

Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP)

High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a new risk factor

Dr. Aylin Yıldırım

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Son yıllarda ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin net olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ile ilişkilidir. Bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde ve akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda gelişebilecek kardiyak olayları belirlemede hsCRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Orta derecede yüksek hsCRP değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir. hsCRP, birincil korunma konusunda lipid değerleri ile ilgili risk yaklaşımına ek yarar sağlamakta, böylelikle statin tedavisine aday hastaları saptamada yol gösterici olabilmektedir. Bu derlemede hsCRP ile ilişkili olarak, etkileyen faktörler, kardiyovasküler risk belirlemedeki yeri ve klinik kullanımı üzerine bilgiler ana hatları ile özetlenmektedir.

Anahtar sözcükler: Biyolojik belirteç/kan; kardiyovasküler hastalık/kan/etioloji; koroner hastalık/immünoloji; C-reaktif protein/metabolizma; birincil korunma; risk faktörü.

Kardiyovasküler hastalıklar başlığı altında toplanan koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı endüstrileşmiş ülkelerde önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalıkların tedavisinde yoğun çabalar ile mortalitede önemli azalmalar kaydedilmiş olmasına karşın, özellikle yüksek riskli bireylere yönelik birincil korunma konusunda daha etkin önlemler alınmalıdır. Framingham Risk Skorlamasına^[1] ve PROCAM

Recently, demonstration of a clear association between atherosclerosis and inflammation have led to the thought that several circulatory inflammatory markers can be of use in the management of cardiovascular risk stratification. Among these markers, the most interest has been concentrated on high sensitivity C-reactive protein (hsCRP). There is growing evidence that hsCRP may be of value in predicting adverse cardiac events both in patients with acute coronary syndromes and those without any known cardiovascular disease. Moderately elevated hsCRP levels are associated with an increased risk for cardiovascular events, independent of other risk factors. In primary prevention, hsCRP provides additional information on the risks associated with lipid levels, thus helping us determine candidates for statin therapy. This review aims to summarize the most recent literature data concerning factors affecting hsCRP levels, the role of hsCRP in risk stratification, and suggestions for its clinical use.

Key words: Biological markers/blood; cardiovascular diseases/blood/etiology; coronary disease/immunology; C-reactive protein/metabolism; primary prevention; risk factors.

Skorlamasına^[2] temel oluşturan yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-K), kan basıncı ve diyabet gibi bilinen risk faktörleri ile hesaplandığında, akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların %25-50'si düşük riskli gruba girmektedir.^[3] Belirtilen risk skorlamaları bu hastalarda yetersiz kalabildiğinden bazı ek risk parametrelerinin kullanılması gerekmektedir.

Geliş tarihi: 25.04.2005 *Kabul tarihi:* 09.06.2005

Yazışma adresi: Dr. Aylin Yıldırım, Simon Bolivar Cad., No: 18/34, 06550 Çankaya, Ankara.
Tel: 0312 - 212 68 68 / 1037 Faks: 0312 - 215 74 15 e-posta: ayliny@ato.org.tr

Son 10 yıl içinde, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun rolü konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. Aterosklerotik olayın başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır.^[4,5] Aterosklerotik plağın oluşturduğu darlık derecesinden ziyade plak patolojisinin akut iskemik olaylarda belirleyici rol oynadığı görülmüştür.^[6] Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ile ilişkilidir.

Bu derlemede hsCRP ile ilişkili olarak, etkileyen faktörler, kardiyovasküler risk belirlemedeki yeri ve klinik kullanımı üzerine bilgiler ana hatları ile özetlenecektir.

C-reaktif protein nedir?

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz proteinidir.^[7] Hepatositler tarafından CRP sentezi, transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıya IL-1β artırıcı etki yapar.^[8] C-reaktif proteinin nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından gerçekleştirilen ekstrahepatik sentezinden de bahsedilmektedir.^[9] Bu bölgelerde sentezin nasıl kontrol edildiği iyi bilinmese de, plazma CRP düzeyine bu sentez yerlerinin de etkisi olmaktadır.

C-reaktif protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus, infektif endokardit gibi birçok klinik tabloda hastalık aktivitesini belirlemede kullanılmaktadır. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür.^[10,11] Majör cerrahi veya travmada ise CRP bir belirteç olarak önemini yitirmektedir; çünkü, bu gibi klinik durumlarda CRP düzeyleri 2-3 hafta kadar yüksek seyretmektedir.

Fonksiyonel olarak CRP, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir. C-reaktif proteinin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde ise CRP, VCAM-1, ICAM-1 ve E-se-

lektin gibi hücre adhezyon moleküllerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlar.^[12] Bu uyarıcı etkiler endotelin reseptör antagonisti bosentan ve IL-6'ya karşı antikor kullanıldığında oluşmamaktadır ki, bu da bize endotelin-1 ve IL-6'nın CRP'nin hücre düzeyindeki etkilerini gerçekleştirmede rolü olduğunu düşündürmektedir. C-reaktif protein okside LDL-K'ye ve parsiyel olarak yıkıma uğramış LDL-K'ye bağlanarak kompleman aktivasyonunu gerçekleştirir ve LDL-K'nin makrofajlar tarafından alınımı kolaylaştırır.^[12,13]

Diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldığında, CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskini saptamadaki yeri daha belirgindir.^[5] Ayrıca, IL-6 ve benzeri sitokinlerde görülen sirkadiyan varyasyon^[14] veya fibrinojende görülen mevsimsel varyasyon^[15,16] CRP için geçerli değildir.

