



Non Q, Non ST Elevasyonlu Myokard Enfarktüsü ve Stabil Olmayan Anjina Pektorisli (USAP) Hastalarda Miyokard Performans İndeksi (MPI) ile C-reaktive Protein (CRP) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigation of Relation Between Myocardial Performance Index (MPI), C Reactive Protein (CRP), Mean Platelet Volume (MPV) at Non Q Non ST Elevated Myocard Infarction and Unstable Angina Pectoris (USAP) Patients

Eray Atalay¹, Mehmet Burak Aktuğlu², Mustafa Velet²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Kars; ²İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Aim of this study is to investigate the relationship between myocardium performance index (MPI) which is considered as cardiovascular prognosis effecting factor and CRP, MPV.

Material and Method: 35 patients with non Q non ST elevation MI diagnosis who admitted to coronary intensive care unit has been participated at this study.

Results: Women patients' CRP, men's height and EF values of women were statistically relevant ($p=0.030$). Multiple linear regression models with MPI as result variable did not show stastically relevant relations.

Conclusion: In this study there is no correlation between MPI, CRP and MPV. Also there was no stastically relevant correlation between MPI, HT, DM, age and EF. Patients' follow up was made at acute period but chronic period follow up had not been continued, this condition could cause these correlations, also patient number could have an effect.

Key words: myocard performance index; C reactive protein; mean platelet volume

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler açıdan prognozu etkileyici bir risk faktörü olarak düşünülen (myokard performans indeksi) MPI'nin CRP ve MPV ile arasındaki ilişkisini araştırmak.

Materyal ve Metot: Çalışmaya koroner yoğun bakım ünitesine kabul edilen non Q non ST elevasyonlu MI tanısıyla yatırılan 35 hasta alındı.

Bulgular: Kadın hastaların CRP değerleri, erkek hastaların boyları ve bayan hastaların EF değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.030$). Ayrıca tüm bu sonuçların dışında sonuç değişkeninin MPI olarak ele alındığı, çalışmada ölçülmüş olan tüm değişkenlerin birlikte veya değişik kombinasyonlarda denendiği çoklu doğrusal regresyon modellerinin hiçbirinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Sonuç: MPI ile CRP ve MPV arasında korelasyon bulunmamıştır. Aynı zamanda MPI ile HT, diyabet, yaş, EF, boy arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bunun nedeni olarak hastaların akut dönemde takip edilmiş olup, kronik dönemde takip edilmemiş olması ya da hasta sayısı ön planda ana neden olarak düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: miyokard performans indeksi; C reaktif protein; ortalama trombosit hacmi

Giriş

Koroner kalp hastalıkları ülkemizde ve dünyada ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Resmi kayıtlar ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiği zaman görülmektedir ki ülkemizdeki tüm ölümlerin %45'i kalp damar hastalıklarından, %36'sı kalp hastalıklarından, %32'si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır¹. Akut miyokard infarktüsü hastalarının %25'i ölmektedir. Yaşayanlarda ölüm sıklığı ilk 30 günlük süre içinde %21'e kadar ulaşabilmektedir².

Akut MI her ikisi de ayrı ayrı sağkalım açısından önemli faktör olarak rapor edilmiş değişken derecelerde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu

ile karakterizedir. Sistolik ve diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır³. Ancak bu ölçümler görüntü kalitesi, kalp hızı, kardiyak ritm, yaş, ön yük, ard yük ve sol ventrikül geometrisi gibi teknik ve fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Sistolik ve diastolik miyokardiyal fonksiyonunu belirlemede ve prognoz tayininde daha değerli bilgiler sunmaktadır⁴.

Global miyokard performans indeksi (MPI) ilk defa Tei Chuwa ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Miyokardın hem sistolik hem diastolik fonksiyonunu yansıtır. Kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kolay hesaplanır ve normal sağlıklı kişilerde dar bir aralığa sahiptir. Bu indeks kalp hızı, yaş, ventrikül yapısı ve ard yükünden etkilenmeyen mitral ve aort akımlarında elde edilen Doppler traselerinden kolayca ölçülmektedir⁵. Pulsed Doppler (PWD) ekokardiyografi ile kalbin izovolumik gevşeme zamanı (İVGZ) ile izovolumik kasılma zamanlarının (İVKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır. Özellikle transtorasik akustik pencere bulunmayan hastalarda belirgin fayda sağlanmaktadır.

Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler yada diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiş olup, diğer açıdan son yıllarda CRP'nin kardiyovasküler açıdan proaterojenik ve prognostik özelliklere sahip olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır⁶⁻⁸. Bu çalışmada kardiyovasküler açıdan prognozu etkileyici bir risk faktörü olarak düşünülen (myokard performans indeksi) MPI'nin CRP ve MPV ile arasındaki ilişki araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya koroner yoğun bakım ünitesine ekim-kasım 2010 tarihleri arasında kabul edilen non Q non ST elevasyonlu MI tanısıyla yatırılan 35 hasta alındı. 1 hasta atriyal fibrilasyonu olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular

Hipertansiyon 21 hastada, diyabetes mellitus ise 14 hastada mevcuttu. Kadın hastaların CRP değerleri, erkek hastaların boyları ve bayan hastaların EF değerleri

istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca tüm bu sonuçların dışında sonuç değişkenin MPI olarak ele alındığı, çalışmada ölçülmüş olan tüm değişkenlerin birlikte veya değişik kombinasyonlarda denendiği çoklu doğrusal regresyon modellerinin hiçbirinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Tartışma

Global MPI miyokardın hem sistolik hem diastolik fonksiyonunu yansıtır. Kolay hesaplanır ve normal sağlıklı kişilerde dar bir aralığa sahiptir⁵. Pulsed Doppler (PWD) ekokardiyografi ile kalbin izovolumik gevşeme zamanı (İVGZ) ile kasılma zamanlarının (İVKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır. Özellikle iki boyutlu ekokardiyografide görüntü sağlamakta güçlük çekilen hastalarda kolayca kullanılabilmesi bir avantajdır. Bu indeksin girişimsel yöntemlerle ölçülen sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon değerleri ile paralel olduğu düşünülmektedir ve ventriküler geometri ile kalp hızı değişkenlerinden bağımsızdır⁹.

Akut Miyokard İnfarktüsünün (AMİ) prognozunun tayininde son derece önemli olan sistolik ve diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır¹⁰. Ancak bu ölçümler görüntü kalitesi, kalp hızı, kardiyak ritm ve kalp yükü gibi teknik ve fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Sistolik ve diastolik miyokardiyal fonksiyonun kombine olarak ölçümü, AMİ'li hastalarda global sol ventrikül fonksiyonunun ve sonucun daha iyi öngördürücüsüdür¹¹. Ascione ve ark. AMİ hastalarında MPI değerlerinin hastane içi komplikasyonu belirlemedeki değerini araştırmışlardır. MPI'nin $\geq 0,47$ olması %90 sensitivite ve %68 spesifite ile hastane içi komplikasyon gelişeceğini öngördüğünü saptamışlardır⁹. Sağ ventrikül MPI sağ ventrikül MI'nün akut fazında artar ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir. Ekokardiyografik sağ ventrikül MI bulguları olan hastalarda sağ ventrikül MPI belirgin derecede yüksektir. Ekokardiyografik sağ ventrikül MI bulguları olmayan hastalarda da kontrol gruplarına göre yüksektir³.

CRP enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın,

bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir.

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogeneğinde önem taşır. AMİ ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır.

Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve ark. çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir^{12,13}. Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, başlangıçtaki CRP değerlerinin yüksek olduğu grupta aspirin (ASA) kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığına gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir¹⁴⁻¹⁶. İkonomidis ve ark. kararlı angina pektoris olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlar ve ASA etkisiyle bu değerlerde düşme saptamışlardır¹⁶. Şiddetli kararsız angina pektoris olanlarda yüksek CRP'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir⁸. Toshihisa ve ark. çalışmaları sonucunda, AMİ'de yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir¹⁷. Retterstol ve ark ise çalışmalarında CRP'nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir¹⁸. CRP kronik kararlı koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir^{16,19-22}.

