespit ettik(EKG bulgularına göre). 10 hastamızda (%37), göğüs ağrısı başlangıcının sirkadyen ritmi 06-12 saatleri arasında idi. Hastanemizin acil servisine, AMİ sonrası ilk 1 saatten daha erken başvuran/getirilen hasta yoktu. Çalışmamızın kontrol grubundaki yaşları 39 ile 79 arasında değişen toplam 42 hastanın

31'i erkek ve 11'i bayandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 59±9 olarak tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet olarak istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05). 27 hastamızın AMİ sonrası ilk 12 saatteki CRP düzeylerini referans sınırlarının üzerinde (erkek hastalarımızda 14±21 mg/dL ve kadın hastalarımızda ise 40±42 mg/dL) olarak tespit ettik. Kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik gördük (p<0.05) (Tablo 1).

27 hastamızın AMİ sonrası ilk 12 saatteki MDA düzeylerini referans sınırlarının üzerinde (erkek hastalarımızda 5.7±1.5 nmol/mL ve kadın hastalarımızda ise 6.3 nmol/mL) olarak tespit ettik. Kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik gördük (p<0.05) (Tablo 2).

AMİ geçiren 1 hastamızda ise (%3.7) heterozigot Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonu tespit ettik. Bu bulgumuz, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). AMİ geçiren başka 1 hastamızda ise (%3.7) heterozigot FVL genetik varyasyonu tespit ettik. Bu bulgumuz, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

Tablo 1. 27 hastamızın AMİ sonrası ilk 12 saatte ölçülen serum C-Reaktif Protein(CRP) düzeyleri.

Parametre	Cinsiyet	Hasta (Ortalama±SD,p)	Kontrol (Ortalama±SD,p)	Hasta-Kontrol p p<0.05
CRP (<0.6 mg/dL)	Erkek	14±21	1.2±0.6	p<0.05
	Kadın	40±42	0.7±0.3	
		p<0.05	(p<0.05)	
(Hasta: Nerkek=22 Nkadın=5)		(Kontrol: Nerkek=31 Nkadın=11)		

Tablo 2. 27 hastamızın AMİ sonrası ilk 12 saatte ölçülen serum Malondialdehit (MDA) düzeyleri.

Parametre	Cinsiyet	Hasta(n=27) (Ortalama±SD,p)	Kontrol(n=42) (Ortalama±SD,p)	Hasta-Kontrol p p<0.05
CRP (<0.6 mg/dL)	Erkek	14±21	1.2±0.6	p<0.05
	Kadın	40±42	0.7±0.3	
		p<0.05	(p<0.05)	
(Hasta: Nerkek=22 Nkadın=5)		(Kontrol: Nerkek=31 Nkadın=11)		

Tablo 3. AMİ geçiren 27 hastamızda Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının analizi.

Parametre	Grup	Genetik Genetik varyasyon yok	Heterozigot Genetik varyasyon	Homozigot Genetik varyasyon	P
Faktör V	Hasta(n=27)	26	1	0	(p>0.05)
Leiden	Kontrol(n=42)	41	1	0	
Protrombin	Hasta(n=27)	26	1	0	(p>0.05)
20210 G/A	Kontrol(n=42)	41	1	0	