C-reaktif protein düzeyleri biyokimyasal yöntemlerle taze veya donmuş plazmada kolay ve ucuz olarak ölçülebilmektedir.^[17,18] Ancak, CRP ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin orta derecede olduğunu düşünürsek, seri olarak birkaç ölçüm alınması incelemenin güvenilirliğini artıracaktır.^[19] Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edilebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, subklinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlıklı yöntemler (high sensitivity CRP-hsCRP) uygulanmaya başlamıştır. Başlıcaları immünradyometrik, immünelometrik ve immünturbidimetrik yöntemler olan yüksek duyarlıklı bu yöntemlerin sonuçları karşılaştırılabilir düzeydedir.^[18] Günümüzde vasküler risk ve prognoz belirlemeye yönelik çalışmalarda hsCRP ölçümlerine başvurulmaktadır.

hsCRP düzeyini etkileyen kardiyovasküler risk faktörleri

İnflamatuvar olaylar dışında, yaşam tarzı ve bilinen diğer bazı kardiyovasküler risk faktörleri hsCRP değerlerinde hafif artışlara neden olabilmektedir (Tablo 1). hsCRP düzeyinde yaşla birlikte artış görülmesi, bu belirtecin yaşlı kişilerde öngördürücü değerini azalmaktadır.^[20] Yüksek kan basıncı değerleri ile ilişkili olduğundan, hsCRP düzeyleri hipertansiyon gelişiminin de bir belirleyicisidir.^[21] Sigara içimi de yüksek hsCRP değerlerine neden olabilmektedir.^[22] Fizik aktivite azlığı, yüksek proteinli diyet, kronik yorgunluk, alkol tüketimi ve depresif semptomlar hsCRP değerlerinde hafif artışa yol açabilmektedir.^[23]

Tablo 1. hsCRP düzeyini etkileyen faktörler

Artıran faktörler
Yaş
Yüksek kan basıncı
Artmış beden kütle indeksi - obezite
Sigara
Metabolik sendrom
Diabetes mellitus
Kronik yorgunluk /depresif semptomlar
Düşük HDL-K /yüksek trigliserid
Hormon replasman tedavisi
Kronik infeksiyon
Yüksek proteinli diyet
Kronik inflamatuvar hastalıklar
Azaltan faktörler
Orta derecede alkol tüketimi
Fiziksel aktivite
Kilo vermek
Sigaranın bırakılması
Kalp koruyucu diyet
İlaçlar
Statin
Fibrat
Niacin
Ezemitib
Tiazolidindion

Obezite ile yüksek hCRP düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır ki, bu bulgu adipositlerin IL-6 sentezlediği bilgisi ile uyumludur.^[24] NHANES çalışmasının (Third National Health and Nutrition Examination Survey) serum örneklerinde hsCRP düzeyleri incelendiğinde, hsCRP değerinin 2.2 mg/l üzerinde olma riski, normal vücut ağırlığına (beden kütle indeksi - BKİ <25 kg/m²) sahip bireylere göre, obez erkeklerde (≥30 kg/m²) 2.1 kat, obez kadınlarda ise 6.2 kat yüksek bulunmuştur.^[25]

NHANES çalışması verilerinin ek analizi, hsCRP değerlerinin diyabet ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.^[26] Ortalama hsCRP değeri diyabet tanısı olmayanlarda 2.8 mg/l, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda 3.2 mg/l, yeni tanılı diyabetiklerde 4.6 mg/l ve bilinen diyabeti olanlarda 4.2 mg/l bulunmuştur. Fröhlich ve ark.^[27] ise hsCRP değerlerinin sadece BKİ veya glukoz değerleri ile değil, trigliserid, total kolesterol ve ürik asit düzeyleri ile de korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Metabolik sendromun ölçütleri ile hsCRP değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 0-1, 2-3 ve ≥4 ölçüt varlığında hsCRP değerlerinin geometrik ortalaması sırasıyla 1.1 mg/l, 1.3 mg/l ve 2.2 mg/l bulunmuştur. Bu veriler ile uyumlu olarak, obezite dışında sağlık sorunu bulunmayan kadınlarda kalori alımı-

nın kısıtlanması ve kilo verilmesi ile hsCRP değerlerinde anlamlı azalma görülmüş, bu azalma verilen kilo miktarı ile ilişkili bulunmuştur.^[28] Benzer bir çalışmada, obez postmenopozal kadınlarda (BKİ 35.6 kg/m²) kilo verme ile hsCRP değerlerinde 14 ayda %32.3 azalma (3.06 mg/l'den 1.63 mg/l'ye) görülmüştür.^[29] Dolayısıyla, majör kardiyovasküler risk faktörlerinin önemli bir kısmı ile ilişkili olduğu saptanan hsCRP düzeyleri, risk faktörlerinin azalması veya ortadan kaldırılması ile düşüş gösterebilmektedir.

Sağlıklı görünen bireylerde hsCRP ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar

Geniş, randomize, prospektif birçok çalışmanın sonuçları, bazal hsCRP değerlerinin gelecekteki kardiyovasküler riski belirlemede yeri olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 2).^[30-41] Bu çalışmalar genç/yaşlı, kadın/erkek, çeşitli ırklardan çok sayıda hastayı içermektedir. Kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsünü belirlemenin yanı sıra, hsCRP'nin ani ölüm, inme ve periferik damar hastalığı gelişimini tahmin etmede de yeri vardır; dolayısıyla, CRP global vasküler riskin önemli bir belirleyicisidir.^[34,35,38]

Bu çalışmaların çoğunda, hsCRP değerleri üç, dört veya beş dilime ayrılarak incelenmiş ve yüksek ve düşük hsCRP değerlerine sahip dilimde yer alanların gelecekte kardiyovasküler olay gelişme riski karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bireylerde hsCRP değerleri ile kardiyovasküler olay geçirme riskini değerlendiren ve takip süresi sekiz yılı aşan prospektif bir çalışmada (Physician Health Study - PHS), ortanca bazal hsCRP değerleri, miyokard infarktüsü geçirenlerde 1.51 mg/l, iskemik inme geçirenlerde 1.38 mg/l, kardiyovasküler olay gelişmeyenlerde ise 1.13 mg/l bulunmuştur.^[32] Anılan çalışmada, hsCRP değerleri bakımından yüksek dördte bir dilimde yer alanlarda (hsCRP>2.1 mg/l) miyokard infarktüsü ve iskemik inme gelişme riski, düşük dördte birlik dilimde yer alanlara (hsCRP<0.56 mg/l) göre sırasıyla 2.9 kat ve 1.9 kat artış göstermiştir. Aynı araştırmacılar, periferik damar hastalığı gelişme riskini de değerlendirmişler ve beş yıllık takipte, periferik damar hastalığı gelişen grupta bazal hsCRP değerlerini gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (sırasıyla 1.26 mg/l vs 1.13 mg/l).^[34] Periferik damar hastalığı riski, hsCRP düzeyi yüksek dördte bir dilimde yer alanlarda, düşük dördte bir dilimde yer alanlara göre 2.2 kat fazla bulunmuştur. Bu bulgulara karşın, venöz tromboz riski ile hsCRP düzeyleri arasında ilişki saptanmamış ve yüksek hsCRP düzeylerinin

