

Lipit dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme

The importance of non-lipid risk factors:
a review focusing on C-reactive protein

Dr. Yeşim Yılmaz,¹ Dr. Zeki Öngen²

¹İstanbul International Hospital Kardiyoloji Bölümü, İstanbul;

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ateroskleroza bağlı hastalıklar oluşmadan, risk altındaki kişilerin belirlenmesi koruyucu kardiyoloji için önemlidir. Eldeki risk belirleme cetvelleri bu açıdan yaygın olarak kullanılsalar da, yüksek riskli olguları riskli olmayanlardan %100 doğrulukla ayırmada yetersiz kalmaktadırlar. Bu nedenle, klasik risk cetvellerine eklenecek ya da tek başına kullanılacak daha güçlü göstergelere gerek duyulmaktadır. Kandaki belirteçler bu amaçla çeşitli prospektif kohort gözlemlerinde ve klinik çalışmalarda sınanmışlardır ve içlerinde C-reaktif protein (CRP) en umut veren olarak ortaya çıkmıştır. Bu derlemede CRP'nin aterosklerotik kalp hastalığında risk belirlemedeki yeri irdelenecektir.

Aterosklerozun yol açtığı koroner arter hastalıklarından ölümlerin ve geri dönüşsüz sakatlıkların oluşmasının önlenmesi, hastalığın tedavisinde elde edilen başarılarından çok daha önemlidir. Hastalığa aday kişileri belirlemede kullanılan ulusal ya da uluslararası birçok risk hesaplama cetveli vardır. Kuramsal olarak riskli kişileri risksizlerden ayırmayı amaçlayan bu cetveller gerçek yaşamda bu konuda tam başarılı değildirlir.

Büyük kohort izlemeleri ve klinik çalışmalarda koroner olay geçiren hastaların %80-90'ında en az bir risk faktörü varken, koroner arter hastalığı bulunmayanların da %70'inde en az bir risk faktörü saptanmıştır. Bu durum geçerli risk cetvellerinin duyarlılığını %90 yaparken, özgüllüğünü %30 düzeyinde bırakmaktadır.^[1] Oysaki istenen, bu cetvellerin risk altında olanlar ile olmayanları %100 doğrulukla ayırmalarıdır. Ancak yukarıda sözü edilen risk cetvellerinde,

Identification of individuals at risk before the development of atherosclerosis-related diseases is important for preventive cardiology. Current risk calculators are not sufficient to effectively discriminate high-risk individuals from those having a low cardiovascular risk. It is obvious that new risk factors are needed to be used either alone or in conjunction with the current risk calculators to increase the accuracy of this discrimination. C-reactive protein (CRP) seems to be a good candidate as a biomarker, since it has been widely analyzed in prospective cohort studies and clinical trials. In this review, the value of CRP as a risk factor in atherosclerotic heart disease is discussed.

risk eğrisi altında kalan alan 0.64-0.81 düzeyindedir (1.0: sağlıklı ile riskliyi tam ayıran; 0.5: ayırıcı özelliği olmayan).^[1] Risk cetvellerine ekleyerek eğri altında kalan alanı 1.0'e çıkarmaya çalışmak, dolayısı ile de koroner arter hastalığı aday kişileri hastalık olmadan tanımlayıp önlemine almak koruyucu hekimliğin temel amaçlarındanıdır.

Önceleri sadece lipit metabolizmasında bir bozukluk olarak kabul edilen aterosklerozun patogeneğinde enflamasyonun da kilit rol oynadığının ortaya konması ile konuya farklı bir açıdan bakılmaya başlanmıştır. Aterosklerozda enflamatuvar süreç bu kadar önemli ise enflamatuvar markerler ölçülerek aterosklerozun varlığı ile şiddeti gösterilebilir ve belki de enflamasyona yönelik tedaviler ile aterosklerozu yavaşlatmak ya da durdurabilmek olanaklı olabilecektir. Bu anlayışla enflamasyonda yer alan adhezyon molekülleri, sitokinler, fibrinojen, serum amiloid-A, CRP, lökosit

sayısı ve bunun gibi maddelerin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerini araştıran irili ufaklı çalışmalar yapılmıştır. Ancak 1998 yılında Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) V. Koruma Konferansı'nda,^[2] bu markerlerin hiçbirinin klinik kullanıma uygun olmadığı, dolayısı ile risk belirlemede kullanılmalarının gerekmediği bildirilmiştir. Neden olarak da ölçüm standardizasyonunun olmaması, son noktaları olan prospektif çalışmalarda kanıtlanmış tutarlı epidemiyolojik bulgularının bulunmaması, eldeki risk faktörleri ile sağlanan risk belirlemesinin üzerine bir katkı yaptıklarına ilişkin kanıt olmaması gösterilmiştir.

