

AKUT KORONER SENDROMDA MORBİDİTE İLE CRP DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Rahmi IRMAK, Ahmet AKIN, Seda TARAKJİ, Hasan KILIÇ, Özgür KEŞKEK, Muharrem KOÇAR, Didem AYDIN

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği

Tromboz ve inflamasyon koroner arter hastalığı patofizyolojisinde önemli rol oynar. Kliniğimize kabul edilen 80 hasta (57 erkek, 23 kadın) üzerinde yapılan çalışmada 49 ST elevasyonlu, 31 ST elevasyonsuz olgu incelemeye alındı. C reaktif protein (CRP), sedimentasyon, serum amiloid A ve fibrinojen değerlerine bakıldı. ST elevasyonlularda CRP ortalaması 80.6 ± 14.3 ü, non-ST elevasyonlularda 19.29 ± 12.63 ü saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Morbidite saptanmayan grupta CRP ortalaması 16.52 ± 15.58 ü, morbiditeli grupta ise 50.81 ± 32.31 ü olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$). Böylece CRP düzeyinin saptanmasının hastane içi erken morbidite için değerli bir gösterge olduğu belirlendi. Sedimentasyon düzeyleri ST elevasyonlu miyokard infarktüslerde (Mİ) 17.37 ± 17.52 mm/s, ST elevasyonsuz Mİ'lerde 27.32 ± 21.84 mm/s bulundu. İstatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Morbiditesiz grupta sedimentasyon 19.07 ± 18.62 mm/s morbiditeli grupta ise 28.16 ± 22.16 mm/s olarak saptandı. Sedimentasyon düzeyleri ile hastane içi erken morbidite arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p > 0.05$).

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz; kan sedimentasyonu; C reaktif protein/analiz; morbidite; miyokard infarktüsü.

THE RELATIONSHIP BETWEEN CRP LEVELS AND MORBIDITY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Thrombosis and inflammation have an important role in pathophysiology of coronary artery disease. In this study, we evaluated 80 patients (57 males, 23 females) of whom 49 had ST elevations and 37 did not have ST elevations. CRP, sedimentation, SAA and fibrinogen values were evaluated. Mean CRP value was 80.6 ± 14.3 u in patients with ST elevation and 19.29 ± 12.63 u in patients without ST elevation. This was not statistically significant ($p > 0.05$). The mean CRP value was 16.52 ± 15.58 u in patients without morbidity and 50.81 ± 32.31 u in patients with morbidity. This was statistically significant ($p < 0.0001$). We observed that CRP value was the important indicator for early morbidity in the hospital. The sedimentation rates were 17.37 ± 17.52 mm/h in MI patients with ST elevation and 27.32 ± 21.84 mm/h in MI patients without ST elevation. This was statistically significant ($p < 0.05$). The sedimentation rates were 19.37 ± 18.62 mm/h in patients without morbidity and 28.16 ± 22.16 mm/h in patients with morbidity, respectively. The relation between sedimentation rates and morbidity in the hospital was not statistically significant ($p > 0.05$).

Key Words: Atherosclerosis; blood sedimentation; C-reactive protein/analysis; morbidity; myocardial infarctions.

Ateroskleroz ve restenoz gelişiminde rol oynayan biyolojik mekanizmanın hasara yanıt olarak gelişen inflamasyon olduğu günümüzde kanıtlanmıştır.^[1,2] Kararsız angina olgularında akut faz reaktanlarından olan serum amiloid A (SAA), C-reaktif protein

(CRP) ve fibrinojen düzeylerinin arttığı ve bu artışın kötü prognoz göstergesi olduğu görüşü kabul görmektedir.^[3-7] Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) da üzerinde durulan diğer önemli bir prognostik göstergedir.

Başvuru tarihi: 28.9.2004 Kabul tarihi: 27.12.2005

İletişim: Dr. Ahmet Akın, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği, 34865 Kartal, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1631 e-posta: seydahmeta@hotmail.com

Tablo I. Yaş, CRP ve sedimantasyon düzeylerindeki değişimin morbidite gelişen ve gelişmeyen gruplar üzerine etkisi

	Aritmi (n=12)	KKY (n=1)	Post Mİ angina (n=6)	Morbidite (-) (n=61)	KW	p
Yaş	69.43±13.67	59.40±11.65	61.75±13.28	55.69±13.13	2.50	>0.05
CRP (mg/dl)	58.19±63.42	25.45±33.58	65.23±57.10	16.52±25.81	5.71	<0.001
Sedimantasyon (mm/saat)	20.14±21.05	39.60±30.04	26.25±15.02	19.07±18.62	1.82	>0.05

CRP: C reaktif protein; KKY: Konjestif kalp yetmezliği; KW: Kruskal Wallis.