Tablo 2. Sağlıklı görünen bireylerde hsCRP ve gelecekteki kardiyovasküler olay riskini inceleyen başlıca çalışmalar

Çalışma	Son nokta	Görece risk (Güven aralığı %95)
Tracy ve ark. ^[33]	Miyokard infarktüsü	2.67 (1.04-6.81)
Ridker ve ark. ^[32]	Miyokard infarktüsü	2.9 (1.8-4.6)
Ridker ve ark. ^[32]	İnme	1.9 (1.1-3.3)
Ridker ve ark. ^[34]	Periferik damar hastalığı	2.2 (1.1-4.8)
Danesh ve ark. ^[30]	Koroner arter hastalığı	2.13 (1.38-3.28)
Roivainen ve ark. ^[31]	Koroner arter hastalığı	3.56 (1.93-6.57)
Rost ve ark. ^[35]	İnme	1.9 (1.1-3.3)
Lowe ve ark. ^[36]	İskemik kalp hastalığı	2.73 (1.60-4.67)
Ridker ve ark. ^[37]	Kardiyovasküler hastalık	3.6 (2.5-5.2)
Albert ve ark. ^[38]	Ani kardiyak ölüm	2.78 (1.35-5.72)
Pradhan ve ark. ^[39]	Miyokard infarktüsü, ölüm	2.3 (1.4-3.7)
Danesh ve ark. ^[40]	Miyokard infarktüsü, ölüm	1.45 (1.25-1.68)
Ballantyne ve ark. ^[41]	Miyokard infarktüsü, ölüm, revaskülarizasyon	2.53 (1.88-3.40)
		1.76 (1.02-3.03)

arteryel tıkaçıcı hastalıklar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Başka bir prospektif çalışmada (Women's Health Study -WHS), kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon, iskemik inme) gelişen kadınlarda bazal hsCRP değerlerinin gelişmeyenlere göre daha yüksek (sırasıyla 4.2 mg/l ve 2.8 mg/l) olduğu görülmüştür.^[42] Gelecekte miyokard infarktüsü veya inme gelişme riski, hsCRP düzeyi yüksek dörtte bir dilimde (>7.3 mg/l) yer alan kadınlarda, düşük dörtte bir dilimde (<1.5 mg/l) yer alanlara göre beş kat yüksek bulunmuştur. Çokdeğişkenli analiz sonuçları, kardiyovasküler olay riskini belirlemede sadece hsCRP düzeyi ve T-K/HDL-K oranının bağımsız belirleyiciler olduğunu, LDL-K düzeyi düşük olan grupta ise hsCRP'nin risk belirlemedeki yerini koruduğunu ortaya koymuştur.

MONICA çalışmasında (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), sağlıklı erkeklerde yedi yıllık takipte, yüksek bazal hsCRP değerleri ile miyokard infarktüsü gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır.^[43] Düşük beşte birlik dilimde yer alanlarda (<0.58 mg/l) olay gelişme riski %1 iken, yüksek beşte birlik dilimde (>4.54 mg/l) %2.75 bulunmuştur. Danesh ve ark.^[30] en az 15 yıl takip süreli bir çalışmada, miyokard infarktüsü riskini hsCRP değerleri yüksek üçte birlik dilimde yer alanlarda (>2.4 mg/l) düşük üçte birlik dilimde yer alanlara (<0.9 mg/l) göre 2.1 kat fazla bulmuşlardır. Helsinki Heart Study (HHS) verilerinin geriye dönük analizi de, yüksek hsCRP değerleri görülen kişilerde miyokard infarktüsü gelişme riskinin art-

tığını destekler niteliktedir.^[31] Risk, yüksek dörtte bir dilimde (>3.8 mg/l) yer alanlarda düşük dörtte iki dilimde olanlara göre 3.6 kat fazla bulunmuştur. Miyokard infarktüsü geçiren bireylerde hsCRP düzeyleri geçirmeyenlere göre daha yüksektir (sırasıyla 4.4 mg/l ve 2.0 mg/l).

Yukarıda özetlenen çalışmaların aksine, bazı çalışmaların bulguları (Caerphilly Prospective Heart Study-CPHS,^[44] Cardiovascular Health Study-CHS^[45] ve Rural Health Promotion Project-RHPP^[45]) hsCRP'nin kardiyovasküler olayları tahmin etmede rolü olmadığı yönündedir. CPHS'de, yaşları 45-59 arasında değişen sağlıklı erkekler, beş yıl boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olay riski açısından takip edilmiştir. Çalışma, bazal hsCRP değerlerinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi belirlemede yeri olabileceğini göstermiştir. hsCRP değerleri diğer kardiyovasküler risk faktörleri (BKİ, sigara, obezite, yaş, vb.) ile ilişkili bulunmasına karşın, bu risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında hsCRP düzeyinin kardiyovasküler olayları belirlemede yerinin kalmadığı saptanmıştır. Diğer iki çalışmada ise, görünüşte kardiyovasküler hastalığı olmayan 65 yaş üstü erkek ve kadınlar sırasıyla ortalama 2.4 ve 3 yıl izlenmişlerdir. Her iki çalışmada da, erkeklerde bazal hsCRP değerleri koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilişkili bulunmamasına karşın, kadınlarda yüksek hsCRP değerleri ile angina veya miyokard infarktüsü gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır.

