

C - Reaktif Protein'in Akut Miyokard İnfarktüs'ünde Konjestif Kalp Yetmezliği Gelişmesindeki Belirleyici Rolü

C - Reactive Protein in Predicting Congestive Heart Failure Occurrence in Acute Myocardial Infarction

Mert Özbakkaloğlu
Tolga Çakmak

Cenk Demirci
Yasemin Güçlü

Gülgün Aktepe
Özlem Latif

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Yüksek C- reaktif protein (CRP) düzeylerinin akut miyokard infarktüsünde (AMİ) infarkt alanının genişliği, komplikasyon ve mortalite oranlarında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda AMİ'nde CRP yüksekliğinin konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) ortaya çıkışı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda ST segment yükselmeli AMİ tanısı alan 78 olgu, Koroner Bakım Ünitesinde (KBÜ) alınan ilk kan örneklerinden ölçülen CRP değerlerinin KKY gelişmesi ile olan ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. KKY gelişmesinin takibinde, klinik olarak Killip sınıflaması ve ekokardiyografik olarak Simson yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Olguların %26.9'unda AMİ'ne ikincil kalp yetmezliği klinik olarak değişik derecelerde ortaya çıkmıştır. KKY gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında, CRP değerleri KKY gelişenlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Olgular ekokardiyografik olarak elde edilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlerine göre 3 alt gruba ayrılmışlardır. $EF \leq \% 39$ olan grubun ortalama CRP değerlerinin, $EF = \% 40 - 49$ ve $\geq \% 50$ olan gruplara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$). Çalışmamızda CRP düzeyleri ile EF arasında $p < 0.01$ düzeyinde negatif korelasyon, Killip grupları arasında ise $p < 0.05$ düzeyinde pozitif korelasyon tesbit edilmiştir.

Sonuç: AMİ'de KBÜ'de alınan ilk kan örneklerinden çalışılan CRP değerlerinin yüksekliğinin, AMİ'ünün en önemli komplikasyonlarından biri olan KKY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek riskli hastaların tespitinde CRP değerlerinden yararlanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: C – reaktif protein, akut miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği

SUMMARY

Aim: High C – reactive protein (CRP) levels have been associated with larger infarct area, higher complication and mortality rates in patients with acute myocardial infarction (AMI). In this study, our aim was to evaluate the relationship between CRP levels and the occurrence of congestive heart failure (CHF) during early phases of AMI.

Methods: Seventy eight patients diagnosed as ST segment elevated AMI, were evaluated to determine the predictive role of CRP in CHF occurrence. The first obtained blood sample on admission to Coronary Care

Unit (CCU) was used for CRP level determination. CHF was evaluated by Killip classification clinically and by Simson method echocardiographically.

Results: CHF was found clinically in 26.9 % of patients. The comparison of CRP levels in the patient groups with and without CHF, indicated that higher levels were determined in CHF group ($p < 0.01$). The patients were grouped in three subgroups according to their echocardiographically determined left ventricular ejection fraction (EF) values. CRP levels of the group with $EF \leq \% 39$ was higher than the other groups ($p < 0.01$). A negative correlation between CRP and EF was obtained ($p < 0.01$). Similarly a positive correlation was shown between CRP and Killip groups ($p < 0.05$).

Conclusions: In this study, it was shown that CRP values obtained at admission to CCU were strongly related with CHF occurrence in AMI. CRP levels can be used in determining the high risk patients in AMI.

Key Words: C – reaktive protein, acute myocardial infarction, heart failure

Başvuru tarihi: 24.09.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(2):75-79

Koroner kalp hastalıklarının en önemli nedeni olan atheroskleroz'un ortaya çıkışı ile ilerlemesinde, kararlı bir plağın kararsız bir plağa dönüşümü ve plak rüptüründe damar duvarındaki inflamasyonun önemli rol oynadığına ait kanıtlar giderek artmaktadır (1). Bunun yanı sıra akut miyokard infarktüsü (AMİ) sırasında oluşan iskemiye yanıt olarak, mikrovasküler inflamasyonun arttığı bildirilmiştir (2).

Karaciğer kökenli inflamatuvar bir marker olan C-reaktif protein (CRP), esas olarak dolaşımdaki sitokin fonksiyonlarını, özellikle de interlökin - 6 (IL - 6) düzeylerini yansıtmaktadır. CRP konsantrasyonlarının kararsız anginalı ve AMİ'lü hastalarda arttığı gösterilmiştir (3-7).

