



ORIGINAL RESEARCH

AKUT MYOKARD ENFARKTÜSÜNDE YÜKSELMİŞ SERUM CRP DÜZEYİ VE DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİSİ

Kenan Topal¹, Sunay Sandıkcı¹, Hakan Demirhindi², Ersin Akpınar³, Esra Saatçi³

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, Adana, Türkiye ²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, Türkiye ³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Günümüzde aterosklerozun enflamatuvar bir hastalık olduğu ve serum CRP düzeyinin, aterosklerozun şiddeti ve genişliği ile korele şekilde yükseldiği kabul edilmektedir. Bu çalışmada, Ocak 2000 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne (KYBÜ) AMİ tanısıyla yatırılıp trombolitik tedavi uygulanan 55 hastada infarkt tipi ve genişliği ile serum CRP düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Gereç ve Yöntem: Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 12. saatte serum CRP, kardiyak troponin İ, CK-MB, LDH, AST, beyaz küre, sedimentasyon düzeyleri incelendi.

Bulgular: Serum CRP düzeyi ortalama 24.5 mg/L, beyaz küre sayısı ortalama 14.2 X10³/ml olup belirgin olarak yüksekti. Serum CRP düzeyi ile infarkt tipi ve genişliği arasında ilişki yoktu. Ayrıca CRP yüksekliği ile diabetes mellitus varlığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu görüldü (r: 0.479, p<0.01).

Sonuç: AMİ'nde serum CRP düzeyinin yükselmesi, akut koroner sendromlarda enflamasyonun rolünü göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, enflamasyon, CRP, akut miyokard enfarktüsü

RELATIONSHIP BETWEEN ELEVATED SERUM CRP LEVEL AND DIABETES MELLITUS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

ABSTRACT

Aim: Today, atherosclerosis is accepted as an inflammatory disease and serum CRP levels increase in correlation with the severity and extensiveness of atherosclerosis. The aim of this study is to investigate the relationship between infarct type and extensiveness and serum CRP levels in 55 patients hospitalized in Intensive Care Unit of Adana Numune Hospital for acute myocardial infarction (AMI) between January-July 2000.

Methods: Serum CRP, cardiac troponin I, CK-MB, LDH, AST, WBC, ESR levels were performed within 12 hours after the onset of chest pain.

Results: Serum CRP and WBC were significantly high with 24.5 mg/L and 14.2 X10³/ml, respectively. There was no relationship between serum CRP level and infarct type and extensiveness. There was positive correlation between CRP and diabetes mellitus (r: 0.479, p<0.01).

Conclusion: Elevated serum CRP levels in AMI shows the role of inflammation in acute coronary syndromes.

Keywords: Atherosclerosis, inflammation, CRP, acute myocardial infarction

İletişim Bilgileri:

Esra Saatçi

e-mail: esaatci@cu.edu.tr

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Marmara Medical Journal 2006;19(2);58-64



GİRİŞ

Son yıllarda aterosklerozun etiyopatogenezine yönelik çalışmalar aterosklerozun enflamatuvar bir hastalık olduğunu, her evresinde enflamasyonun rol aldığını, enflamasyonun aterom plağı gelişimini hızlandığını ve akut olayların oluşumunu çabuklaştırdığını göstermektedir¹⁻⁵. Koroner arter hastalıklarında 'akut faz reaktanları' olan C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA) ve fibrinojen düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Miyokard nekrozunun olmadığı kardiyovasküler hastalıklarda, serum CRP düzeyi aterosklerozun şiddeti ve genişliğiyle korelasyon göstermektedir⁶⁻⁹. Diğer yandan akut myokard infarktüsünde (AMİ), dolaşımdaki CRP düzeylerinin infarktın genişliği ile korele olduğu saptanmıştır^{10,11}. Tamamen sağlıklı görünen bireylerde ise hs-CRP yüksekliğinin kardiyovasküler olaylar açısından, gelecekteki artmış riski belirleyen ölçütlerden biri olduğu gösterilmiştir¹²⁻¹⁴. Hatta CRP'nin LDL kolesterolden daha kuvvetli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir¹⁵.

Daha önce yapılan çalışmalarda, AMİ'nde beyaz küre sayısının yüksekliğinin epikardiyal kan akımında azalma, myokardial perfüzyon bozukluğu, dirençli trombüsler ve kötü klinik sonuçlarla birlikte olduğu gösterilmiştir¹⁶.