HASTALAR VE YÖNTEM

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde (KYBÜ) Temmuz 2002-Haziran 2003 tarihleri arasında akut koroner sendrom tanısıyla tedavi altına alınan 80 hasta (57 erkek, 23 kadın) çalışmaya kabul edildi. Klinik, biyokimyasal ve elektrokardiyografi (EKG) özellikleri ile miyokard infarktüsü (Mİ) tanısı konan, akut faz reaktanlarının değişmesine neden olabilecek ek bir hastalığı olmayan, çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve onayı alınmış 80 yaşın altındaki hastalar çalışmaya alındı. KYBÜ'ne yatışın ilk saatinde alınan 2 cc sitratlı tüpteki kan örneklerinde otomatize Sedisystem ile sedimantasyon düzeyleri ve serumda Dade Behring BNII seroloji cihazında nefelometri yöntemiyle Cardiophase hsCRP REF OQIY21 (Dade Behring, Marburg, Almanya) kiti kullanılarak CRP düzeyleri ölçüldü.

İstatistiksel analizler Grandpad Prisma V3 paket programına göre yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis (KW) testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada klinik seyirle akut faz reaktanlarından olan CRP ve ESR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlandı.

BULGULAR

İzlenen hastaların EKG'leri değerlendirildiğinde 49'u ST elevasyonlu, 31'i ST elevasyonsuz Mİ ile uyumlu bulundu. Tüm hastaların yaşları, KYBÜ'ne alındıktan sonraki 1. saatlerinde bakılan CRP, ESR

düzeyleri, ST elevasyonlu Mİ ve ST elevasyonsuz Mİ'lerde hastane içi morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı. ST elevasyonlu hastalara kontrendikasyon olmadığı sürece trombolitik tedavi uygulandı. Morbidite kriteri olarak nonfatal aritmi, konjestif kalp yetmezliği, post Mİ angina, yeni gelişen üfürüm ve tromboembolik olaylar kabul edildi. Çalışmaya alınan hastaların bir haftalık takibinde 19 morbidite olayı saptandı (Tablo I).

Sadece 1 hastada mortalite oluştu ve çalışma kapsamı dışında tutuldu. Hastaların yaş ortalamaları ST elevasyonlu Mİ'lerde 56.73±12.5, ST elevasyonsuz Mİ'lerde 59.29±13.08 olarak bulundu. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Birinci saat CRP düzeyleri ST elevasyonlu Mİ'lerde 28.06±14.30 mg/dl, non-ST elevasyonlu Mİ'lerde ise 19.29±12.63 mg/dl olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo II).

C reaktif protein düzeyleri ortalamaları morbidite saptanmayan grupta 16.52±15.58 mg/dl, morbiditeli grupta ise 50.81±32.31 mg/dl bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (p<0.0001) (Tablo III).

Eritrosit sedimantasyon hızı düzeyleri ST elevasyonlu Mİ'lerde 17.37±17.52 mm/h, ST elevasyonsuz Mİ'lerde ise 27.32±21.84 mm/h bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo III).

Morbidite saptanmayan grupta ESR 19.07±18.62 mm/h, morbidite grubunda ise 28.16±22.16 mm/h bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo II).

Tablo II. Akut faz reaktanları ve yaşın ST elevasyonu ile ilgisi

	ST Elevasyonlu (n=49)	ST Elevasyonsuz (n=31)	t	p	OR/RR
Yaş	56.73±13.51	59.29±13.08	-0.84	>0.05	
CRP (mg/l)	28.06±14.30	19.29±12.63	1.04	>0.05	
Sedimantasyon (mm/h)	17.37±15.52	27.32±21.84	-2.25	<0.05	1.035

Tablo III. Morbidite gelişmeyen ve morbidite gelişen gruplarda yaş ve akut faz reaktanları seviyeleri

	Morbidite (-) (n=61)	Morbidite (+) (n=19)	t	p	OR/RR
Yaş	55.69±13.13	64.26±12.01	-2.53	<0.05	1.060
CRP (mg/l)	16.52±15.81	50.81±32.31	-3.86	<0.0001	
Sedimantasyon (mm/h)	19.07±18.62	28.16±22.26	-1.77	>0.05	