Daha sonra yapılan çalışmalarda ölçümünün kolay ve yaygın olarak yapılabilmesi, laboratuvar koşullarında kararlı olması, ölçüm yöntemlerinin standart olması nedeniyle yüksek-duyarlıklı CRP (hs-CRP), ateroskleroz ve enflamasyon ilişkisi konusunda ön plana çıkmaya başlamıştır. Öyle ki, 2002 yılında yapılan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) / AHA Enflamatuvar Markerler ve Kardiyovasküler Hastalıklar Semineri sonucunda 2003 yılında bir bildiri yayınlanmıştır.^[3] Burada yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ölçümünün yapılmasının yaralı ve etkili olacağı (sınıf IIa endikasyon) iki grup hasta tanımlanmıştır. Birincil korunmada, risk belirlenmesine göre orta derecede riskli olan (10 yıllık koroner kalp hastalığı riski %10-%20) hastalarda ileri inceleme ve tedaviyi yönlendirmek amacı ile ve ikincil korunmada, kronik ya da akut koroner hastalığı olanlarda tekrarlayan olaylar açısından prognozun belirlenmesinde bakılması önerilmiştir. Biriken veriler ve CDC/AHA önerileri hs-CRP'yi klasik risk hesaplama cetvellerine eklenecek en kuvvetli aday yapmıştır. Bu yazı da lipit dışı yeni risk faktörü olarak CRP'ye odaklanmıştır.

C-reaktif protein

CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir. İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis^[4] tarafından akut enfeksiyonu olan hastalarda *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakkaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur. Önceleri yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir.^[5-8] CRP akut enfeksiyon ve enflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Bağışıklık sistemindeki rolü fosfokolinlere bağlanarak kompleman sisteminde aktive etmektir. Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki enflamasyon ile sınırlı değildir. CRP yüksekliği, plakta lipit birikmesini tetikleyen enflamasyonu

göstermesi yanında doğrudan etkileri ile de endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır.

Geleneksel ölçüm yöntemleri akut enflamasyonun neden olduğu (40-200 mg/L) yüksek CRP düzeylerini saptamak için uygundur. Oysa aterosklerozun subklinik enflamasyonunda aterom plaklarından salgılanan CRP miktarı bu düzeylerin çok altında olduğundan yüksek duyarlılıklı testlere gerek vardır. Bugün pek çok laboratuvar da yüksek hs-CRP nefelometri ya da immünoturbidimetri yöntemleri ile ölçülmektedir. Bu testler 0.1-0.2 mg/L kadar düşük düzeyleri gösterebilmektedir.

CRP'nin diurnal bir salgılanması olmasa da lipemik serum ölçümü etkileyebileceğinden, sabah açlık ölçümü idealdir. AHA/CDC, metabolik olarak kararlı olan kişilerde, en az iki hafta arayla iki ölçüm yapılmasını önermektedir. Eğer hs-CRP >10 mg/L ise, başka bir enfeksiyon ya da enflamasyon kaynağı araştırılmalı ve bu tablo düzeltildikten sonra testler tekrarlanmalıdır.^[3] Ortalama hs-CRP düzeylerine göre <1.0 mg/L düşük, 1.0-3.0 mg/L orta ve >3.0 mg/L yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir.

Hs-CRP ve kardiyovasküler hastalıklar

Birincil korunma

Geleneksel risk faktörlerinin kullanılmasına karşın bir grup hastada koroner olayların öngörülememesi, orta riskli hastaların geniş bir spektruma dağılması nedeniyle, risk belirlenmesini, yukarıda giriş bölümünde sözü edildiği gibi, daha ayırıcı özelliğe taşıyacak yeni göstergelerin arayışına girilmiştir. Enflamasyonun aterogenezdeki rolü anlaşıldıktan sonra da enflamasyon markerlerinin ölçümü ve koroner arter hastalığı (KAH) riskiyle ilişkilerini araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Daha önce belirtildiği gibi ölçümünün kolay ve yaygın olarak yapılabilmesi nedeniyle hs-CRP, üzerinde en çok çalışılan ve kanıt elde edilen belirteç (biyomarker) olmuştur.