TARTIŞMA

AMİ, tanı ve tedavi yöntemlerinde sağlanan ilerlemelere karşın, %20'lere varan tanı konulamama ve %25'lere varan ölüm oranları ile halen tüm Dünya'da önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu sorunu azaltmayı hedefleyen çabalar, KKH risk faktörlerini azaltmaya yönelik kapsamlı çalışmalardan çok, reperfüzyon stratejilerini geliştirmeye yönelik yüksek maliyetli çalışmalar yönünde olmuştur^(26,32,33). Tanı koydurucu biyokimyasal testlerin AMİ sonrası erken dönemde sonuç verebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları, akut koroner sendromlu hastaların acil servislerdeki tanı, triyaj ve tedavi aşamalarında prognostik bir unsur olarak gitgide önem kazanmaktadır⁽³⁴⁾. KKH risk faktörlerini erkenden saptamaya yönelik çalışmalarla, yüksek risk grubundaki hastaların risk faktörlerini azaltmaya yönelik stratejiler geliştirmek koruyucu hekimlik açısından önemlidir. AMİ'lü hastalarımızın çoğunun KKH risk faktörleri bakımından yüksek risk grubunda olduklarını tespit ettik. Çalışma grubumuzun KKH risk bulguları, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kardiyovasküler hastalıklar için tanımladığı risk faktörleri ile uyumludur⁽⁶⁾. AMİ'lü 10 hastamızda (%37) göğüs ağrısı başlangıcının sirkadyen ritmini 06-12 saatleri arasında tespit ettik. Müller ve arkadaşları, AMİ tanısı alan 2999 hastada yaptıkları bir çalışmada olgularının %38'inde göğüs ağrısı başlangıcı ritminin 06-12 saatleri arasında olduğunu ve saat 09'da pik yaptığını göstermişlerdir⁽³⁵⁾. Çalışma grubumuzun görece olarak küçük olmasına rağmen sirkadyen ritim ile ilgili bulgularımızın, Müller ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu olması dikkat çekicidir. AMİ geçiren 18 hastamızın (%66.7), acil servisimize AMİ sonrası ilk 5 saatte ulaştırıldığını, bunlar içinde 13 hastamızın (%48) 3-6. saatler arasında getirilmiş olduğunu, 0-1. saatler arasında ise hastanemize ulaştırılabilen hasta olmadığını gözlemledik. Herlitz ve arkadaşları; 1986 ve 1987 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada, semptomları hakkında medya yoluyla bilinçlendirilmiş popülasyonda AMİ'lü hastaların göğüs ağrısı başlangıcından sonra KYBÜ'ne ortalama yatış sürelerinin 3 saatten 2 saate indiğini ve AMİ sonrası ilk 5 saatte hastaneye ulaşabilen hasta oranının %68.5'den %78.4'lere kadar çıktığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada AMİ sonrası hastaların %33'ü 0-1. saatler arasında ve %22'si ise 3-6. saatler arasında hastaneye ulaştırılabildikleri gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Bulgularımız AMİ sonrası ilk 5 saatte hastanemize ulaştırılabilen hasta oranı bakımından Herlitz ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu iken erken dönemde hastanemize ulaştırılabilen hasta oranlarımızın düşük kalması, popülasyonun AMİ semptomları konusundaki bilinç düzeyinin yetersiz olduğuna

işaret edebilir. AMİ'li hastalarımızın KYBÜ'ndeki eksitus oranı %11.1'dir. Naylor ve Chen'in 1991 yılında yaptıkları çalışma ile Dellborg ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmada, KYBÜ'ne yatırılan AMİ'li hastalarda erken dönemde ölüm oranlarını %10-12 arasında bulmuşlardır^(2,37). Ölüm oranı bulgularımız, Naylor, Chen ve Dellborg ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumludur. Eksitus olan her 3 hastamızda da kardiyojenik şoka bağlı olarak hemodinamik bozukluk gelişmesi, AMİ sonrası kardiyojenik şok gelişen hastalarda %50-80'lere ulaşabilen hastane içi ölüm oranına işaret etmesi bakımından dikkat çekicidir⁽³⁾. Eksitus olan 3 hastamızın da öyküsünde KKH temel risk faktörlerinden en az birisinin bulunması, AMİ sonrası daha yaygın bir miyokardiyal etkilenimi ve sonrasında gelişebilecek ölümcül komplikasyonları açıklayabilir. KYBÜ'nde takip edilirken akut strok geçiren 1 hastamızın (%3.7) hipertansif olması, akut koroner sendromların ve akut strok gelişimi için HT'un hızlandırıcı rolüne işaret etmektedir^(7,8). AMİ'li hastalarımızda infarktüs lokalizasyonu değerlendirildiğinde, tüm hastalar arasında inferiyor duvarın baskın olduğunu tespit ettik. 27 hastamızın AMİ sonrası ilk 12 saatteki CRP düzeylerini referans sınırlarının üzerinde (erkek hastalarımızda 14 ± 21 mg/dL ve kadın hastalarımızda ise 40 ± 42 mg/dL) olarak bulduk. Kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik gördük ($p<0.05$) (Tablo 1). De Beer ve arkadaşları, 1982 yılında yaptıkları bir çalışmada, AMİ geçiren 33 hastada CK-MB düzeylerini AMİ sonrası 15. saatte pik yaptığı halde CRP düzeylerinin ise 50. saatte pik yaptığını ve AMİ sonrası 12. saatte CK-MB düzeyi 70 Ü/L iken CRP düzeyini 17 mg/dL olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca devam eden yüksek CRP düzeylerinin yeni koroner olaylarla birlikte olduğunu göstermişlerdir⁽³⁸⁾. Berk ve arkadaşları, 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada, KYBÜ'ne yatırılan kararsız anjina pektorisli 37 hastada CRP düzeylerinin ortalamasını göğüs ağrısı sonrası ilk 8 günde 2.2 ± 2.9 mg/dL, iskemik kardiyomiyopati dışı nedenlerle yatırılan 30 hastada ise 0.9 ± 0.7 mg/dL olarak tespit etmişlerdir (tüm gruplar için $p<0.05$)⁽³⁹⁾. Ayaktan takip edilen 2121 anjinalı hastanın izlendiği "European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group" çalışmasında, CRP düzeyleri ile iki yıllık süre içinde ortaya çıkan AMİ ve ani kardiyak ölüm arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Topal ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, KYBÜ'ne AMİ tanısıyla yatırılan ve trombolitik tedavi uygulanan 55 hastada, infarktüs tipi ve genişliği ile serum CRP düzeyi yüksekliği arasında bir korelasyon olmadığını, ancak diabetes mellitus ile pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir ($rr: 0.479$, $p<0.01$)⁽⁴⁰⁾. Casas ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları epidemiyolojik bir çalışmada, CRP ve akut faz proteinlerinin ılımlı yüksekliklerinin genel popülasyonda uzun dönem KKH riski ile ilişkili olduğunu ancak AMİ'nü izleyen majör akut faz yanıtının ise ölüm ve kardiyak komplikasyonlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁰⁾. CRP yüksekliği ile ilgili bulgularımız, Berk, De Beer, Topal ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Ayrıca Casas ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarını da desteklemektedir. 27 hastamızın AMİ sonrası ilk 12 saatteki MDA düzeylerini referans sınırlarının üzerinde (erkek