Yakın dönemde yapılan çalışmalardan, geleneksel risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra, hsCRP'nin vasküler riski belirlemede yararlı olabile-

çeğine ilişkin önemli bilgiler sağlanmıştır. Bunlardan biri olan ve 18 binden fazla hasta içeren prospektif Reykjavik çalışmasında, kanıtlanmış diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra, hsCRP düzeyi yüksek üçte birlik dilimde yer alanlarda koroner arter hastalığı ile ilişkili son noktalara (miyokard infarktüsü, ölüm) ait risk, düşük üçte birlik dilimde yer alanlara göre 1.45 kat fazla tanımlanmıştır.^[40] ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk in Communities) 12 binden fazla sağlıklı kadın ve erkekte altı yıllık süre içinde koroner olay (infarktüs, revaskülarizasyon, ölüm) gelişim riski incelenmiştir.^[41] Koroner olay gelişen 608 hasta ile gelişmeyen 740 kişinin bazal hsCRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmuş (sırasıyla 4.05 mg/l ve 3.04 mg/l, $p < 0.001$); koroner olaylar, hsCRP değerlerine göre yüksek risk (> 3 mg/l) grubuna giren hastalarda düşük risk (< 1.0 mg/l) gruplarına giren hastalara göre 2.53 kat fazla gelişmiştir. Diğer risk faktörlerine (yaş, cinsiyet, ırk, sigara, kan basıncı, LDL-K, HDL-K ve diyabet) göre düzeltme yapıldıktan sonra bile bu risk 1.76 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, hsCRP'nin diğer risk faktörleri gibi bilgi sağlayan bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Aterosklerotik vasküler hastalığın yaygınlığını değerlendirmede hsCRP ile ilişkili sonuçlar çelişkilidir. Karotis arter Doppler ultrason bulguları^[46] veya elektron-beam bilgisayarlı tomografi ile saptanan koroner kalsiyum skoru^[47] ile hsCRP değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Buna karşın, pozitif korelasyon varlığını ileri süren yayınların da olması,^[48,49] aterosklerotik yük ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin daha geniş çalışmalarla incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde prognozu belirlemede hsCRP

Tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ve ölümü kısa/uzun vadede tahmin edebilmek amacıyla veya perkütan koroner girişimler sonrası tekrar revaskülarizasyon gereksinimini belirlemede inflamatuvar belirteçlerin yeri ile ilişkili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kardiyovasküler prognoz ile hsCRP arasındaki ilişki ilk kez akut koroner sendrom nedeniyle başvuran hastalarda gösterilmiştir.^[50,51] Kararsız anginası olup hsCRP düzeyi ≥ 3 mg/l olan hastalarda iskemik olay görülme sıklığı, hsCRP düzeyi < 3 mg/l olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.^[51] Bunu izleyen birçok çalışma, akut koroner sendromlu hastalarda hsCRP düzeylerinin gerek kısa gerekse uzun vadede prognostik önemi olduğunu desteklemiştir.^[52-54] Lin-

dahl ve ark.nın^[54] yaklaşık dört yıl takipli bir çalışmasında, hsCRP düzeyi 2-10 mg/l olan hastalarda kardiyovasküler nedenli ölüm sıklığı %7.8 iken hsCRP düzeyi > 10 mg/l olan hastalarda bu rakam %16.5 olarak bildirilmiştir. Troponin yüksekliğine neden olmayan akut iskemik olaylarda hsCRP'nin prognostik değeri vardır. Bu durum, hastaneye başvuru dönemindeki akut inflamatuvar yanıtın plak rüptürünün bir belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.^[54] hsCRP düzeyi yüksek olan kişilerin agresif tedaviden neden daha fazla yarar gördüğü de bu bulgu ile açıklanabilir.^[55,56]

Perkütan koroner girişim sonrasında restenozu değerlendiren bazı çalışmalar hsCRP'nin bu açıdan belirteç olabileceğini düşündürmektedir.^[57,58] Ancak, bu bulguyu desteklemeyen veriler de bulunmaktadır.^[59] İnme geçirenlerde^[60] veya periferik damar hastalığının varlığında^[61] hsCRP'nin prognozu ve tekrarlayan olayları belirlemede rolü olabileceği de gösterilmiştir. Bütün bu veriler hsCRP'nin aterosklerotik vasküler hastalığı olanlarda prognoz ve tekrarlayan vasküler olayları belirlemede yeri olduğunu desteklese de daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

hsCRP değerini etkileyebilecek stratejiler

Yüksek hsCRP'nin gelecekteki kardiyovasküler olay riskini belirlediği ve hsCRP değerlerini düşürmenin koruyucu olabileceği düşünüldüğünde, hsCRP değerlerini etkileyebilecek stratejiler önem kazanmaktadır. Öncelikle hsCRP değerlerini düşürebilecek yaşam tarzı değişiklikleri (kilo vermek, egzersiz, diyet, sigaranın bırakılması, vb.) uygulanmalıdır. Ancak, yaşam tarzı değişikliklerinin takibi ve etkilerinin değerlendirilmesi oldukça güçtür. Farmakolojik yaklaşımlardan ise hormon replasman tedavisi (HRT), aspirin ve lipid düşürücü ajanların, özellikle statinlerin, hsCRP değerlerini etkileyebileceği üzerinde durulmuştur.

Hormon replasman tedavisi ve hsCRP: Kesitsel çalışmalar olan WHS^[62] ve Healthy Women Study^[63] çalışmaları ve prospektif PEPI çalışmasında (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Study)^[64] sağlıklı kadınlarda HRT'nin hsCRP değerlerini yükselttiği gösterilmiştir. WHS'nin altgrup analizinde HRT kullanan kadınlarda ortanca hsCRP değeri, kullanmayanların iki katı bulunmuştur. Healthy Women Study'nin sonuçları da benzerdir; HRT gören kadınlarda hsCRP değerlerinin yaklaşık iki kat arttığı görülmüş, bu artış serum östrojen değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Prospektif

PEPI çalışmasında ise, HRT'nin hsCRP'yi artırıcı etkisi olduğu saptanmıştır. Ancak, bu çalışmalarda kardiyovasküler son noktalar değerlendirmeye alınmadığından, HRT'nin hsCRP'yi artırıcı etkisinin kinik sonuçları konusunda yorumda bulunmak mümkün olmamaktadır.