Bugüne dek yüksek hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkili olduğu yönünde çeşitli veriler birikmiştir. Ridker ve ark.^[9-12] tarafından yapılan çalışmalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek hs-CRP düzeyinin kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu, total kolesterol ve HDL düzeyine dayanarak saptanan riske ek katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Yine Ridker ve ark.nın^[13] 27 939 kadın üzerinde yaptığı bir başka çalışmada da hs-CRP'nin kardiyovasküler risk belirlenmesinde LDL kolesterol düzeyinden daha güçlü bir gösterge olduğu ve Framingham risk

skoru ile saptanana ek prognostik veri sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, pek çok hekim tarafından saldırgan korunma tedavisine uygun bulunmayacak olan yüksek hs-CRP ve düşük LDL'li kadınların, düşük hs-CRP ama yüksek LDL'si olan alt gruba göre daha yüksek net kardiyovasküler riski olduğuna özellikle dikkat çekilmiştir. Gerçekten de bir başka çalışmada, birincil korunmada, lovastatinin total kolesterol/HDL oranı yüksek olan kişilerin yanı sıra total kolesterol/HDL oranı düşük ancak CRP'si yüksek kişilerde de koroner olayları önlediği gösterilmiştir.^[14] CRP'yi önemli kılan bir başka olası neden de insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabette de enflamasyonun rol oynaması; ayrıca CRP'nin metabolik sendromun tüm kriterleri ile (kan şekeri, trigliserit, kan basıncı, obezite) ayrı ayrı ilişkili olmasıdır.^[15] Bunları destekler biçimde kardiyovasküler hastalığı olmayan erkekler ve kadınlarda CRP düzeylerinin Framingham risk skoru (FRS) ile belirlenen 10 yıllık kardiyovasküler riskle belirgin derecede ilişkili olduğu saptanmıştır; en düşük risk grubunda olanların CRP düzeyi yüksek risklilerin CRP düzeyinin yarısının altındadır.^[16] Altmış beş yaş üzeri kadın ile erkeklerin 10 yıl süreyle izlendiği Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda^[17] geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek CRP düzeyi yüksek kardiyovasküler riski göstermiştir ve geleneksel risk belirleme yöntemlerinin ötesinde prognostik bilgi sağlamıştır. Bu bilgi özellikle FRS'ye göre orta riskli olan erkeklerde ve yüksek riskli kadınlarda en çarpıcı yararı sağlamıştır. Şöyle ki, FRS'ye göre orta riskli olan (10 yıllık riski %10-%20) erkeklerde yüksek CRP düzeyi ile birlikte koroner kalp hastalığı insidansı %32'ye yükselmiştir. Yüksek riskli kadınlarda (10 yıllık riski >%20) ise yüksek CRP ile koroner kalp hastalığı insidansı %31'e yükselirken düşük CRP ile %10'a gerilemiştir. Bu veriler CRP ölçümünün AHA'nın önerilerinde olduğu gibi yalnız orta riskli hastalarda değil daha geniş risk gruplarında da faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Üstelik bir başka çalışmaya göre de CRP, ilk ölçümden 20 yıl sonra bile prognostik değerini sürdürmektedir.^[18] Ayrıca AHA, 10 mg/L üzerindeki CRP düzeyleri için başka nedenler aranmasını önerse de Ridker ve ark.^[19] CRP'nin çok düşük (<0.5 mg/L) ve çok yüksek (>10 mg/L) düzeylerinin de prognostik değerini koruduğunu ortaya koyan çalışmalar yayınlamışlardır.

Yukarıda özetlenenlerin aksine CRP'nin var olan risk etvellerine anlamlı katkıda bulunmadığını

gösteren çalışmalar da vardır. Örneğin; Framingham Kalp Çalışması'ndan 1949 erkek ve 2497 kadının 8 yıl izlendiği bir çalışmada yüksek CRP düzeyinin gelecekteki majör kardiyovasküler olayları öngördüğü doğrulanmış ancak, risk stratifikasyonunda geleneksel risk faktörlerine ek bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir.^[20] Aynı şekilde Rotterdam Çalışması'nda^[21] da, 55 yaş üzeri kadın ve erkeklerde CRP ölçümü geleneksel risk faktörlerinin üzerine katkı sağlamamıştır. 15 341 kişinin geleneksel risk faktörlerinin şiddetine göre yüksek, sınırdaki ve normal gruplara ayırdığı bir başka çalışmada,^[22] CRP yüksekliğinin büyük oranda risk faktörlerinin varlığına bağlı olduğu ve sınırdaki ya da yüksek düzeyde risk faktörü olmayan kişilerde CRP'nin nadir olarak yüksek saptandığı sonucuna varılmıştır. CRP yüksekliği en çok obezite, kilo fazlalığı ve diyabet varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Hiçbir risk faktörü olmayan erkeklerin yalnızca %4.4'ünde, kadınların ise %10.3'ünde CRP yüksek saptanmıştır. Çalışmacılar, bu nedenle zaten risk faktörleri olan kişilerde CRP ölçümünden kaçınmak gerektiğini, aksi takdirde örneğin kilolu, dislipidemik, prehipertansif ve prediyabetik bir kişide CRP'nin düşük bulunması nedeniyle uygun strateji ve tedavilerin başlanmaması gibi bir yanılgıya düşülebileceğini savunmuşlardır.