hastalarımızda 5.7 ± 1.5 nmol/mL ve kadın hastalarımızda ise 6.3 nmol/mL) olarak tespit ettik. Kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik gördük ($p<0.05$) (Tablo 2).

Giardina ve arkadaşları, 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada, trombolitik tedavinin etkinliğini reperfüzyon döneminde MDA düzeylerinin artışı ve iyileşme döneminde ise azalışını göstererek değerlendirmişlerdir⁽⁴¹⁾. Dubois ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada, anstabil anjina pektorisli ve AMİ'li hastalarda, AMİ sonrası ilk 24 saatte ölçülen MDA düzeylerini referans sınırlarının üzerinde bulmuşlardır⁽⁴²⁾. Kasap ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları bir çalışmada, serum MDA, CRP ve NT-proBNP düzeylerinin AMİ geçiren hastalarda anlamlı bir şekilde arttığını ve AMİ gelişimi için daha kuvvetli birer belirteç olduklarını göstermişlerdir⁽⁴³⁾. Serdar ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları bir çalışmada, anstabil anjina pektorisli ST yükselmeli AMİ'ne kadar ilerleyen süreçte lipid ve protein oksidasyonunun giderek artarken; antioksidan durumu ise giderek azaldığını göstermişlerdir⁽⁴⁴⁾. Bizim MDA ile ilgili bulgularımız Dubois, Giardina, Kasap ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile tamamen, Serdar ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile kısmen uyumluluk göstermektedir. AMİ geçiren 1 hastamızda (%3.7) heterozigot FVL genetik varyasyonu tespit ettik. Bu bulgumuz, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). AMİ geçiren başka 1 hastamızda ise (%3.7) heterozigot Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonu tespit ettik. Bu bulgumuz, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Doggen ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, AMİ'li 560 kişilik bir hasta grubunda %1.8 oranında, 646 kişilik kontrol grubunda ise %1.2 oranında heterozigot Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonu tespit etmişlerdir ($p<0.05$ ve risk artış oranı: %50). Aynı hasta grubunda FVL için kontrol grubuna göre risk artış oranını ise %40 olarak tespit edilmiştir. Doggen ve arkadaşları bu çalışmayla temel kardiyovasküler risk faktörleri varlığında koagülasyon defektli hastalarda önemli bir risk artışı olduğunu savunmuşlardır⁽²⁷⁾.

