

Kararlı Anjina Pektorisi Olan ve Efor Testi Pozitif Bulunan Ayaktan Hastalarda Serum C-Reaktif Protein Düzeyleri ile Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi

The Relationship Between Serum C-Reactive Protein Levels and Coronary Artery Disease in Patients with Stable Angina Pectoris and Positive Exercise Stress Test

Dr. E.İpek Türkoğlu, Dr. Cemil Gürgün, Dr. Mehdi Zoghi, Dr. Cüneyt Türkoğlu

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kararlı anjina pektoris tanımlayan ve efor testi pozitif bulunan ayaktan hastalardaki serum C-reaktif protein (CRP) düzeyiyle koroner arter hastalığının (KAH) sıklığı ve tedavi seçimi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Kararlı anjinası olan ve efor testi pozitif bulunan 134 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar CRP düzeylerine göre iki gruba ayrıldılar. Birinci grup (Grup 1), CRP düzeyi >0.50 mg/dl (yüksek CRP düzeyi) olan ve ortalama yaşları 57.8±10.3 yıl olan 41 hastadan oluşmaktaydı. İkinci grupta (Grup 2) ise CRP düzeyi <0.50 mg/dl (normal CRP düzeyi) olan ve ortalama yaşları 56.0±11.7 yıl olan 93 hasta bulunmaktaydı. Bu gruplar arasında CRP düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve tedavi seçimi arasındaki ilişkileri araştırıldı.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, hiperlipidemi ve hipertansiyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. C-reaktif protein düzeyi yüksek olan grupta (grup 1) 36 hastada anjiyografik olarak anlamlı KAH saptanırken, CRP düzeyleri normal olan grupta (grup 2) 58 hastada anjiyografik KAH saptandı (p=0.004). C-reaktif protein düzeyleri ile diyabet ve sigara içiciliği arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu. Bu risk faktörleri de katılarak çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldığında CRP düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkinin zayıfladığı, ancak hala istatistiksel anlamını koruduğu izlendi (p=0.03).

Sonuç: Bu çalışmada kararlı anjinası olan ve pozitif efor testi saptanan orta yaşlı olgularda, yüksek CRP düzeylerinin, koroner arter hastalığı için bağımsız bir belirleyici olduğunu gösterdik. C-reaktif protein düzeyleri ile girişimsel tedavi gereksinimi arasında bir ilişki saptayamadık. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 199-202*)

Anahtar kelimeler: C- reaktif protein, kararlı angina pektoris

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to investigate whether serum C- reactive protein (CRP) levels are related with the incidence of coronary artery disease (CAD) and selection of management approaches in stable angina pectoris (SAP).

Methods: Overall 134 patients (pts) with SAP and positive exercise stress test were investigated. All pts were divided into two groups according to the baseline levels of CRP. In group 1 (mean age 57.8±10.3 years) there were 41 pts with the level of CRP >0.50mg/dl (high levels of CRP) and group 2 consisted of 93 pts (mean age 56.0±11.7 years) with the CRP levels <0.50mg/dl (normal levels of CRP). We investigated the relationship between CRP levels with coronary artery disease and treatment strategies.

Results: There were no significant differences in age, sex, hypertension and hyperlipidemia between groups. In group 1 (n=41 pts) 36 pts, and in group 2 (n=93) 58 pts had CAD (p= 0.004). We found statistically significant relationship between high levels of CRP and smoking and diabetes mellitus. After adjustment of these risk factors by multivariate regression analyses the CRP association with CAD become attenuated but was still statistically significant (p=0.03).

Conclusion: In this study we found that high level CRP is an independent strong marker of CAD in middle-aged patients with stable angina and positive treadmill exercise test. There was no correlation between CRP levels and interventional procedures. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 199-202*)

Key words: C-reactive protein, stable angina pectoris

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde halen mortalite ve morbiditenin en önemli sebebinin oluşturmaya devam etmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi, mortaliteyi ve morbiditeyi anlamlı olarak azaltmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH) ile enflamatuvar olaylar arasındaki ilişki dikkatleri enflamatuvar belirleyiciler üzerine çevirmiş-

Yazışma adresi: Dr. İpek Türkoğlu Kurt, Atakalp Kalp Hastalıkları Hastanesi, 14/8 Sokak, No: 6 Kahramanlar-İzmir, Tel: 0532 628 34 72, E-Posta: dripek73@yahoo.com

Not: Bu çalışma 21- 24 Ekim 2001'de Prag'da '4th International Congress on Coronary Artery Disease- From Prevention to Intervention' da özet olarak sunulmuştur.