CRP'nin koroner olayları kestirmede, bir başka deyişle birincil korunmada nasıl kullanılacağını belirleyecek olan şey, giriş bölümünde de vurgulandığı gibi, oluşturduğu risk eğrisinin altında kalan alanın büyüklüğüdür. Bu nokta, 2009 başında yayınlanan bir meta-analizde^[23] irdelenmiştir. Northwick Park Kalp Çalışması (NPHS II) ve Edinburgh Arter Çalışması (EAS) temel alınarak yapılan ilk değerlendirmede tek başına CRP'nin eğri altında kalan alanının NPHS II'de 0.61, EAS'ta 0.62 olduğu saptanmıştır. FRS'ye CRP'nin eklenmesi ile risk eğrisi altında kalan alanda elde edilen kazanç NPHS II'de 0.04, EAS'ta -0.01'dir. Sistemik olarak gözden geçirilen 31 ileriye dönük kohort çalışmasında yapılan ikinci değerlendirmede ise CRP'nin eğri altında kalan alanı 0.59 bulunmuştur. Yukarıda vurgulandığı gibi 0.5'in altının anlamsızlık sınırı olduğu akıldaki tutulursa, CRP'nin tek başına çok güçlü bir belirteç olmadığı anlamı ortaya çıkmaktadır. FRS'ye eklediği ayrıcalık açısından incelenen 13 çalışmada, CRP'nin katkısının 0-0.15 arasında değiştiği saptanmıştır.

Birincil korunmada CRP'nin yeri konusunda bir yargıya varılmak istenirse Amerikan Kalp Derneği'nin, küresel risk değerlendirmesine göre orta riskli hastalarda yaklaşımın şekillendirilmesi amacıyla

la ölçülmesi yönünde yaptığı öneri, bugün de geçerli ve akılcı bir tutum gibi görülmektedir.

İkincil korunma

a. Kronik koroner arter hastalığı. Kronik koroner arter hastalığında (KAH) CRP'nin risk göstergesi olarak rolüne ilişkin, akut koroner sendromlarda olduğu kadar çok veri yoktur. Yine de ateroskleroz patogenezinin her evresinde yer alan CRP'nin kronik koroner arter hastalığında da etkili olması kaçınılmaz gibi görünmektedir. Elektif koroner anjiyografi yapılacak olan hastalarda CRP yüksekliği KAH varlığı ile ilişkili bulunmuştur, ayrıca statin alan hastalar dışlandığında CRP yüksekliği KAH yaygınlığını da göstermiştir.^[24] Bir başka çalışmada ise KAH yaygınlığı ve CRP ancak zayıf olarak ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada koroner arter anatomisi bilinen hastalarda CRP'nin değeri araştırılmıştır. Koroner anjiyografik verilerine göre risk açısından KAH skoru verilen hastalarda ayrıca CRP ölçümü de yapılmış ve hastalar 5 yıl süreyle izlenmiştir. Sonuçta KAH skoru ve CRP birbirinden bağımsız ancak aditif olarak ölüm ya da miyokart enfarktüsü (ME) riskini göstermiştir. Düşük CRP ve düşük KAH skoru olanlara göre, yüksek CRP ve yüksek KAH skoru olanlar arasında risk 10 kat daha fazla bulunmuştur (%2.5 ile %24).^[25] Yine başka çalışmalarda da CRP yüksekliğinin kronik KAH'ta yüksek olay riskini gösterdiği saptanmıştır.^[26,27] Yukarıda sıralanan çalışmalardan da anlaşılacağı gibi, kararlı koroner arter hastalarında, izlem sırasında CRP düzeylerinde görülen dalgalanmaların ne anlama geldiği ya da tedavi edilirken bir hedef olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır.

b. ST yükselmesiz akut koroner sendromlar.