Bu çalışmada, AMİ'li hastalarda infarkt tipi ile serum CRP düzeyi ve beyaz küre sayısı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne (KYBÜ), AMİ tanısıyla yatırılıp trombolitik tedavi uygulanan hastalarda göğüs ağrısının başlangıcından 12 saat sonra serum CRP ve CK-MB, kardiyak troponin I düzeyleri ile beyaz küre sayısını tayin ettik^{17,18}.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KYBÜ'ne 01.01.2000-01.07.2000 tarihleri arasında AMİ tanısıyla yatırılan 55 hasta ile yürütüldü. Hastaların hepsi şiddetli göğüs ağrısı ile Acil Servis'e başvurmuşlardı. Yapılan muayene ve tetkikler sonucunda AMİ tanısı kesinleşen ve ağrı başladıktan sonraki ilk 6 saat içinde hastaneye başvuran hastalar çalışma kapsamına alındı. Hastaların başvuru sırasındaki EKG bulgularına göre AMİ tiplendirilmesi aşağıdaki şekilde yapıldı:

. Akut Anterior Duvar Mİ: D_I-AV_L, V₃-V₄'de ST yükselmesi varsa

. Akut Anteroseptal Mİ: D_I-AV_L, V₁-V₃'de ST yükselmesi varsa

. Akut Yaygın Anterior Mİ: D_I-AV_L, V₁-V₆'da ST yükselmesi varsa

- Akut İnferior Mİ: D_{II}-D_{III}-AV_F'de ST yükselmesi, V₅-V₆'da ise ST çökmesi varsa

Tüm hastalara trombolitik tedavi (Streptokinaz 1.5 MÜ, 45 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde) uygulandı. Göğüs ağrısının başlangıcından 12 saat sonra, alınan kan örneğinde CK-MB, kardiyak troponin I, AST, ALT, LDH, beyaz küre, sedimentasyon ve CRP düzeylerine bakıldı. Kardiyak troponin I için alınan kan 3000 rpm'de 3 dakika döndürülerek plazması ayrıldı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na gönderildi. Ölçümler Microparticle Enzyme Immuno Assay yöntemiyle (MEIA), Abbott (Troponin I List no. 3C29) kiti kullanılarak yapıldı ve AMİ için diagnostik kesme değeri >2.0 ng/mL idi.

Diğer tüm hematolojik ve biyokimyasal parametreler Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarı'nda yapıldı. Serum CRP düzeyi, immünotürbidimetrik yöntemle tayin edildi ve ölçüm için Cobas Integra otoanalizörü kullanıldı.

Hastaların hepsi sigara içimi, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı yönünden aile öyküsü gibi kardiyak risk faktörleri ve kullandığı ilaçlar yönünden sorgulandı.

İstatistik analizler

Başlangıçta tüm değişkenlere normal dağılıma uygunluk testi yapılarak parametrik test kriterlerine uyum değerlendirildi. Buna göre verilerimiz iki gruba ayrıldı: Birinci grupta, hastaların yaşı, beyaz küre sayısı ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri yer alıyordu ve parametrik yöntemlerle analizleri yapıldı. Diğer grup ise sedimentasyon, aspartat amino transferaz (AST), laktik dehidrogenaz (LDH), CK-MB, CRP ve kardiyak troponin I'den oluşuyordu ve non-parametrik yöntemler uygulanarak analizleri yapıldı. Non-parametrik yöntem olarak K-independent samples = Kruskal Wallis varyans analizi ve parametrik yöntem olarak tek yönlü varyans analizi = One way ANOVA (Bonferrari karşılaştırmalı) kullanıldı. Yine veriler arasındaki korelasyonlar için non-parametrik verilerde Spearman sıra korelasyon ve parametrik verilerde Pearson korelasyon yöntemleri kullanıldı. Ortalama karşılaştırmalarında non-parametrik veriler için Mann-Whitney testi, parametrik veriler için Student's t testi kullanıldı.



BULGULAR

Demografik veriler

Çalışmaya alınan olgu sayısı toplam 55 olup bunların 44'ü erkek (%80) ve 11'i kadın (%20) idi. Olguların yaş ortalaması 55.5 ± 13.3 olup, en küçük yaş 29, en büyük yaş ise 80 idi. Kadınların yaş ortalaması 64 ± 13.2 iken erkeklerde yaş ortalaması 53.3 ± 13.2 idi.

Hastaların %34.5'i (19 kişi) hiç sigara içmemiş, %16.4'ü (9 kişi) geçmişte sigara içmiş ve %49.1'i ise halen sigara içiyordu. Hastaların %29.1'inde hipertansiyon, %16.4'ünde diabetes mellitus ve %14.5'inde dislipidemi öyküsü vardı. Yine hastaların %25.5'i kardiyovasküler hastalık açısından pozitif aile öyküsüne sahipti (Tablo 1).