tir. Günümüzde en çok üzerinde durulan belirleyicilerden biri, C-reaktif proteindir (CRP). C-reaktif protein, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz enflamasyonun belirleyicisi olan klasik bir akut faz reaktanıdır. C-reaktif proteinin kardiyovasküler risk için geçerli bir belirleyici olduğu konusunda görüş birliği vardır (1, 2). Yüksek CRP düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin aterosklerozla bağlı enflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte CRP'nin aterosklerotik süreçte, bu sürecin sebebi mi olduğu veya ateroskleroz eşlik eden enflamatuvar reaksiyonu mu yansıttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Prospektif epidemiyolojik çalışmalar, CRP ile koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiye dair birçok kanıt sunmuştur. Nerdeyse açıklanan tüm prospektif çalışmalar, CRP'nin KAH insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (1, 3-10). Enflamasyonlu hassas plağın önemli rol oynadığı bilinen kararsız anjina pektoris ve miyokard infarktüsü gibi akut koroner sendromlarda, arteryel enflamasyonun günümüzdeki en iyi belirleyicisi olan CRP düzeyleri ile erken komplikasyonlar ve major kardiyak olaylar arasında prognostik olarak anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. (8, 9, 11). Biz bu çalışmada bilinen kalp hastalığı olmayan, enflamasyonun ön planda düşünülmediği ve akut koroner olay sınıfına girmeyen kararlı anjina pektoris olan hastalarda CRP'nin KAH için prediktif değerini araştırdık. Bu çalışmada kararlı anjina pektoris (KAP) tanımlayan ve efor testi pozitif bulunan hastalardaki CRP düzeyleri ile anjiyografik olarak belirlenen KAH arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntemler

Temmuz 2001-Mart 2002 tarihleri arasında Ege Üniversitesi kardiyoloji polikliniğine başvuran, KAP tanısı alan ve efor testi pozitif saptanan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların koroner anjiyografiden 1 gün önce kanları alındı. Hastaların serum CRP düzeyleri, aynı gün içinde bekletilmeden immunoturbodimetrik yöntemle otoanalizörde çalışıldı. Homojen bir grup oluşturmak için bu hastalardan bilinen enflamatuvar hastalığı olanlar, CRP düzeyi enflamatuvar bir hastalık olmamasına rağmen normal değer 5 katından fazla olanlar ve önceden bilinen KAH olanlar dışlandı. Hiperlipidemi, NCEP ATP III kriterlerine uygun olarak, hastanın risk faktörlerine göre olması gereken hedef total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid düzeylerinin üstündeki değerler olarak kabul edildi. Diyabetes mellitus (DM), açlık kan şekerinin 126 mg/dl üzerinde olması ve/veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. İstatistiksel analize 134 hasta alındı. Bu hastalar CRP düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba CRP düzeyleri yüksek olan (CRP > 0.50 mg/dl) hastalar, ikinci gruba ise CRP düzeyleri normal olan (CRP < 0.50 mg/dl) hastalar alındı. Her iki grup hastanın koroner anjiyografileri de çalışmadan bağımsız kardiyologlar tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 10.0 for Windows yazılımı kullanıldı. Bağımsız iki grubun varyans eşitliğinin araştırılmasında Levene testi (F testi), iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında bağımsız örneklem Student's t testi uygulandı. Gerektiğinde çok değişkenli lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlam için p < 0.05 kabul edildi.

Bulgular

İstatistiksel analize alınan 134 hastadan 41 hastanın CRP düzeyleri yüksek (CRP > 0.50 mg/dl) ve bu hastalar grup 1 olarak adlandırıldı. Geriye kalan 93 hastanın serum CRP düzeyleri nor-

maldi ve bu hastalar da grup 2 olarak adlandırıldı. Her iki grubun bazal demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması (57.8±10.3 yıl) ile grup 2'deki hastaların yaş ortalaması (56.0±11.7 yıl) arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.43). Gruplar arasında cinsiyet açısından da anlamlı fark saptanmadı (p=0.56). Grup 1'de 13 hastada, grup 2'de ise 34 hastada koroner arter hastalığı için pozitif aile öyküsü vardı (p=0.79). Grup 1'de 21 hastada hiperlipidemi saptanırken, grup 2'de 45 hastada hiperlipidemi mevcuttu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.76). Bağımsız örneklem t-testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında diyabetes mellitus (DM), sigara içiciliği ve koroner arter hastalığı açısından anlamlı fark olduğu gözlemlendi.

C-reaktif protein yüksekliğinin KAH ile olduğu gibi, sigara içiciliği ve DM ile de ilişkili olduğu saptandıktan sonra bu değişkenler için çok değişkenli lineer regresyon analizi kullanıldı. Bu analiz sonucunda CRP ve KAH ilişkisinin zayıflamakla beraber halen devam ettiği görüldü (CRP ile KAH ilişkisi için p değeri çok değişkenli lineer regresyon analizi sonunda p=0.035 bulundu).