WHI çalışmasında (Women's Health Initiative) 75 binden fazla hastada postmenopozal HRT'nin kardiyak son noktalar ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi prospektif olarak değerlendirilmiştir.^[39] Çalışmada, diğer veriler ile uyumlu olarak, HRT'nin hsCRP düzeyini artırdığı görülmüştür. Kardiyovasküler son nokta gelişen 304 kadın hastada bazal ortanca hsCRP değeri, yaş ve diğer risk faktörleri açısından eşleştirilmiş ve kardiyovasküler son nokta gelişmeyen 304 kadından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşın, bazal hsCRP'nin benzer düzeyde olduğu HRT gören ve görmeyen kadınlarda ise kardiyovasküler son noktalar da benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları HRT'nin hsCRP'yi artırdığını desteklerken, HRT'nin kardiyovasküler olay sıklığını belirlemede bazal hsCRP değerinden daha önemsiz olduğunu ortaya koymuştur.

Aspirin ve hsCRP: Aspirinin hsCRP değerleri üzerine etkisini irdeleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Physician's Health Study, sağlıklı erkeklerde aspirinin gelecekte miyokard infarktüsü geliştirme riskini araştıran ilk çalışmalardan biridir.^[32] Çalışmada hastalar aspirin (günaşırı 325 mg), beta karoten, her ikisi veya hiçbiri şeklinde gruplara randomize edilmişler ve 14 yıl izlenmişlerdir. Aspirin ilk miyokard infarktüsü geçirme riskini anlamlı olarak azaltmıştır. Çalışma verilerinin ek analizleri, hsCRP düzeyi yüksek hastaların aspirinden daha fazla yarar gördüğünü ortaya koymuş; hsCRP değerleri yüksek dörtte birlik dilimde yer alan hastalarda risk azalması %56 iken, düşük dörtte birlik dilimde yer alan hastalarda %14 olarak hesaplanmıştır. Uzun dönemli bu verilere karşın, 7-31 gün aspirin tedavisi gören sağlıklı bireylerde yapılan bazı çalışmalarda 81-325 mg/gün dozunda aspirin hsCRP değerlerinde herhangi bir değişiklik yaratmamıştır.^[65,66] Kararlı angina pektorisli hastalarda yapılan bir çalışmada ise, üç hafta süreyle verilen 300 mg/gün aspirin hsCRP değerlerini 1.4 mg/l'den 1.0 mg/l'ye düşürmüştür.^[67] Kararsız anginalı hastaları içeren diğer bir çalışmada ise, en yüksek hsCRP değeri daha önce aspirin kullanan grupta kullanmayanlara göre, istatistiksel anlam oluşturmasa da, daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 8.16 mg/l ve 11.3 mg/l).^[68]

Bu bulgular arasındaki çelişkiler düşük doz aspirin tedavisinin hsCRP değerleri üzerine etkisinin net olmadığını göstermektedir. Aspirinin koroner arter hastalığının birincil ve ikincil korunmasındaki yeri açık olmasına karşın, bu etkide hsCRP'yi düşürmenin rolü olup olmadığı bilinmemektedir.

Lipid düşürücü ajanlar ve hsCRP: Etkisi incelenen farmakolojik yaklaşımlar içinde sadece statinlerin çalışmalarda kararlı bir şekilde hsCRP'yi düşürdüğü görülmektedir. Bu konuda gerek birincil gerekse ikincil korunma alanında kanıtlar elde edilmiştir. Statinlerin hsCRP'yi azaltıcı etkisi farklı çalışmalarda atorvastatin, pravastatin, lovastatin ve serivastatin gibi farklı ajanlar ile gösterilmiştir;^[69-72] dolayısıyla, bunun bir grup etkisi olduğu düşünülmelidir.

PRINCE çalışmasında (Pravastatin Inflammation CRP Evaluation) pravastatin ortanca hsCRP düzeyini plaseboya kıyasla %14 oranında azaltırken hsCRP'deki değişim ile LDL-K'deki değişim arasında ilişki saptanmamış ve statinlerin hsCRP'nin karaciğerden sentezini etkileyebileceği üzerinde durulmuştur.^[73] Buna karşın, atorvastatin, simvastatin ve pravastatin tedavisi ile LDL-K'deki azalmanın hsCRP konsantrasyonundaki değişiklik ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da vardır.^[74] Kinlay ve ark.^[75] kararlı angina pektorisli 110 hastada LDL-K düzeylerini 10-80 mg atorvastatin tedavisiyle 80 mg'nin altına indirmek ile 5-10 mg lovastatin ile 130 mg/dl'nin altına indirmenin hsCRP'ye etkisini karşılaştırmışlardır. Yoğun statin tedavisi görenlerde hsCRP'de anlamlı azalma gözlenirken (sırasıyla 2.6 mg/l ve 1.7 mg/l), düşük doz statin ile bu değişim izlenmemiştir (sırasıyla 2.6 mg/l ve 2.4 mg/l). Ayrıca, hsCRP'deki azalmanın %50'si ilk ay içinde gerçekleşmiştir. Statinlerin hsCRP düzeyini göreceli olarak kısa bir tedavi süresi içinde azalttığı görülmüştür.

Bilinen koroner arter hastalığı olmayan, tip 2 diyabetli 186 hastayı içeren diğer bir çalışmada, atorvastatinin 80 mg/gün ve 10 mg/gün şeklindeki dozlarının lipid profili ve hsCRP'ye etkileri araştırılmıştır.^[76] Yüksek doz atorvastatin alan grupta LDL-K 67 mg/dl'ye kadar inerken (%54 azalma), düşük doz alan grupta 84 mg/dl'ye (%41 azalma) inmiştir. Buna eşlik eden hsCRP düzeylerindeki azalma ise sırasıyla %47 ve %15 bulunmuştur. Gruplar arasında LDL-K düzeyinde görülen azalma farkının hsCRP'deki üç kata varan azalmayı açıklaması mümkün değildir. Burada, lipid etkilerinin yanı sıra lipid dışı etkilerin de rolü olduğu düşünülmelidir.^[76]