Haverkate F ve ark. iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinal hasta üzerinde yaptıkları cohort çalışmada CRP seviyesi 3,6 mg/dL'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir⁸. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte^{13,15-22,23} ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir¹³.

CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneşte rol almaktadır. İkinci görüş dayanağını AMİ nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokarda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden almaktadır²³⁻²⁹.

Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlılık CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir³⁰⁻³². CRP endotel hücrelerini aktive ederek intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1 salınımını artırır^{33,34}. CRP ayrıca IL-6 ve endotelin-1 sekresyonunu indüklerken, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'un insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu ve biyoyararlılığını azaltır. Dolayısıyla hem bazal hem de stimule edilmiş nitrik oksit (NO) salınımı azalır³⁵⁻³⁷. Ayrıca CRP'nin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)'i stimule ettiği ve makrofajlar tarafından LDL salınımını artırdığı gösterilmiştir³⁸. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da CRP'nin endotelial hücre apoptozisini hızlandırdığı ve anjiogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir^{39,40}. Bazı çalışmalarda CRP'nin endotel hücrelerinde nükleer faktör kappa Beta (NFkB)'yi upregüle ettiği, bu şekilde de endotel progenitor hücre sağkalımını ve differansiyasyonunu azalttığı gösterilmiştir^{41,42}. CRP'nin vasküler düz kas hücrelerinde anjiotensin tip-1 reseptör (AT-1-R)'lerini (hem in vivo hem de in vitro şartlarda) upregüle ettiği, vasküler düz kas proliferasyonu, migrasyonu, ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi ve restenozisi artırdığı gösterilmiştir⁴³. Tüm bu sebeplerden dolayı CRP endotel disfonksiyonunun önemli bir markeri gibi fonksiyon görmektedir.

Trombositlerin rolü ve özellikle dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı preaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda AMİ, kararsız angina pektoris, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde ortalama

trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir⁶⁷. Bizim çalışmamızda MPI ile CRP ve MPV arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Diyabetik hastalarda MPI'nin prognoz belirlemede yararlı bir parametre olduğu ile alakalı bir yayında, Tip II diyabeti olup, hipertansiyon, koroner veya kapak hastalığı öyküsü olmayan hastalar ve kontrol örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda MPI artmış bulunmuştur⁴⁴. Belirgin kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada MPI ve albuminüri derecesi arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar MPI'nin diyabetli hastalarda LV disfonksiyonu tanısı için hassas bir belirleyici olabileceğini öne sürmüşlerdir⁴⁵. Bu çalışmada MPI ve diyabet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hemodinamik indeksler ve MPI arasındaki ilişki MPI LV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Bir çalışmada akut anteroseptal MI'lı, mitral erken diyastolik akım hızının (E) geç diyastolik akım hızına (A) oranının 1 ve üzerinde olduğu hastalarda yalancı normal/restriktif akım

örneklerini, normal akım örneklerinden ayırt etmek için MPI'nin değeri incelenmiştir. Sonuçta pulmoner kapiller kama basınçları ile en iyi uyumu sol LV hacimleri, E deselerasyon zamanı, E ve A, MPI arasında MPI göstermiştir. Bu çalışmada yalancı normal/restriktif mitral akım örnekleri için MPI'nin 0,55 ve üzerindeki değeri kabul edildiğinde, MPI'nin bu doluş örnekleri için %84 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Kateterizasyon sırasında elde edilen basınç kayıtlarından elde edilen MPI ise darlık derecesi ne olursa olsun koroner arter hastalığının varlığı ile ilişkili bulunmuştur^{46,47}.