Tablo 1. Grupların bazal demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Grup 1 (n=41)	Grup 2 (n=93)	P
Yaş (ort ±ss), yıl	57.8±10.3	56.0±11.7	AD
Cinsiyet, (K/E), n(%)	12 / 29 (29/71)	31 / 62 (33/67)	AD
Pozitif aile öyküsü, n(%)	13 (32)	34 (37)	AD
Hiperlipidemi, n(%)	21 (51)	45 (48)	AD
Hipertansiyon, n(%)	22 (54)	45 (48)	AD
DM (+), n(%)	10 (24)	11 (12)	0.03
Sigara içiciliği (+), n(%)	24 (59)	37 (40)	0.02
KAH (+), n(%)	36 (88)	58 (62)	0.004
Girişimsel tedavi (+), n(%)	20 (%49)	41 (%44)	AD

AD: anlamlı değil, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı
SS: standart sapma

Tablo 2. CRP düzeylerine göre ayrılan 2 grup arasında DM, sigara içiciliği ve KAH ilişkisi

	Levene (t) testi	P (2 kuyruklu)	%95 güvenlik aralığı
Diyabetes mellitus	<0.005	0.03	-6.29 ile -1.4
Sigara içiciliği	0.86	0.02	-0.40 ile -2.8
KAH	<0.005	0.004	-0.39 ile -0.10

CRP: C-reaktif protein, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı,

Tablo 3. ve Tablo 4. CRP ile KAH, DM, sigara içiciliği arasındaki ilişkinin regresyon analizi

ANOVA b	F	P
Model		
Regresyon	5.844	0.001 a

a= Prediktörler (sabit): sigara içiciliği, DM, KAH; b=bağımlı değişken :CRP

Regresyon	Standardize Katsayılar a	p
KAH	2.13	0.035
DM	2.35	0.020
Sigara içiciliği	2.16	0.035

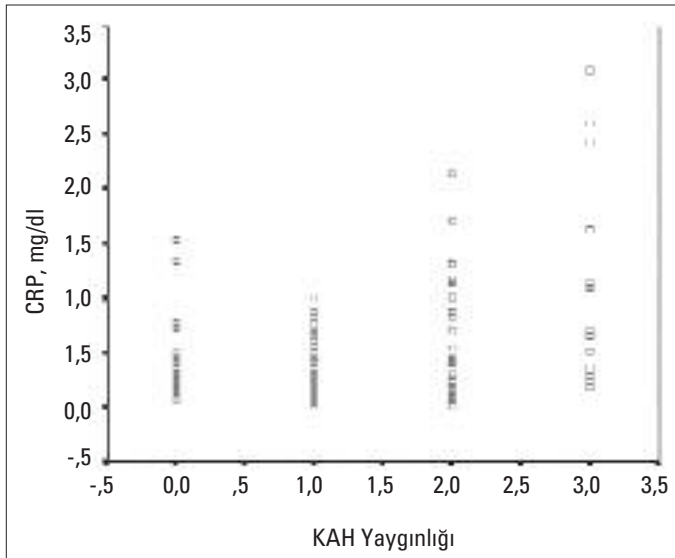
a= bağımlı değişken
CRP: C-reaktif protein, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı

C-reaktif protein düzeyi yüksek olan grupta 5 hastada normal koroner arterler, 15 hastada tek damar hastalığı, 9 hastada iki damar hastalığı ve 12 hastada üç damar hastalığı saptanırken CRP düzeyi normal olan grupta 33 hastada normal koroner arterler, 38 hastada tek damar hastalığı, 15 hastada iki damar hastalığı ve 7 hastada üç damar hastalığı saptandı. C-reaktif protein düzeyleri ile hasta koroner damar sayısı arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterilmiştir.

C-reaktif protein düzeyi yüksek olan grupta 20 hastaya girişimsel tedavi (anjyoplasti veya koroner arter baypas cerrahisi) uygulanırken, CRP'si normal olan grupta 41 hastaya girişimsel tedavi uygulandı. C-reaktif protein düzeyi ile hastaların tedavi seçimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Tartışma