Araújo ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada da, AMİ veya kararlı anjina pektoris tanısı almış 52 hastada FVL ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının AKS gelişimi için tek başına bir risk faktörü olmadığını (sırasıyla RR: 1.9 ve 3.8 % ve prevalanslar: %2.0 ve %5.0) göstermişlerdir; ancak çoklu genetik faktörler varlığında bir risk faktörü olabileceğini ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu savunmuşlardır⁽⁴⁵⁾. Eikelboom ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonu oranlarını AMİ geçiren 402 hastada %2.2, KKH tanısına sahip 644 hastada %2.5 ve sağlıklı 679 kişilik kontrol grubunda ise %3.2 olarak tespit ettiler (bütün gruplar için $p<0.05$). Eikelboom ve arkadaşları, bu çalışmayla Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonunun koroner arter hastalığı gelişiminde temel bir risk faktörü olmadığını savunmuşlardır⁽⁴⁶⁾. Ridker ve arkadaşları, 1999 yılında 14916 hastada yaptıkları prospektif kohort çalışmasında, Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonunun AMİ ve strok riskini artırmadığını (relatif oran AMİ için 0.8 ve strok için 1.1); ayrıca venöz tromboz gelişimi

için FVL'e göre risk artış oranının görece olarak az olduğunu gösterdiler (relatif oran Protrombin 20210G/A için 1.7 ve FVL için 3.0) (47). Franko ve arkadaşları, 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada, 263 aterosklerotik kalp hastasında heterozigot Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonu oranını %2.7 ve 400 kişilik sağlıklı kontrol grubunda ise %1 olarak tespit ettiler ($p < 0.05$ ve relatif oran AMİ için 4.2) (48). Gowda ve arkadaşları 2000 yılında yayınladıkları kontrollü bir çalışmada, AMİ geçiren 109 hastada, FVL ile AMİ arasında bir bağlantı olduğunun kanıtlanamayacağını göstermişlerdir (49). Burzotta ve arkadaşları, 2002 yılında yaptıkları 19 yayınlanmış çalışma üzerinden 4944 olguyu kapsayan bir meta-analizde, G20210A gen polimorfizminin genç hastalarda AMİ için ılımlı ancak anlamlı bir risk faktörü olabileceğini savunmuşlardır (50). Middendorf ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, AMİ geçiren 507 hastada FVL genetik mutasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (3.7%, $P = .0025$ ve odds ratio: 2.46, 95% CI 1.35-4.50) (31). Dönmez ve arkadaşları ise 2004 yılında AMİ geçiren 96 ile hasta ile yaptıkları kontrollü bir çalışmada, Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan 55 yaş altı hastalarda FVL ve G20210A polimorfizminin AMİ gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olmadığını göstermişlerdir (51). Settin ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada, AMİ tanısı alan 44 Mısırlı olgu için FVL mutasyonu sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (52). Bizim bulgularımız, FVL ve Protrombin 20210 G/A için Arajou, Dönmez ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumludur, ancak Doggen ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu değildir. Faktör varyasyonlarının tek olarak araştırıldığı çalışmalarda bizim bulgularımız, Protrombin 20210 G/A için Eikelboom ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumludur, ancak Burzotta ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu değildir. FVL için ise Gowda ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumludur, ancak Middendorf ve arkadaşları ile Settin ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu değildir.

SONUÇ

Çalışmamızda, AMİ geçiren küçük bir hasta popülasyonunun bile KKH açısından yüksek risk grubunda olması, KKH risk faktörlerini azaltmaya yönelik önleyici hekimlik çalışmalarının önemine işaret edebilir. AMİ sonrası çok erken dönemde hastanemize ulaştırılabilen hasta oranlarımızın düşük kalması, çalışmaya alınan popülasyonun AMİ semptomları konusundaki bilinç düzeyinin yetersiz olduğuna işaret edebilir. Sosyoekonomik kaynaklı bu durum, AMİ gelişimi için ikincil bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin AMİ sonrası erken dönemde yüksek olarak saptanması, KKH risk faktörleri varlığıyla ilişkilidir. CRP yüksekliği, KKH risk faktörlerinin bağımsız bir göstergesi olabilir. Ayrıca AMİ sonrası erken dönemde yüksek seyreden CRP değerleri, yeni gelişecek kardiyak olayların öncü bulgusu olabilir. Bir serbest oksijen radikal metaboliti olan MDA'in, AMİ sonrası erken dönemde yüksek olarak saptanması, reperfüzyon döneminde serbest oksijen radikallerinin hücresel düzeyde verdiği zararları göstermesi bakımından önemlidir. AMİ geçiren hastalarda, Protrombin 20210 G/A ve FVL genetik varyasyonlarının kontrol

grubuna göre anlamlı olmadığını tespit ettik. Temel kardiyovasküler risk faktörleri varlığında, koagülasyon defektli hastalarda AMİ gelişme riski artabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kısıtlayıcı Faktörler