Atorvastatin ile hiperkolesterolemik hastalar üzerinde yapılan ve sadece dört hafta izlem süreli bir çalışmada hsCRP değerleri, yüksek dörtte birlik dilimde (>5.16 mg/l) olan hastalarda %40 oranında azalırken, düşük dörtte birlik dilimde (<1.34 mg/l) olan hastalarda anlamlı bir değişiklik kaydedilmemiştir.^[72] Kısa dönem yüksek doz atorvastatin ve rosuvastatin tedavilerinin hsCRP üzerine etkilerini araştıran bir başka çalışmada, her iki statin ile de ortanca hsCRP düzeylerinde %33-34'lük düşüşler bildirilmiştir.^[77]

Ridker ve ark.^[69,78] iki ayrı geniş randomize çalışmada, statin tedavisinden en fazla yarar gören grubun CRP düzeyi yüksek bulunan vasküler inflamasyonlu hastalar olduğunu saptamışlardır. Bir ikincil korunma çalışması olan CARE'de (Cholesterol And Recurrent Events) yüksek hsCRP ve serum amiloid A düzeyi saptanan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda artış görülmüştür.^[78] Bu çalışmada, benzer lipid profillerine sahip hastalarda pravastatin, inflamasyonu olan grupta inflamasyonu olmayanlara göre koroner olayların tekrarlamasını daha belirgin olarak önlemiştir. AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) birincil korunma çalışmasında, ortalama düzeyde total kolesterol ve ortalamanın altında HDL-K düzeyleri olan hastalar ortanca LDL-K ve ortanca hsCRP değerlerine göre altgruplara ayrılmışlardır.^[69] Beklendiği üzere, kardiyovasküler olay riskinin fazla olduğu yüksek LDL-K grubundaki hastalar lovastatin tedavisinden hsCRP düzeyinden bağımsız olarak yarar görmüşler; buna karşın, kardiyovasküler olay riskinin daha az olduğu, düşük LDL-K/düşük hsCRP grubunda lovastatin'den sağlanan yarar düşük düzeyde olmuştur. Çalışmanın ilgi çekici sonucu, düşük LDL-K/yüksek hsCRP grubundaki hastaların da kardiyovasküler açıdan yüksek riske sahip olması ve statin tedavisinden anlamlı derecede fazla yarar görmesidir.^[69] Plasebo alan düşük LDL-K/yüksek hsCRP grubundaki hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riski, belirgin hiperlipidemisi olan hastalarla benzer düzeyde bulunmuştur. Bu bilgiler, LDL-K düzeyleri düşük olan ve normalde statin tedavisi önerilmesi gerekmeyen hastalarda, kardiyovasküler olay riskinin hsCRP değerlerine göre belirlenerek statin tedavisi gerekebileceğini göstermektedir. Yani, LDL-K düzeyi düşük olan kişilerin birincil korunmasında hsCRP değerleri yol gösterici olabilir.

Yakın dönemde yayınlanmış çalışmalarda, statin tedavileri ile hsCRP değerlerinde gözlenen azalmanın klinik olaylardaki azalmaya eşlik ettiği gösteril-

miştir. MIRACL çalışmasında (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) kararsız angina pectoris veya Q dalgasız miyokard infarktüsü tanıları ile yatırılan hastalar 24-96 saat içinde 80 mg atorvastatin veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir.^[79] Birincil son noktalar (ölüm, miyokard infarktüsü, tekrarlayan angina, vb.) statin verilen grupta %17.4, plasebo grubunda %14.8 oranında görülmüştür. Plasebo grubunda 11.0 mg/l, atorvastatin grubunda 11.5 mg/l olan bazal hsCRP düzeyi 16 haftalık takipte sırasıyla %74 ve %83 azalmış, iki grup arasındaki değişim farkı sınırdan anlamlı bulunmuştur (p=0.048). PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22), son 10 gün içinde akut koroner sendrom nedeniyle yatırılan hastalar pravastatin 40 mg veya atorvastatin 80 mg gruplarına randomize edilmiştir.^[80] Birincil son noktalar (tüm nedenlere bağlı ölüm, infarktüs, revaskülarizasyon, inme, hastaneye yatış) pravastatin grubunda %26.3, atorvastatin grubunda %22.4 oranında izlenmiştir (görece risk azalması %16). İki grupta benzer olan bazal hsCRP değeri (12.3 mg/l) 24 aylık takip sonunda pravastatin ve atorvastatin gruplarında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (sırasıyla 2.1 mg/l ve 1.3 mg/l; p<0.0001). Statin tedavisi sonrasında hsCRP düzeyi düşük olan gruptaki klinik sonuçlar, yüksek olan gruba göre LDL-K değerlerinden bağımsız olarak daha iyi bulunmuştur.

Lipid düşürücü tedavinin ateroskleroz seyri, lipid parametreleri ve hsCRP'ye etkisini irdeleyen REVERSAL çalışması (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) son dönemin en dikkat çeken çalışmalarından biri olmuştur.^[81] Bu çalışmada, 18 ay süreyle uygulanan 40 mg pravastatin ve 80 mg atorvastatinin intravasküler ultrason (IVUS) ile belirlenen aterosklerotik plak yükü, lipid parametreleri ve hsCRP'ye etkisi araştırılmıştır. Hem LDL-K hem de hsCRP'deki azalma bakımından ortalamanın üstünde kalan grupta ateroskleroz seyri anlamlı derecede daha yavaş bulunmuştur. Lipid değerlerindeki azalmaya göre düzeltme yapıldıktan sonra ise, hsCRP'nin hastalığın ilerlemesinde bağımsız bir belirteç olduğu görülmüştür.