CRP düzeylerinin yüksekliğinin, AMİ gelişme riskini arttırmanın yanı sıra AMİ esnasında infarkt alanının genişliği ile ilişkili olduğu, komplikasyonların gelişmesinde rol oynadığı ve hastaların geç dönem prognozlarını kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (8-12). Konjestif kalp yetmezliği (KKY), AMİ'nün erken dönemlerinde komplikasyon olarak gelişebilen, miyokard hasarının genişliği ile doğru orantılı olan ve mortalite artışına yol açan bir klinik tablodur (13). CRP yüksekliğinin, AMİ'nde KKY gelişmesi ile olan ilişkisi de çalışmalarda gösterilmiştir (14-16).

Çalışmamızda, AMİ'nün erken dönemlerinde komplikasyon olarak gelişebilen, miyokard hasarının genişliği ile doğru orantılı olan ve mortalite artışına yol açan KKY'nin ortaya çıkışı ile hastaneye yatış sırasındaki CRP düzeylerinin ilişkisi araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Şubat 2000 ile Ekim 2002 arasında, SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde (KBÜ), ST yüksekliği olan AMİ tanısı ile izlenen 78 olgu dahil edildi. Daha önceden KKY tanısı olanlar ve yattığı süre içinde enfeksiyon (akut veya kronik) bulguları olanlar çalışmaya alınmadı. AMİ tanısı anamnez, fizik bakı, EKG ve kardiyak enzim değerleri ile konuldu. Olgular EKG verilerinden yararlanılarak infarktüsün lokalizasyonuna göre alt gruplara ayrıldı. CRP düzeylerinin tayini için KBÜ'ne yatış anında alınan ilk kan örneği kullanıldı. CRP için kanlar soğuk zincirde taşınarak bekletilmeden 5000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz edilinceye kadar uygun ısıda saklandı. Örnekler Mannheim Boehringer KeySys marka otoanalizator cihazında Roche Diagnostics Tina – quant CRP kiti kullanılarak çalışıldı. Uygulanan yöntemde CRP düzeyleri 0.00 ile 0.60 mg / dl arasında normal olarak standardizedir. Kandaki diğer ölçümlerde Olympus AU 5200 cihazı ve total kolesterol için Randox, trigliserid için Olympus kitleri kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin CRP dışında kardiyak enzim değerleri ve rutin biyokimyasal analizleri yapıldı. Çalışmamızda KKY'nin klinik değerlendirmesinde günlük rutin fizik bakı esnasında elde edilen bulgulara dayanılarak "Killip sınıflaması" kullanılmıştır (17). Hastanın yatış süresi içinde elde edilen en yüksek Killip sınıfı değeri, çalışma verilerinin analizinde değerlendirilmiştir.

Olguların 11'i kadın 67'si erkek olup yaş ortalaması 58.4 ± 9.3 (29 – 76) yıldır. Çalışmamızda anteroseptal AMİ 18 (% 23.1), yaygın ön yüz AMİ 17 (% 21.8), inferior Mİ 43 (% 55.1) olguda teşhis edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların genel özellikleri.

Hasta sayısı	78
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	67 / 11
Yaş (yıl) (ortalama \pm SD)	58.4 ± 9.3
İzlem süresi (gün) (ortalama \pm SD)	7.4 ± 2.3
AMİ lokalizasyonu [n, (%)]	
Anteroseptal	18 (23.1)
Yaygın ön yüz	17 (21.8)
İnferior	43 (55.1)

Çalışmamızda değerlendirilen olguların ağrının başlangıcından koroner bakım ünitesine yatışlarına kadar geçen ortalama süre 5.35 ± 7.43 saat olarak hesaplanmıştır. Olguların 63'ünde trombolitik tedavi uygulanmıştır (% 80.8).

Olgularımızdan KBÜ'de yattıkları süre içerisinde ve hastaneden taburcu olana dek kaybedilen olmamıştır. Olguların tümünde, hastaneye yatışlarının 3. günü ile 7. günü arasında değişen zamanlarda, Toshiba SA 200 marka ekokardiyografi cihazı kullanılarak iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Ekokardiyografik incelemede elde edilen görüntülerden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) "Simson yöntemi" kullanılarak hesaplanmıştır (18).

Çalışma sonucunda istatistiksel analizler SPSS for Windows Ver. 11.0 programı (SPSS Inc, Evanston) kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirilen parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel farklarının anlamlılığını değerlendirmek için "Student's T" testi, bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde ise "Pearson'un korelasyon analizi" testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 78 olgunun, serum CRP değerleri en düşük 0.21 mg/dl en yüksek 37.82 mg/dl, ortalama 7.66 ± 6.74 mg/dl olarak bulunmuştur. CRP düzeylerinin ölçümünde

kullanılan test yönteminin standart en yüksek değeri olan 0.6 mg/dl, göz önüne alındığında çalışma grubunun CRP ortalaması yüksek bulunmuştur.