Akut koroner sendromlarda (AKS) hs-CRP düzeyinin kronik KAH'a göre daha yüksek bulunduğu bilinmektedir.^[28] OPUS TIMI 16'dan derlenen bir alt çalışmada ortalama hs-CRP düzeyleri ST yükselmeli ME (STEMI), ST yükselmesiz ME ve kararsız anjina için sırasıyla 24.2 mg/L, 14.8 mg/L ve 6.2 mg/L bulunmuştur.^[29] Bu nedenle AHA, AKS'de öngörücülük açısından 10 mg/L gibi bir sınır değer kabul edilmesinin daha uygun olacağını belirtmiştir.^[3] Yapılan çalışmalar da bu yüksek sınır değerini desteklemektedir. Örneğin TIMI 11A alt çalışmasında kararsız anjina ya da Q-dalgasız ME hastalarında hs-CRP'nin 15 mg/L'nin üzerinde bulunması troponin değerinden bağımsız olarak 14 günlük sürede yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^[30] MONICA/KORA akut ME kayıt çalışmasında^[31] hem troponin pozitifliğinin hem de hs-CRP yüksekliğinin tüm akut ME grubunda

28 günlük mortaliteyi iki kat arttırdığı izlenmiştir. İlginç olarak ME alt gruplarına bakıldığında ST yükselmesiz ME'de erken mortalite açısından troponin pozitifliğinin değil hs-CRP pozitifliğinin (>3 mg/L) belirleyici olduğu görülmüştür. FRISC çalışmasında^[32] da aynı şekilde kararsız koroner sendromlarda 10 mg/L'nin üzerindeki hs-CRP değerleri 2 yıllık yüksek mortalite riskini göstermiş ve bu ilişki troponin değerinden bağımsız bulunmuştur. Troponin ve hs-CRP değerleri risk belirlenmesi açısından birbirinden bağımsız ve aditif etki göstermiştir. Bir başka çalışmada da göğüs ağrısı ile acil birime başvuran AKS hastalarında başvuru sırasında alınan hs-CRP düzeyi 7.44 mg/L'nin üzerinde olmasının izleyen 2 yıl içinde kalp yetersizliği ile hastaneye yatış ve izleyen 5 yıl içindeki ölüm riskini arttırdığı gözlenmiştir.^[33] OPUS-TIMI 16 çalışmasında^[29] hem ST yükselmeli hem de ST yükselmesiz ME'de 15 mg/L üzerindeki hs-CRP değerlerinde 30 günlük ve 10 aylık mortalite ve kalp yetersizliği sıklığının arttığı ancak tekrarlayan ME ya da iskemi açısından fark olmadığı ortaya konmuştur. Bir başka deyişle, hs-CRP AKS'de iskemik olaylar açısından değil mortalite ve kalp yetersizliği açısından prognostik değer taşımaktadır. Yine aynı çalışmada ST yükselmesi olmayan ME'de mortalitenin 3 mg/L'nin üzerindeki hs-CRP değerleri ile birlikte, yani AHA'nın önerilerinin çok altındaki düzeylerle bile, yüksek 30 günlük ve 10 aylık mortaliteye işaret ettiği saptanmıştır. CAPTURE çalışmasında^[34] ise kararsız anjina pektorisli hastalarda hs-CRP'nin 10 mg/L'nin üzerinde olmasının 6 aylık ölüm ya da ME riskini gösterdiği ancak bu ilişkinin ilk 72 saat için geçerli olmadığı belirtilmiştir.

Tüm bu çalışmalara genel olarak bakıldığında ST yükselmesiz AKS'de yüksek hs-CRP'nin çok erken dönemde değil (72 saat), erken (28 günden itibaren) ve geç dönemde mortalite ve kalp yetersizliği için prognostik değer taşıdığı söylenebilir. Buna karşılık tekrarlayacak iskemik olaylar açısından çok güçlü bir gösterge olmadığı anlaşılmaktadır. 3 mg/L'nin üzerindeki düzeylerin de prognostik değeri olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, kullanılacak hs-CRP sınır değeri için ise şimdilik 10 mg/L'nin kabul edilmesi uygun gibi görünmektedir.

c. ST yükselmeli akut miyokart enfarktüsü. Yukarıda da sözü edilen OPUS TIMI 16'da^[29] STEMI'de başvuru sırasındaki hs-CRP değerlerine bakıldığında, 3 mg/L sınırı kullanıldığında mortalite riski göstermediği, 10 mg/L sınırı kullanıldığında erken dönemde (30 gün) değil ama geç dönemde (10 ay) mortaliteye işaret ettiği saptanmıştır. 15 mg/L

sınırı kullanıldığında ise hem erken ve hem de geç dönemde mortalite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. MONICA/KORA kayıt çalışmasında^[31] CRP pozitifliğinin değil troponin pozitifliğinin STEMI'de ilk 72 saatlik mortaliteyi işaret ettiğine dikkat çekilmişse de, burada kullanılan sınır hs-CRP değerinin 3 mg/L olduğunu akılda tutmak gerekir.