Statinler, lipid düzeylerini daha etkin düşürebilmek amacıyla sıklıkla ezetimib ile birlikte kullanılmaktadır. Sager ve ark.^[82] birlikte kullanılan simvastatin (10-80 mg) ve ezetimibin (10 mg) hsCRP düzeylerini, tek başına simvastatin veya ezetimib kulla-

nımına göre anlamlı derecede daha fazla düşürdüğünü bildirmişlerdir. Bu sonuçtan, bu ikili kullanımın doğrudan hsCRP düşürücü etkileri yanı sıra, ölçülemeyen bazı lipid parametrelerine olan etkileri de sorumlu tutulmaktadır. Ezetimib monoterapisinin hsCRP'ye etkisinin düşük düzeyde olduğu görülmüştür.^[82]

Fibratlar da hsCRP düzeylerinde olumlu değişiklikler yapabilmektedir. Tsimihodimos ve ark.nın^[83] hipertrigliseridemik 58 hastada yaptıkları bir çalışmada, mikronize fenofibrat tedavisinin lipid profilinde olumlu etkileri yanında hsCRP düzeylerini %34 oranında düşürdüğü bildirilmiştir. Bir başka çalışmada, obez ve dislipidemik 30 hasta ile normal kilolu ve normolipidemik 20 hastada hsCRP değerleri karşılaştırılmıştır. Bazal hsCRP değerleri obezlerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve üç ay süreyle fenofibrat 200 mg/gün tedavisi ile lipid profilinde olumlu etkiler yanı sıra hsCRP değerlerinde %74 oranında düşme sağlanmıştır.^[84] Bu bulgular, fibrat grubu ilaçların antiaterojenik etkilerinde anti-inflamatuvar özelliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

hsCRP'nin rutin risk değerlendirmesinde kullanılmasının sınırlılıkları nelerdir?

Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesindeki yeri birçok klinik çalışmayla kanıtlanan hsCRP, diğer belirteçler ile karşılaştırıldığında rutin kullanım için en fazla ümit veren belirteç gibi görünmektedir. Yine de, hsCRP'nin genel nüfusta rutin risk belirlemede kullanılmasının çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların önemli bir bölümünde, klinik sonuçlar hsCRP değerleri genelde dörtte veya beşte birlik dilimlere ayrılarak değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Buna karşın, orta derecede yüksek hsCRP'nin kişiye getireceği mutlak riske ilişkin veriler sınırlıdır. Düşük ve yüksek dörtte veya beşte birlik dilime giren hastalardaki vasküler riskin karşılaştırılmasının getirdiği diğer bir kısıtlılık da normal ile patolojik hsCRP değerleri arasındaki sınırın bilinmemesidir. Çünkü, yüksek dörtte birlik (veya beşte birlik) dilimin mutlak hsCRP değerleri çalışmadan çalışmaya önemli farklılıklar (2.1-7.3 mg/l) gösterebilmektedir. Bu değişimde çevresel faktörler, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, sigara, obezite gibi birçok etkenin rolü olabilir.

Kişinin hsCRP değerlerinin de zaman içinde değişiklik gösterebilmesi testin güvenilirliğini tartışmalı hale getirmektedir.^[85,86] Yalancı pozitiflik olasılığı ve

maliyet-yarar analizine ilişkin verilerin yeterli olması da diğer sınırlılıklar arasında sayılabilir.

Kardiyovasküler hastalığın tanı ve takibinde inflamatuvar bir belirteç olarak hsCRP'nin kullanımına ilişkin oluşturulan kılavuzun önerileri bu sınırlılıklar göz önüne alınarak düzenlenmiştir.^[87]

Kılavuzlar hsCRP'nin ne zaman bakılmasını ve nasıl yorumlanmasını öneriyor?

CDC/AHA (Center for Disease Control/American Heart Association) kardiyovasküler hastalığın tanı ve takibinde inflamatuvar belirteç olarak hsCRP değerlerinin kullanımını önermektedir.^[87] Önerilen yöntem, tercihen iki hafta ara ile en az iki ölçümde hsCRP tayininin yapılması ve bunların ortalamasının alınmasıdır. Sonuçlar mutlaka mg/l olarak ifade edilmelidir. Bulunan hsCRP değerlerine göre üç risk kategorisi tanımlanmaktadır: Düşük (<1.0 mg/l), orta (1.0-3.0 mg/l) ve yüksek risk (>3.0 mg/l).^[87] Bu ayırmada, hsCRP düzeyi yüksek grubun düşük gruba göre iki kat fazla riske sahip olduğu söylenebilir. Düzeyin 10 mg/l'yi geçmesi durumunda akut faz yanıtının varlığından şüphelenilmeli ve nedeninin araştırılması için ileri değerlendirmeler yapılmalıdır.

Birincil korunma açısından hsCRP'nin yeri değerlendirildiğinde, en çok yarar görebilecek hasta grubu, diğer risk faktörlerine göre orta derecede riskli (10 yıl içinde koroner arter hastalığı riski %10-20 arası) gruba giren hastalardır. Böyle bir durumda, hekim ileri inceleme (stres ve görüntüleme testi) veya tedavinin (statin, antiplatelet ajanlar, vb.) yönlendirilmesinde ek risk belirteçlerine ihtiyaç duyabilmekte ve hsCRP karar vermede yardımcı olabilmektedir. Diğer risk faktörlerine göre hesaplanan düşük risk grubundaki hastalara ileri incelemeler önerilmezken, yüksek riskli hastalar ise zaten koroner arter hastaları gibi takip ve tedavi edilmek durumdadır. Kılavuz hsCRP'nin ana risk faktörleri yerine geçecek bir risk belirteci olmadığını özellikle vurgulamaktadır.

İkincil korunma açısından ise hsCRP, stabil koroner arter hastalığı, akut koroner sendromlar veya perkütan koroner girişimler sonrası prognoz tayininde değerli bir belirteçtir. Yüksek hsCRP değerlerinin, daha agresif tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanılmasında yol gösterici olabileceği düşünülebilir. Ancak, ikincil korunma grubundaki hastalar hsCRP değerlerinden bağımsız olarak zaten agresif tedavi gerektiren hastalar olduğundan, bu grupta hsCRP'nin hastanın tanı ve tedavisini yönlendirme-

deki yeri birincil korunmaya göre daha sınırlıdır. hsCRP'nin diğer önemli bir sınırlılığı da gerek birincil gerekse ikincil korunma amacıyla kullanımına ilişkin tatminkar bir maliyet-etkinlik analizi verilerinin olmayışıdır.