TARTIŞMA

Akut koroner sendromlara yol açan mekanizmanın plak bütünlüğünün bozulması ve üzerine binen trombüsle lümeninin tıkanması olduğu bilinmektedir.^[8,9] Günümüz bilgilerine göre ateroskleroz plağının volumünden çok yapısı ve hassasiyeti komplike hale gelmesini sağlamaktadır.^[10] Genelde kabul edilen yumuşak lipid içeriği fazla, inflamasyonu fazla ve fibröz çatısı zayıf plakların rüptüre eğilimi olduğudur. CRP iyi bir inflamasyon göstergesidir.^[11] Değerleri zaman içinde stabildir, erken yükselir, yarı ömrü kısadır. İnflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez, oldukça hassas ve ucuz bir test kullanarak değerleri ölçmek mümkündür.

Çalışmamızda CRP seviyesi yüksekliğinin morbidite gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ve özellikle aritmi ve post Mİ angina gelişiminin morbiditesiz gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.^[11-13] AMI sonrasında CRP seviyelerinin infarkt alanı ile korelasyon gösterdiğine dair bildirimler de vardır.^[14] Bizim çalışmamızda ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz hastalar arasında CRP düzeyleri ile ilişkili olarak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonunu azaltması yanı sıra anti enflamatuvar etkisinin de önemli olduğunu destekleyen çalışmalar da vardır.^[15] İnflamasyonun bu denli önemli olduğunun gösterilmesi ile aterosklerozda güçlü anti enflamatuvar tedavi uygulama fikri gündeme gelmiştir.^[4,7]

Örneğin; *Physicians Health Study*'de en yüksek CRP diliminde olan hasta grubunda aspirinle koroner olaylarda azalma en fazladır.^[15] Bu da bizim akut koroner olaylarda inflamasyonun ne kadar önemli olduğu tezimizi desteklemektedir. Gülmez ve ark.^[16] yaptıkları bir çalışmada perkütan girişim öncesi ve sonrası statin verilen hastalarda CRP düzeyinin işlem sonrası daha düşük seyrettiğini bildirmişlerdir. Statinlerin ko-

roner arter hastalığı tedavisindeki önemi düşünüldüğünde, CRP bu etkiyi gösteren ve morbiditeyi belirleyen bir laboratuvar bulgusu olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgularla akut koroner sendromlu ve takiplerinde morbidite gelişen hastalarda lökosit, ESR ve CRP düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş ve özellikle CRP yüksek olan olguların komplikasyonlar açısından daha sıkı tedavi ve izlemde tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Altun-Çakmur H, Altun A, Adalı MK, Hekimoğlu S, Cankardeş S, Çolakoğlu N ve ark. Yüksek lökosit sayısının akut miyokard infarktüsü klinik prognozu üzerine etkisi. *MN Kardiyoloji Dergisi* 1998;5:248-51.
2. Demircan S, Şahin M. İnflamasyon-infeksiyon ve ateroskleroz. *MN Kardiyoloji Dergisi* 2002;9(3):229-34.
3. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
4. Caymaz O. Akut koroner sendromda erken risk belirlemesi. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2001;4(3, Ek-1):2629-32.
5. 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. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation* 1997;96(12):4204-10.
6. 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;349(9050):462-6.
7. Gül A. Romatolojide laboratuvar araştırmaları. Akut faz cevabı. Ankara: Klinik Romatoloji Hekimler Yayın Birliği; 1996. p. 74-80.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326(4):242-50.
9. Tokgözoğlu L. Akut koroner sendromda enfeksiyon ve inflamasyonun rolü ve klinik önemi. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2001;4(3, Ek-1):6-11.
10. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption.

- Circulation 1995;92(3):657-71.
11. Acevedo M, Corbalan R, Braun S, Pereira J, Navarrete C, Gonzalez I. C-reactive protein and atrial fibrillation: "evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia". *Int J Cardiol* 2006;108(3):326-31.
 12. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. [Val-HeFT Investigators] C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112(10):1428-34.
 13. Taner H, Moschovitis G, Hullin R, et al. Prognosis and heart failure: role of C-reactive protein. *European Heart Journal* August 2002;4(Abst. Suppl):271.
 14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98(9):839-44.
 15. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286(17):2107-13.
 16. Gülmez Ö, Atar İ, Atar İA, Bozbaş H, Özin B, Yıldırım A ve ark. Perkütan koroner girişimler öncesi düşük doz statin kullanımının işlem sonrası CRP düzeyine etkisi. *MN Kardiyoloji Dergisi* 2005;12(1):15-20.