Hasta grubu infarktüs lokalizasyonlarına göre alt gruplara ayrıldığında, gruplar arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. İnfarktüs yerleşimlerine göre alt grupların CRP ortalamaları.

Lokalizasyon	Hasta sayısı	CRP (mg / dl) \pm SD
Anteroseptal	18	9.74 ± 6.28
Yaygın ön yüz	17	7.26 ± 7.56
İnferior	43	7.01 ± 8.10

Olgular yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve serum lipid profili bozukluğu yönünden araştırıldığında, CRP düzeyleri ile bu parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Olgular klinik olarak sınıflandığında 57'si (% 73.1) Killip sınıf 1 (KKY yok) olarak değerlendirilmiştir. Olguların 21'inde (% 26.9) ise AMİ'ne ikincil KKY klinik olarak değişik derecelerde ortaya çıkmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Killip sınıflamasına göre olguların dağılımı.

Sınıf	Sayı	%
1	57	73.1
2	14	17.9
3	6	8.9
4	1	0.1

KKY klinik olarak ortaya çıkanlarda, ortalama CRP değerlerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$) (Tablo 4).

Tablo 4. Klinik olarak kalp yetmezliği olan ve olmayan hasta gruplarının CRP değerlerinin karşılaştırılması.

CRP (mg/dl)	Ortalama \pm SD	Aralık
KKY yok	$4.99 \pm 4.31^*$	0.21 - 17.71
KKY var	$10.67 \pm 9.31^*$	1.63 - 37.00

* P = 0.008

Tüm olguların ekokardiyografik olarak elde edilen EF değerlerinin ortalaması % 42.9 ± 9.9 bulunmuştur. Olgular EF değerlerine göre 3 gruba ayrılmışlardır, EF ≤ % 39 olan grubun CRP değerlerinin ortalamalarının, EF = % 40 – 49 ve ≥ % 50 olan gruplara göre p < 0.01 düzeyinde anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşın EF % 40 – 49 ile ≥ % 50 olan grupların CRP değerlerinin ortalamaları arasında fark saptanmamıştır (p > 0.05) (Tablo 5).

Tablo 5. Ekokardiyografik olarak elde edilen sol ventrikül EF değerlerine göre olguların gruplanması ve ortalama CRP değerlerinin karşılaştırılması.

Grup	EF (%)	Hasta Sayısı	%	CRP (mg/dl) (ort. ± SD)
1	≤ 39	17	21.8	14.29 ± 7.99
2	40 – 49	43	55.1	6.34 ± 7.24
3	≥50	18	23.1	5.09 ± 4.83

Grup 1 vs Grup 2 p = 0.007, Grup 1 vs Grup 3 p = 0.003, Grup 2 vs Grup 3 p = 0.45

Çalışmamız verilerinin analizinde, CRP düzeylerinin EF ve Killip grupları ile korelasyonu araştırılmıştır. CRP düzeyleri ile EF arasında p < 0.01 düzeyinde negatif korelasyon, Killip grubu arasında ise p < 0.05 düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. CRP düzeyleri ile % EF ve Killip grupları arasındaki korelasyon ve istatistiksel anlamlılıklar (r = Pearson korelasyon katsayısı).

	r	p değeri
% EF	- 0.435	0.002
Killip sınıfı	0.357	0.012

TARTIŞMA

İnflamasyonun bir markeri olarak CRP'nin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisinin olduğu ve AMİ'lü hastaların prognozunda da rol oynadığı güncel bilgilerimiz içine katılmıştır. AMİ'nün değişik dönemlerinde alınan CRP değerlerinin normal toplumdan yüksek olduğu gösterilmiştir, bu yüksekliğin erken dönem komplikasyonları ve erken - geç dönemlerdeki mortalite oranları ile ilişkisi ise değişik çalışmalara konu olmaya devam etmektedir.

AMİ'nün erken döneminde gelişen KKY'nin, CRP düzeylerinin yüksekliği ile olan ilişkisini araştırmak üzere planladığımız çalışmamızda, AMİ'lü 78 olgunun CRP değerlerinin ortalamasının, kullanılan test yönteminin standardının üst değerinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda incelenen olgularda KKY gelişmesine etkisi olabilecek infarktüs lokalizasyonu, yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve serum lipid profili bozukluğu parametreleri ile CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda incelenen AMİ'lü olguların % 27.9'unda AMİ'ne ikincil KKY klinik olarak değişik derecelerde ortaya çıkmıştır ve bu grubun CRP değerlerinin ortalamaları KKY gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Olgular iki boyutlu ekokardiyografik teknik ile sol ventrikül kasılma güçleri yönünden incelendiğinde, EF değerleri ≤ % 39 olan grubun, EF = % 40 – 49 ve ≥ % 50 olan gruplara göre p < 0.01 düzeyinde anlamlı yüksek CRP değerleri ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır. Berton ve ark. (14) çalışmalarında AMİ'lü hastalardan hastaneye başvuru anında elde edilen CRP değerlerinin yüksekliğinin KKY gelişmesi ile KKY ve diğer nedenlere bağlı bir yıl içinde gelişen mortalite sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