Tüm toplumun hsCRP düzeylerinin tarama açısından ölçülmesi ise önerilmemektedir.

hsCRP ile ilgili yanıt bekleyen birçok soru vardır. Bunlardan en önemlisi nonfarmakolojik veya farmakolojik yöntemlerle hsCRP'nin azaltılmasının kardiyovasküler hastalık riskini gerçekten azaltıp azaltmadığıdır. Riskin azaldığının gösterilmesi, hastaların sadece yüksek hsCRP değerleri nedeniyle tedavi edilmesi gerektiği kararını verdirebilir. Bu konuda geniş çaplı, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunlardan biri çokmerkezli, randomize, plasebo kontrollü JUPITER çalışmasıdır (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).^[88] Bu çalışmada LDL-K değerleri 130 mg/dl'nin altında olan, ancak CRP>2 mg/l olan 15 bin bireye rosuvastatin (20 mg/gün) verilmesi planlanmaktadır. Çalışmanın amacı, uzun dönem rosuvastatin tedavisinin kardiyovasküler ölüm, inme, miyokard infarktüsü, angina ve tekrar revaskülarizasyon gibi majör kardiyovasküler olaylara etkisini değerlendirmektir. Çalışma, belirgin hiperlipidemi olmayan, ancak artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle vasküler riski yüksek hastalarda rosuvastatinin etkisini irdelemeyi hedeflemektedir.

Sonuç

Aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamatuvar yanıtın rolü tartışmalıdır. Bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde ve akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda gelişebilecek kardiyak olayları belirlemede hsCRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri vardır. Orta derecede yüksek hsCRP değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir. Birincil korunma konusunda hsCRP, lipid değerleri ile edinilen risk yaklaşımına ek yarar sağlayabilir; LDL-K değerleri yüksek olmayan bireylerde de risk belirlemede yardımcı olabilir; böylelikle, statin tedavisine aday hastaları saptamada yol gösterici olabilir. Bu konuları irdeleyen geniş kapsamlı çalışmalar halen sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary

- heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5.
3. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med* 2001;161: 2657-60.
4. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
5. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252: 283-94.
6. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
7. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-90.
8. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci* 1995;762:102-7.
9. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986;164:321-6.
10. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
11. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
12. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
13. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103: 1194-7.
14. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426-30.
15. Frohlich M, Sund M, Russ S, Hoffmeister A, Fischer HG, Hombach V, et al. Seasonal variations of rheological and hemostatic parameters and acute-phase reactants in young, healthy subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2692-7.
16. Frohlich M, Sund M, Thorand B, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002;48:575-7.

17. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45:2136-41.
18. Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson WL, Pepys MB, et al. Determination of C-reactive protein: comparison of three high-sensitivity immunoassays. *Clin Chem* 2003;49:1691-5.
19. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Lowel H, Hutchinson WL, Pepys MB. Refinement of the association of serum C-reactive protein concentration and coronary heart disease risk by correction for within-subject variation over time: the MONICA Augsburg studies, 1984 and 1987. *Am J Epidemiol* 2003;158:357-64.
20. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Despres JP, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001;161:2474-80.
21. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108:2993-9.
22. 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;312:1061-5.
23. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleve Clin J Med* 2001;68:535-7.
24. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
25. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
26. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.
27. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000;23:1835-9.
28. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968-70.
29. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564-9.
30. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
31. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:252-7.
32. 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;336:973-9.
33. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
34. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
35. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
36. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. 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.
37. 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;347:1557-65.
38. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-9.
39. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980-7.
40. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
41. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
42. 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;98:731-3.
43. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H,

- Doring A, 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 (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
44. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21:1584-90.
 45. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
 46. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001;88:112-7.
 47. Hunt ME, O'Malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141:206-10.
 48. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000;21:1000-8.
 49. Gronholdt ML, Sillesen H, Wiebe BM, Laursen H, Nordestgaard BG. Increased acute phase reactants are associated with levels of lipoproteins and increased carotid plaque volume. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21:227-34.
 50. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
 51. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi 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;331:417-24.
 52. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
 53. Heeschen C, Hamm CW, Bruehmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
 54. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
 55. 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;286:2107-13.
 56. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003;114:715-22.
 57. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
 58. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schweik W, Schachinger V, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2006-12.
 59. Zhou YF, Csako G, Grayston JT, Wang SP, Yu ZX, Shou M, et al. Lack of association of restenosis following coronary angioplasty with elevated C-reactive protein levels or seropositivity to Chlamydia pneumoniae. *Am J Cardiol* 1999;84:595-8, A8.
 60. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001;32:917-24.
 61. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:800-3.
 62. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713-6.
 63. Barinas-Mitchell E, Cushman M, Meilahn EN, Tracy RP, Kuller LH. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2001;153:1094-101.
 64. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
 65. Feng D, Tracy RP, Lipinska I, Murillo J, McKenna C, Tofler GH. Effect of short-term aspirin use on C-reactive protein. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:37-41.
 66. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and

- thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2036-41.
67. 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;100:793-8.
68. Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1266-70.
69. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, 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.
70. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
71. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
72. Riesen WF, Engler H, Risch M, Korte W, Nosedá G. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J* 2002;23:794-9.
73. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
74. Ansell BJ, Watson KE, Weiss RE, Fonarow GC. hsCRP and HDL Effects of Statins Trial (CHEST): rapid effect of statin therapy on C-reactive protein and high-density lipoprotein levels A clinical investigation. *Heart Dis* 2003;5:2-7.
75. Kinlay S, Timms T, Clark M, Karam C, Bilodeau T, Ridker PM, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:1205-7.
76. van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, Meinders AE, Klufft C; DALI-Study Group. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003;166:129-35.
77. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E; HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;92:1287-93.
78. 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;98:839-44.
79. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-6.
80. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
81. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:73-5.
82. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005;179:361-7.
83. Tsimihodimos V, Kostoula A, Kakafika A, Bairaktari E, Tselepis AD, Mikhailidis DP, et al. Effect of fenofibrate on serum inflammatory markers in patients with high triglyceride values. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:27-33.
84. Coban E, Sari R. The effect of fenofibrate on the levels of high sensitivity C-reactive protein in dyslipidemic obese patients. *Endocr Res* 2004;30:343-9.
85. Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2002;162:867-9.
86. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43:52-8.
87. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
88. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.