MPI ile CRP ve MPV arasında bizim çalışmamızda korelasyon bulunmamıştır. Aynı zamanda MPI ile HT, diyabet, yaş, EF, boy arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bunun nedeni olarak hastaların akut dönemde takip edilmiş olup kronik dönemde takip edilmemiş olması ya da hasta sayısı ile ilgili ön planda ana neden olarak düşünülmektedir. Daha yüksek hasta sayısı ve daha uzun süreli takiple anlamlı sonuçlar elde edilmesi sağlanabilir düşüncesindeyiz.

Tablo 1. Kantitatif değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma	z*	p
Yaş	34	38,00	62,26	62,26	12,40	0,509	0,958
MPI	34	0,23	0,75	0,45	0,15	0,444	0,989
CRP	34	0,01	7,30	1,46	1,93	1,430	0,033
Boy	34	145,00	187,00	165,18	10,19	0,989	0,282
MPV	34	6,10	10,20	8,55	1,00	0,573	0,898
EF	34	35,00	60,00	54,62	5,93	1,865	0,002

*Kolmogoro-Simirnov normal dağılıma uygunluk testi

Tablo 2. MPI ile diğer kantitatif değişkenlerin ikili ilişkileri

	Yaş	Boy	MPV	EF	CRP
MPI	r=-0,140 p=0,430	r=-0,002 p=0,993	r=0,100 p=0,574	r=0,134 p=0,451	r _s =0,149 p=0,400

r: Pearson; r_s: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 3. Cinsiyete göre kıyaslamalar

	Cinsiyet	n	ortalama	std. sapma	z'	p
Yaş	E	25	59,84	11,80	-1,935	0,055
	K	9	69,00	12,12		
MPI	E	25	0,45	0,14	-0,098	0,939
	K	9	0,46	0,17		
CRP	E	25	1,08	1,58	-2,168	0,030
	K	9	2,53	2,46		
Boy	E	25	169,92	6,63	-4,199	<0,001
	K	9	152,00	5,52		
MPV	E	25	8,48	1,07	-0,430	0,667
	K	9	8,73	0,82		
EF	E	25	53,48	6,40	-2,169	0,030
	K	9	57,78	2,64		

*Mann Whitney U testi

Tablo 4. DM'ye göre kıyaslamalar

	DM	n	Ortalama	Std. Sapma	z'	p
Yaş	0	20	62,55	13,57	-0,053	0,959
	1	14	61,86	11,00		
MPI	0	20	0,44	0,14	-0,018	0,986
	1	14	0,46	0,16		
CRP	0	20	1,40	2,28	-1,436	0,151
	1	14	1,55	1,33		
Boy	0	20	165,65	11,11	-0,141	0,888
	1	14	164,50	9,06		
MPV	0	20	8,33	1,08	-1,473	0,141
	1	14	8,86	0,81		
EF	0	20	54,45	7,35	-0,926	0,355
	1	14	54,86	3,21		

*Mann Whitney U Testi

Tablo 5. HT'ye göre kıyaslamalar

	HT	n	ortalama	Std. Sapma	z'	p
Yaş	0	13	53,69	9,88	-3,194	0,001
	1	21	67,57	10,86		
MPI	0	13	0,49	0,13	-1,294	0,205
	1	21	0,43	0,16		
CRP	0	13	.7685	1,06181	-2,004	0,045
	1	21	1,8943	2,22083		
Boy	0	13	168,62	8,968	-1,425	0,154
	1	21	163,05	10,514		
MPV	0	13	8,154	.8931	-1,847	0,065
	1	21	8,795	1,0112		
EF	0	13	55,3077	2,98286	-0,206	0,837
	1	21	54,1905	7,22924		