Klasik bir akut faz reaktanı olan CRP, enflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyonun hassas bir belirleyicisidir. Akut miyokard infarktüsü sonrasında (12-15) ve kararsız anjina pectoris (16-18) esnasındaki yüksek CRP değerlerinin daha kötü sonuçları yansıttığı bilinmektedir. Bu durum akut koroner sendromlarda enflamasyonun önemli rolü ile açıklanmaktadır. Akut koroner sendromlarla CRP ilişkisinin saptanmasından sonra araştırmalar, normal sağlıklı insanlarda ve kararlı koroner sendromlarda CRP'nin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır (4,19-21). Ateroskleroz her ne kadar multifaktöriyel bir süreç ise de lezyonun başlamasında ve ilerlemesinde enflamasyonun önemli olduğu bilinmektedir (22). Günümüzde CRP düzeylerinin aterosklerotik damarlardaki enflamatuvar reaksiyonun yoğunluğunu yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle CRP, damarlardaki aterosklerotik sürecin ciddiyeti ve ilerleyişi hakkında önemli bir belirleyicidir (23, 24). Aterosklerotik insan damarlarında CRP ile birlikte aktive kompleman faktörlerin de bulunduğu bildirilmiştir (25, 26). Bu durum iskemik miyokardiyum ve aterosklerotik lezyonlarda bulunan CRP'nin lokal kompleman aktivasyonu yoluyla kardiyovasküler risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir (2). Haverkate ve ark. (17), bazal CRP düzeylerinin kararsız anjina pectoriste olduğu gibi kararlı anjina da artmış koroner olay için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 1. KAH ile CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren dağılım grafiği
CRP: C-reaktif protein, KAH: Koroner arter hastalığı

On bir prospektif çalışmanın yeni yayınlanan bir meta-analizinde, bilinen vasküler bir hastalığı olmayan popülasyonda CRP ile KAH arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu meta-analiz sonucunda genel popülasyonda CRP düzeyi ile ardışık KAH arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (1). Başka 5 prospektif çalışmada da vasküler hastalığı olmayan olgularda CRP ile kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız pozitif bir ilişki bulunmuştur (3, 6, 7, 27, 28). Bununla birlikte Batı İskoçya koroner önleme çalışma grubu (3), Hoorn çalışması (7), Glostrup çalışması (27), ve Speedwell prospektif çalışması (28) diğer risk faktörleri de değerlendirilmeye alındığında CRP ile KAH arasındaki ilişkinin zayıfladığını göstermiştir. Bu durum CRP'nin her popülasyon için bağımsız bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda bilinen koroner arter hastalığı olmayan, klinik olarak kararlı anjina pectoris tanımlayan ve efor testi pozitif bulunan orta yaşlı hastaların bazal CRP düzeyi ile bu hastalardaki anjiyografik KAH ilişkisini araştırdık. C-reaktif protein düzeyleri ile KAH arasında istatistiksel olarak çok anlamlı bir ilişki bulduk. Diğer çalışmalardaki bulguları destekleyecek şekilde biz de CRP düzeyleri ile sigara içiciliği ve DM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Çok değişkenli regresyon analiziyle bu risk faktörlerinin de ilavesi ile CRP ile KAH arasındaki ilişkinin zayıfladığını, ancak halen istatistiksel anlamını koruduğunu gösterdik. C-reaktif protein ile KAH ilişkisinin popülasyondan popülasyona farklılık gösterebileceği bilinmektedir (29). Bizim çalışmamız, efor testi pozitif olan orta yaşlı hastalarda yüksek CRP düzeylerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte CRP düzeyinin tedavi seçimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000; 321:199-204.
2. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
3. Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1148-55.
4. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144:537-47.
5. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
6. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-12.
7. Jager A, van Hisberg VW, Kostense PJ, et al. Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3071-8.
8. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular

- disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
10. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-65.
 11. Kervinen H, Palosuo T, Manninen V, et al. Joint effects of C-reactive protein and other risk factors on acute coronary events. *Am Heart J* 2001; 141: 580-5.
 12. de Beer FC, Hind CRK, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-43.
 13. Pietila K, Harmoinen A, Teppo A. Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. *Ann Med* 1991; 23: 529-35.
 14. Pietila K, Harmoinen A, Jokiniitty J, et al. 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: 1345-9.
 15. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-84.
 16. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in 'active' coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
 17. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
 18. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
 19. Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors : a population based cross-sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061-5.
 20. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
 21. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-7.
 22. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 802-9.
 23. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, et al. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73: 374-8.
 24. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8.
 25. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, et al. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int* 1995; 45: 635-41.
 26. Seifert PS, Kazatchkine MD. The complement system in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 73: 91-104.
 27. Gram J, Bladbjerg EM, Moller L, et al. Tissue type plasminogen activator and C-reactive protein in acute coronary heart disease: a nested case control study. *J Intern Med* 2000; 247: 205-12.
 28. Lowe GDO, Yarnell JWG, Rumley A, et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell Study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 603-10.
 29. Folsom A, Aleksic N, Catellier D, et al. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2002; 144: 233-8.



Assoc. Prof., Kul Aggarwal, Antalya 2004