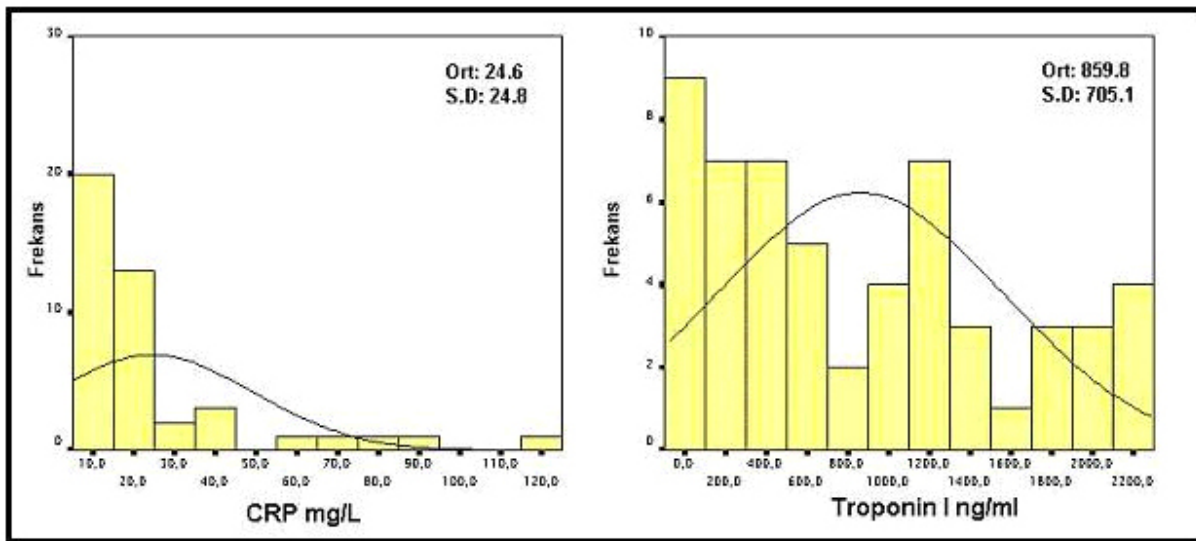
Hematolojik ve Biyokimyasal Analizler

Ortalama serum AST, LDH, CK-MB ve troponin İ, beyaz küre sayıları ve enflamatuar yanıtı gösteren CRP düzeyleri normalin üzerinde bulundu. Ortalama serum CRP değeri 24.5mg/L, ortalama beyaz küre sayısı $14.2 \times 10^9/L$ ve ortalama serum kardiyak troponin İ düzeyi 859.8ng/ml idi. Bu verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarını anlamak için Kolmogorov-Smirnov normalite testleri uygulandı. Normal dağılıma uyan veriler yaş, beyaz küre iken; uymayan veriler sedimentasyon, AST, LDH, CKMB, CRP ve troponin İ idi. Normal dağılıma uyan verilerin analizleri parametrik yöntemlerle yapılırken, uymayan verilerin analizleri non-parametrik yöntemlerle yapıldı. Hastaların CRP ve troponin İ normal dağılım grafikleri Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların koroner risk faktörleri açısından durumları

	Cinsiyet		Sigara içme durumu			HT		DM		Dislipidemi		Aile Öyküsü	
	Erkek	Kadın	Hiç içmemiş	Bırakmış	İçiyor	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var
n	44	11	19	9	27	39	16	46	9	47	8	41	14
%	80.0	20.0	34.5	16.4	49.1	70.9	29.1	83.6	16.4	85.5	14.5	74.5	25.5

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus.



Sekil 1:



Hematolojik ve Biyokimyasal Verilerin Diğer Faktörlere Göre Dağılımı

Hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin sigara içme durumuna göre dağılımı Tablo 2, ve diabetes mellitus olup olmadığına göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Serum CRP düzeyi ortalama 24.5mg/L olup akut myokard enfarktüsü için CRP'nin kesme değeri olan 20mg/L'nin altında kalan olguların sayısı 34 (%61.8) ve 20mg/L üstünde olan olguların sayısı 21 (%38.2) idi. CRP yüksekliği ile miyokard enfarktüsü tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Halen sigara içen hastalarla CRP yüksekliği arasında ters yönde, orta düzeyde güçlü bir korelasyon vardı. Diabetes mellitus varlığı ile CRP yüksekliği arasında anlamlı, orta düzeyde güçlü, pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$).