AMİ'de CRP'nin iskemik hasardan sonra gelişen mikrovasküler inflamatuvar yanıtı arttırmada doğrudan rol oynadığı değişik çalışmalarda bildirilmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen veriler yorumlandığında AMİ geçirmekte olan ve KKY gelişen olgularda saptanan yüksek CRP değerleri sadece bir inflamasyon belirtkesi olmayıp, miyokardial hasar ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna yol açan patolojik bir süreci yansıtmaktadır. Bunu konu ile ilişkili olarak, bazı çalışmalarda CRP'nin kompleman aktivasyonunu indüklediği ve kompleman aktivasyonunda patojenik rol oynadığı bildirilmekte, bu mekanizmanın ise sol ventrikül akut iskemik hasarında kardiyak yeniden şekillenmenin kötü olmasına yol açtığı iddia edilmektedir (19,20).

Çalışmamızda elde edilen veriler, AMİ tanısı ile koroner bakım ünitesine takibe alınan olgulardan

elde edilen ilk kan örneğindeki CRP değerlerinin miyokardial hasarın derecesini, dolayısı ile klinik olarak KKY ortaya çıkma olasılığını yansıtabileceğini göstermektedir. Ayrıca bunun AMİ'li hastaların takip ve tedavilerinin planlanmasında olduğu kadar kısa – uzun dönem prognozlarının tayininde önemli olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Maron DJ, Ridker P, Pearson T. Dyslipidemia, other risk factor and the prevention of coronary heart disease. In: Fuster V, Alexander W, O'Rourke R, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 1148 –9.
2. Kimura K, Kosuge M, Ishikawa T, Shimizu M, Endo T, Hongo Y, et al. Relationship between myocardial damage and C – reactive protein levels immediately after onset of acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001;65: 67-70.
3. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD. Production of C – reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6.
4. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C – reactive protein levels within six hours after the onset acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;140:324-8.
5. De Beer FC, Hind C, Fox KM. Measurement of serum C – reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-43.
6. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C – reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002;43:607-19.
7. Marciniak A, Gierblinski I, Stefanski R, Lapinski M, Gaciong Z, Barthlomieczyk I, et al. Predictive value of plasma interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8 and C – reactive protein in patients with myocardial infarction. *Pol Arch Med* 2003;109:15-22.
8. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M. C – reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1595-9.
9. Nikfardjam M, Mullner M, Screiber W, Gelson K. The association between C – reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000;247:341 –5.
10. Zibrack JS, Anderson J, Maycock CA, Horne B, Muhlestein J. Usefulness of high sensitivity C – reactive protein in predicting long – term risk of death or acute myocardial infarction in patients with stable and unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9.
11. De Sutter J, De Buyzere M, Van de Wiele C, Voet J, De Pauw M, Dierckx R, et al. Fibrinogen and C – reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;157:189-96.
12. Pietila KO, Harmoinen Ap, Jokinen J. Serum C – reactive protein concentration in of acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months follow - up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17:1345-9.
13. Emanuelsson H, Karlson BW, Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:761-8.
14. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C – reactive protein in acute myocardial infarction: Association with heart failure. *Am Heart J* 2003;145(6):1094-1101.
15. Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, et al. C – reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:282-5.
16. Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Asakura Y, Satoh T, et al. The role of C – reactive protein elevation as a possible marker of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003;88:257-65.
17. Killip T, Kimball JT. Treatment of acute myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
18. Erbel R. Comparison of single - plane and biplane volume determination by two - dimensional echocardiography: 1. Asymmetric model hearts. *Eur Heart J* 1982;3: 469-74.
19. Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers Y, Visser C, Meijer CJ, Niesser HW, et al. C – reactive protein activates complement in infarcted human myocardium. *Am J Pathol* 2003;163:269-75.
20. Aukrust P, Gullestad L, Lappegaard KT, Ueland T, Lien E. Complement activation in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:1494-1500.

Yazışma adresi:

Dr. Mert ÖZBAKKALOĞLU
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi,
1. İç Hastalıkları Kliniği Şef Yardımcısı
Yenişehir/İzmir
Tel: 0232 4696969 / 1507
e.mail: mertek@superonline.com