*Mann Whitney U Testi

Kaynaklar

- Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Tı Kardiyol Dern Arş* 2001;29(1):8-19.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20(4):457-64.
- Takasaki K, Otsuji Y, Yoshifuku S, Kuwahara E, Yuasa T, El Rahim A, et al. Noninvasive estimation of impaired hemodynamics for patients with acute myocardial infarction by Tei index. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(6):615-21.
- Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, Appleton CP, Egstrup K. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14 4:249-55.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
- Kılıçlı N, Konuralp C. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction. *Med Sci Monitor* 2005;11 8:387-92.
- Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C, et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiol* 2013;64(2):131-36.
- Haverkate E, Thompson SG, Pyke D, Gallimore JR, Group MBP. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *The Lancet* 1997;349 9050:462-66.
- Ascione L, De Michele M, Accadia M, Granata G, Sacra C, D'Andrea A. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1019-23.
- Schiller, Nelson B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991;84 3: I280-7.
- Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, Seward JB, Egstrup K. J Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:723-30.
- Rohde, Luis EP, Charles H. Hennekens, nPaul M. Ridker. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84 9:1018-22.
- Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003;107:363-69.
- Lin R, Liu J, Peng N, Yang G, Gan W, Wang W. Lovastatin reduces nuclear factor kappaB activation induced by C-reactive protein in human vascular endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 2005;9:1630-4.
- Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(1):33-41.
- Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999 Aug 24;100(8):793-8.

17. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(3):778–84.
18. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction--a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002;160(2):433–40.
19. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, Neumann FJ. 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(12):1412–5.
20. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105(15):1760–3.
21. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91(2):133–6.
22. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, Koehler E. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000;21(12):1000–8.
23. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluit C, Brusckhe AV. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999;20(8):567–74.
24. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44(1):6–11.
25. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165–8.
26. Hansson, Göran K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2005;352(16):1685–95.
27. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190(12):1733–40.
28. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol* 2005;100(2):179–90.
29. Buerke M, Prüfer D, Dahm M, Oelert H, Meyer J, Darius H. Blocking of classical complement pathway inhibits endothelial adhesion molecule expression and preserves ischemic myocardium from reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286(1):429–38.
30. Nyandak T, Gogna A, Bansal S, Deb M. High sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and its correlation with angiographic severity of coronary artery disease (CAD). *Indian Academy Clin Med* 2007;8(3):217–21.
31. Kim YJ, Shin YO, Bae JS, Lee JB, Ham JH, Son YJ, Kim JK, Kim C, Lee BK, Oh JK, Othman T, Min YK, Yang HM. Beneficial effects of cardiac rehabilitation and exercise after percutaneous coronary intervention on hsCRP and inflammatory cytokines in CAD patients. *Pflugers Arch* 2008;455(6):1081–8.
32. Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, Kushiro T, Kanmatsuse K. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol* 2003;42(5):201–6.
33. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96(12):4219–25.
34. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, Kyriakopoulos A. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993;171(3):223–9.
35. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Lüscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998;97(25):2494–8.
36. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(6):998–1005.
37. Takaya T, Hirata K, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Inoue N, Yada T, Goto M, Fukatsu A, Hayashi T, Alp NJ, Channon KM, Yokoyama M, Kawashima S. A specific role for eNOS-derived reactive oxygen species in atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(7):1632–7.
38. Harrington JR. The role of MCP-1 in atherosclerosis. *Stem Cells* 2000;18(1):65–6.
39. Nabata A, Kuroki M, Ueba H, Hashimoto S, Umemoto T, Wada H, Yasu T, Saito M, Momomura S, Kawakami M. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2008;196(1):129–35.
40. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913–9.
41. Cirillo P, Golino P, Calabrò P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, Cimmino G, Pacileo M, De Palma R, Forte L, Gargiulo A, Corigliano FG, Angri V, Spagnuolo R, Nitsch L, Chiariello M. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005;68(1):47–55.
42. Karatzis EN. The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2005;46(3):232–9.
43. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmikto P, Li RK, Mickle DA, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107(13):1783–90.
44. Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nouskas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiol* 2004;55:549–55.
45. Orem C, Küçükosmanoğlu M, Hacıhasanoğlu A, Yılmaz R, Kasap H, Erdoğan T, Kaplan S, Celik S. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(11):1185–90.
46. Bruch C, Schermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21(22):1888–95.
47. Zhang H, Otsuji Y, Matsukida K, Hamasaki S, Yoshifuku S, Kumanohoso T, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Noninvasive differentiation of normal from pseudonormal/restrictive mitral flow using TEI index combining systolic and diastolic function. *Circ J* 2002;66(9):831–6.