Hastalarda bulunan CRP değerlerinin korelasyon analizleri

Bu çalışmada yapılan parametrik ve non-parametrik korelasyon analizlerinde CRP değerleri ile diğer risk faktörleri ve AMİ tipi karşılaştırıldı. CRP yüksekliği ile miyokard enfarktüsü tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Halen sigara içen hastalarda CRP yüksekliği ile ters yönde bir ilişki bulundu ($r:-0.710$, $p<0.01$). Diğer taraftan CRP ile diabetes mellitus varlığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu görüldü ($r:0.479$ ve $p<0.01$). CRP ile LDH değerleri arasında pozitif bir ilişki bulundu ($r:0.330$ ve $p<0.05$).

CRP değerleri ile hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, aile öyküsü, sigara ve AMİ tipleri arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 4'de verilmiştir. CRP değerleri ile diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon katsayıları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin sigara içme durumuna göre dağılımı

Sigara içme durumu	Beyaz Küre	ESH	AST	LDH	CKMB	CRP	Troponin İ	
	X10 ⁹ /L	saat				mg/L	ng/mL	
Hiç içmemiş	Ort.	13.1	14.6	220.6	1382.1	202.9	34.0*	991.1
	SD	5.7	14.4	189.4	940.2	210.0	37.1	736.4
	n	19	19	19	19	19	13	19
Geçmişte içmiş	Ort.	14.4	13.0	135.7	877.2	111.7	15.4	521.4
	SD	3.2	12.2	91.8	459.0	84.4	6.6	694.8
	N	9	9	9	9	9	6	9
İçiyor	Ort.	14.9	7.7	286.8	1604.5	290.0	21.6*	880.2
	SD	3.4	10.8	171.0	763.0	201.6	17.6	675.2
	N	27	27	27	27	27	24	27

*Spearman korelasyonu anlamlı, $p<0.01$

**Tablo 3:** Hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin diabetes mellitus olup olmadığına göre dağılımı

Diabetes Mellitus	Beyaz Küre	ESH	AST	LDH	CKMB	CRP	Troponin	
	X10 ⁹ /L	1 saat	U/L	U/L	U/L	mg/L	İ ng/mL	
yok	Ort.	14.7	7.3	257.6	1440.3	254.2	19.4*	870.3
	SD	4.4	7.1	175.7	841.6	207.6	20.0	719.8
	n	46	46	46	46	46	37	46
var	Ort.	11.5	29.3	145.2	1246.6	111.0	55.9*	805.8
	SD	3.2	18.3	138.5	721.7	79.9	29.9	661.6
	N	9	9	9	9	9	6	9

Tablo 4: CRP değerleri ile diğer risk faktörleri arasındaki ilişki

CRP	Sigara	Hipertansiyon	Diabet	Dislipidemi	Aile öykü	AMİ tipi
1.000	-0.710*	-0.117	0.479**	0.099	0.099	0.105

*Bir yönlü ve iki yönlü Spearman korelasyon analizine göre p<0.01 düzeyinde anlamlıdır.

**Bir yönlü ve iki yönlü Spearman korelasyon analizine göre p<0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 5: CRP ile diğer hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

CRP	Sed 1	AST	LDH	CKMB	Trop. I
1.000	0.143	0.110	0.330*	0.126	0.246

*İki yönlü Spearman korelasyon p<0.05 düzeyinde anlamlıdır

TARTIŞMA

Son çalışmalar aterosklerozun enflamatuvar bir hastalık olduğunu ve akut koroner sendromlarda CRP düzeyinin yükseldiğini göstermektedir. Kararsız anjina pektorisli hastalarda, serum CRP düzeyinin 3mg/L'nin üstünde olmasının anlamlı olarak kötü prognozla birlikte olduğu görülmüştür¹⁻⁷. Akut myokard enfarktüsünde, CRP düzeyinin infarkt alanının genişliği ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) çalışmasında, CRP düzeyleri ile iki yıllık süre içinde ortaya çıkan AMİ ve ani kardiyak

ölüm arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür^{8,13,14,19-21}.

De Beer 1982 yılında AMİ geçiren 33 hastada CRP yüksekliğinin infarkt alanı ile korelasyon gösterdiğini ve devam eden yüksek CRP düzeylerinin yeni koroner olaylarla birlikte olduğunu bulmuştur¹⁰. Pietila 1987 yılında, ilk kez AMİ geçiren ve bir grubuna da streptokinaz tedavisi uygulanan 23 hastada, AMİ sonrası CRP yüksekliğinin infarkt alanı ile korelasyon gösterdiğini ve reperfüzyonun infarkta bağlı CRP yanıtını azalttığını göstermiştir²⁰. Pietila 1991 yılında ise, AMİ'li 30 hastada, MI sonrası CRP



yüksekliğinin, kalp yetmezliği ile korelasyon gösterdiği fakat infarkt alanı ile korelasyon göstermediğini bulmuştur²². Pietila 1996 yılında ise AMİ geçiren 188 hastada yaptığı araştırmada AMİ sonrasında ilk 6 ayda ölen hastaların enfarktüs sonrası CRP düzeylerinin yüksek olduğunu, CRP düzeyleri ile infarkt alanı arasında korelasyon olmadığını göstermiştir¹¹.