AMİ sonrası hastaların çok geniş bir zaman diliminde gelmesi, çalışmamıza dâhil edilen hasta sayısını sınırlamıştır. Faktör analizlerinin ve ardışık MDA ölçümlerinin deneysel düzeyde yapılması birim maliyetini yükseltmiş, bu da çalışmaya aldığımız olgu sayısını sınırlamıştır. Hastanemizin laboratuvarında hsCRP düzeyi ölçümünün yapılamaması, öte yandan serum CRP düzeyini etkileyen faktörlerin daha çok olması nedeniyle çalışmamız duyarlılık açısından sınırlanmıştır. Diğer taraftan AMİ tanılarının anjiyografik sonuçlarla doğrulanmaması, CRP ölçümünün AMİ gelişimi açısından klinik önemini konusundaki yorumları sınırlandırmıştır.

TEŞEKKÜR

Prelimer özellikteki bu çalışmanın alındığı "Akut Miyokard İnfarktüsünde Tanı Koydurucu Enzimlerin Belirlenmesi ve Genetik Varyasyonların Analizi" adlı uzmanlık tezi çalışmasına bilimsel katkılarından dolayı öncelikle tez danışmanım Kardiyoloji AD. Öğretim üyesi Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK'e ve tez yöneticim Yard. Doç. Dr. Yüksel GÖKEL'e teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmada desteklerini esirgemeyen Biyokimya AD. Öğretim üyeleri Prof. Dr. Kıymet AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Akif ÇÜRÜK, Uzm. İsa ÜNLÜKURT ve Uz. Şule YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca hastanemizin Merkez Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994 Jul;90(1):583-612.
2. Dellborg M, Eriksson P, Riha M, Swedberg K. Declining hospital mortality in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1994 Jan;15(1):5-9.
3. Alan B, Ozerkan F. Kardiyojenik Şok. *Türkiye Klinikleri. J Surg Med Sci*. 2007; 3(46):87-94.
4. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW et al.. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):791-8.
5. Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 1990 Mar;119(3 Pt 2):712-7; discussion 717.
6. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the

- European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88-136.
7. Tracey RP, Bovill EG: The coagulation system. In Califf RM(ed): *Myocardial Infarction and Other Acute Ischemic Syndromes*. Current Medicine 1996, Philadelphia.
 8. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003 Jan 1; 289(1): 76-9.
 9. Onat A, Sansoy V, Hergenç G, Soydan I, Adalet K. TEKHARF Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı-Halkımıza İlişkin Temel veri Üretiminden Evrensel Tıbbi Katkıya.(Ed):Onat A. Yelken Basım, İstanbul. 2005;20-27.
 10. Rude RE, Poole WK, Muller JE, Turi Z, Rutherford J, Parker C et al.. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based of analysis of 3,697 patients. *Am J Cardiol*. 1983 Nov 1; 52(8):936-42.
 11. Newby LK, Gibler WB, Ohman EM, Christenson RH. Biochemical markers of in suspected acute myocardial infarction: the need for early assesment. *Clin Chem*. 1995 Sep;41(9):1266-72.
 12. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1992;29(1):31-57.
 13. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99(2):96-104.
 14. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297-329.
 15. Mulvihill NT, Boccalatte M, Foley JB. Inflammatory markers as predictors of clinical outcome in acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiol*. 2002 Dec;50(6):653-9.
 16. 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. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997 Feb 15;349(9050):462-6.
 17. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996 Sep;17(9):1345-9.
 18. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş I, Uysal O, Hergenç G.. C-reactive protein and coronary heart disease in western Turkey. *Am J Cardiol* 2001;88(6):601-7.
 19. Ridger PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N.. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003 Jan 28;107(3):391-7.
 20. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med*. 2008 Oct;264(4):295-314.
 21. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Quiles J, Kaski JC. Predictive value of coronary artery stenoses and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008 Aug 15. [Epub ahead of print]
 22. Niccoli G, Biasucci LM, Biscione C, Fusco B, Porto I, Leone AM et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and coronary artery disease extent in patients affected by unstable angina. *Atherosclerosis*. 2008 Feb;196(2):779-85.
 23. Granger DN. Role of Xantine oxidase and granulocytes in ischemia reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988 Dec 255(6 Pt 2);H1269-75.
 24. Boveris A: Determination of the production of superoxide radicals and hydrogen peroxide in mitochondria. *Methods Enzymol*. 1984;105:429-35.
 25. Frei B, Stocher R, Ames BN: Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl acad Sci USA* 1998 Dec;85(24):9748-52.
 26. Cannon RO 3rd.. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Feb;2(2):88-94.
 27. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998 Mar 24;97(11):1037-41.
 28. Redondo M, Watzke HH, Stucki B, Sulzer I, Biasutti FD, Binder BR et al.. Coagulation factors II, V, VII, and X, prothrombin gene 20210G-->A transition, and factor V Leiden in coronary artery disease: high factor V clotting activity is an independent risk factor for myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):1020-5.
 29. Baykan M, Celik S, Uçar F, Kaplan S, Ovali E, Erdöl C. Effects of factor V Leiden mutations on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2001 Dec;1(4):246.
 30. Dilley A, Austin H, Hooper WC, El-Jamil M, Whitsett C, Wenger NK et al.. Prevalence of the prothrombin 20210 G to A variant in blacks, infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction and control subjects. *J Lab Clin Med*. 1998 Dec; 132(6).452-5.
 31. Middendorf K, Göhring P, Huehns TY, Seidel D, Steinbeck G, Nikol S. Prevalence of resistance against activated protein C resulting from factor V Leiden is significantly increased in myocardial infarction: investigation of 507 patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004 May;147(5):897-904.
 32. Field JM. The reperfusion era. Strategies for establishing or maintaining coronary patency. *Cardiol Clin*. 2002 Feb;20(1):137-57.
 33. Gheorghide M, Ruzumna P, Borzak S, Havstad S, Ali A,