Çalışmamızda, ortalama serum CRP düzeyi 24.5mg/L olup normal değerlerin ve kesme değeri olan 20mg/L'nin üzerindedir. Ancak CRP yüksekliği ile miyokard enfarktüsü tipi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu sonuçlar, Pietila'nın çalışmalarındaki sonuçlar ile uyumludur. Serum CRP düzeyleri olguların 34'ünde (%61.8) 20mg/L'nin altında, 21'inde (%38.2) ise 20mg/L'nin üstündedir. Pietella'nın da bulunduğu gibi trombolitik tedavi ile sağlanan başarılı reperfüzyon sonucu CRP değerlerinin çok fazla yükselmediğini düşünüyoruz.

Diğer yandan çalışmamızdaki CRP değerleri, diabeti olanlarda anlamlı olarak ($p<0.01$) daha yüksekti ve CRP ile diabetes mellitus varlığı arasında anlamlı, orta düzeyde güçlü bir korelasyon vardı ($r:0.479$). Zira AMİ geçirenlerden diabetik olanlarda ortalama CRP değeri 55.9mg/dL iken diabetik olmayanlarda 19.4mg/dL idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p<0.01$). Onat ve arkadaşlarının TEKHARF kohortunun 10.yıl taramasında da diabetik bireylerde CRP değerleri ortalamasının glukoz toleransı normal olan kişilerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur²³.

Sigara içimi ile CRP düzeyi arasında ters yönde bir ilişki bulundu ($r:-0.710$, $p<0.01$). Halen sigara içen hastalarda serum CRP düzeyi, içmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşüktü. Hoekstra ve arkadaşları CRP ile erkeklerde sigara kullanma yılı arasında anlamlı bir ilişki bulmalarına rağmen gerek Onat ve ark. gerek Mendall ve ark. çalışmalarında sigara kullanımı ile CRP arasında bir ilişki bulunamamıştır²³⁻²⁵.

SONUÇ

Akut myokard enfarktüsünde serum CRP düzeyinin yükselmesi, akut koroner sendromlarda enflamasyonun rolünü göstermesi açısından önemlidir. Koroner kalp hastalıklarında enflamasyonun varlığını ve rolünü belirlemek, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli ölüm nedeni olan bu hastalığa karşı yeni ve etkin korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk belirlenmesinde kullanılması önerilen

enflamatuvar belirteçlerin, tedavinin izlenmesine yönelik olarak kullanılmasını ise gelecekte yapılacak yeni çalışmalar belirleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340(2):115-126.
2. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ Res 2001;89:763-771.
3. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. Heart 2002;87:201-204.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135-1143.
5. Gabay C, Kushner I. Mechanism of disease: acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340(6):448-453.
6. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990;65(3):168-172.
7. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Circulation 1997;96(12):4204-4210.
8. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A et al. C-Reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. Am Heart J 1999;137(2):346-351.
9. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor, more than an epiphenomenon? Circulation 1999;100:96-102.
10. de Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. Br Heart J 1982;47:239-243.
11. 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;17:1345-1349.
12. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336(14): 973-979.
13. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of



- total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2007-2011.
14. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-733.
 15. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-1565.
 16. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:2329-2334.
 17. Hillis GS, Keith AA. Cardiac troponins in chest pain can help in risk stratification. *BMJ* 1999;319:1451-1452.
 18. Falahatti A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, Apple FS. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137(2):332-337.
 19. Haverkate F, Thomson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-466.
 20. Pietila K, Harmoinen A, Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987;58:225-229.
 21. Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FWA et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:97-103.
 22. Pietila K, Harmoinen A, Teppo AM. Acute phase reaction, infarct size and in hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue plasminogen activator. *Ann Med* 1991;23(5):529-535.
 23. Onat A ve ark. Batı bölgelerimiz erişkinlerinde kanda C-reaktif protein ile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001;29:72-79.
 24. Hoekstra T, Schouten E, Kluft C. C-reactive protein: associations with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in elderly. *Atherosclerosis* 2000;151:29.
 25. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population-based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-1065.