- Goldstein S. Decline in the rate of hospital mortality from acute myocardial infarction: impact of changing management strategies. *Am Heart J.* 1996 Feb;131(2):250-6.
34. Lindahl B. Biochemical markers of myocardial damage for early diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Minireview based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci* 1996;101(3):193-232.
35. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985 Nov 21;313(21):1315-22.
36. Herlitz J, Hartford M, Blohm M, Karlson BW, Ekström L, Risenfors M et al. Effect of a campaign on delay times and ambulance use in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1989 Jul 1;64(1):90-3.
37. Naylor CD, Chen E. Population-wide mortality trends among patients hospitalised for acute myocardial infarction: the Ontario experience, 1981 to 1991. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Nov 15;24(6):1431-8.
38. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982 Mar;47(3):239-43.
39. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990 Jan 15; 65(3):168-72.
40. Topal K, Sandıkcı S, Demirhindi H, Akpınar E, Saatci E. Relationship between elevated serum CRP level and diabetes mellitus in acute myocardial infarction. *Marmara Medical Journal* 2006;19(2):58-64.
41. Giardina B, Penco M, Lazzarino G, Romano S, Tavazzi B, Fedele F et al. Effectiveness of thrombolysis is associated with a time-dependent increase of malondialdehyde in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 Apr 1;71(10):788-93.
42. Dubois-Randé JL, Artigou JY, Darmon JY, Habbal R, Manuel C, Tayarani I et al. Oxidative stress in patients with unstable angina. *Eur Heart J.* 1994 Feb;15(2):179-83.
43. Kasap S, Gönenc A, Sener DE, Hisar I. Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic Peptide. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Jul;41(1):50-7.
44. Serdar Z, Serdar A, Altın A, Eryılmaz U, Albayrak S. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. *Acta Cardiol.* 2007 Aug;62(4):373-80.
45. Araújo F, Santos A, Araújo V, Henriques I, Monteiro F, Meireles E et al. Genetic risk factors in acute coronary disease. *Haemostasis.* 1999;29(4):212-8.
46. Eikelboom JW, Baker RI, Parsons R, Taylor RR, van Bockxmeer FM. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 1998 Dec;80(6): 878-80.
47. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999 Mar 2;99(8):999-1004.
48. Franko RF, Trip MD, ten Cate H, van den Ende A, Prins MH, Kastelein JJ et al. The 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol.* 1999 Jan;104(1):50-4.
49. Gowda MS, Zucker ML, Vacek JL, Carriger WL, Van Laeys DL, Rachel JM et al. Incidence of factor V Leiden in patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2000 Jan;9(1):43-5.
50. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, Crea F, Maseri A, Leone G et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart.* 2004 Jan;90(1):82-6.
51. Dönmez Y, Kanadasi M, Tanrıverdi K, Demir M, Demirtaş M, Caylı M et al. Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J.* 2004 May;45(3):505-12.
52. Settin A, Dowaidar M, El-Baz R, Abd-Al-Samad A, El-Sayed I, Nasr M. Frequency of factor V Leiden mutation in Egyptian cases with myocardial infarction. *Hematology.* 2008 Jun;13(3):170-4.