RICO çalışmasından alınan verilere göre akut ME'li hastalarda yüksek hs-CRP düzeyi koroner anjiyografide birden fazla kompleks lezyon varlığı ile ilişkilidir ve kompleks lezyon sayısı CRP düzeyi yükselmesi ile artmaktadır.^[35] Başka bir çalışmada ise akut anteryör ME geçiren hastalarda peş peşe CRP izlemesi yapılmış ve CRP'nin en fazla yükseldiği olgularda mitral yetersizlik ortaya çıkışı belirgin olarak daha sık görülmüştür.^[36] Akut ME nedeniyle birincil perkütan girişime alınan hastalarda başlangıç hs-CRP düzeyi daha yüksek olanlarda (ortalama 14 mg/L'ye 6.2 mg/L) 1 yıllık reenfarktüs ve ölüm sıklığının arttığı saptanmıştır.^[37] İtalya'da yapılan bir çalışmada^[38] STEMI'de CRP düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu ve (RICO çalışmasının aksine) anjiyografik lezyon yaygınlığı ile ilişki saptanmamış, ancak tepe CRP düzeylerinin altı aylık majör kardiyovasküler olay insidansında artışa işaret ettiği izlenmiştir. Aynı çalışmada CRP düzeyleri olay öncesi enflamasyondan çok miyokart hasarının yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Özetle STEMI'de de 10 mg/L'nin üzerindeki hs-CRP düzeyleri geç dönem mortalite riskine işaret etmektedir ve belki çalışmalar doğrultusunda hs-CRP düzeyi arttıkça giderek daha erken dönem mortalite açısından da prognostik değer kazanacağı yorumu yapılabilir.

Akut koroner sendromlarda tartışılan bir konu da hs-CRP'nin ne zaman ölçüleceğidir. Bu konu kesinlik kazanmamış olsa da genel olarak çalışmalarda erken dönemde bakılması gerektiği önerilmektedir. Örneğin Winter ve ark.^[39] tarafından yapılan bir çalışmada akut koroner sendromla başvuran hastalara ilk 8 saat saatte bir, daha sonra 24 saate kadar 4 saatte bir hs-CRP ölçümü yapılmış ve troponin ölçümleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak çalışmacılar risk belirlenmesi amacı ile bakılacak hs-CRP'nin semptom başlangıcından sonra en kısa dönemde ve tercihen ilk 8 saat içinde bakılmasının doğru olacağını, çünkü 8 saatten sonraki yükselmelerin miyokart nekrozunun neden olduğu enflamasyona ikincil olabileceğini öne sürmüşlerdir. OPUS TIMI 16'da^[29] ise başvurudan sonraki ilk 48 saat içinde alınan hs-CRP düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu, 48-72 saat arasında bakılanların ise prognostik önem taşımadığı

saptanmıştır. Kimi başka çalışmalarda ise seri CRP takibi yapıp tepe değerler dikkate alınmıştır.^[36,38] Farklı olarak PROVE-IT TIMI 26 çalışmasında,^[40] ayaktan takiplerde CRP ölçümü yapılmış ve AKS sonrası 30. günde bakılan hs-CRP değerleri tekrarlayan ME ve koroner ölümle ilişkili bulunmuştur.

Sonuç

Koroner arter hastalıklarından birincil ve ikincil korunmada, bir belirteç (biyomarker) olarak CRP yaygın olarak sınılanmış ve klasik risk belirleme cetvellerine katkısı araştırılmıştır. Koroner olayları öngörmeye bu belirtece ilişkin elde edilen bulgular hep aynı yönde değildir. Paul Ridker'in çalışmaları CRP'yi güçlü ve ayırıcı bir risk faktörü olarak tanımlarken, Avrupa ve özellikle de İngiltere'den gelen veriler bunu desteklememektedir. Akut koroner sendromlarda ise durum farklıdır. Bu hasta grubunda yüksek CRP, izleyen dönemde yeni kalp olaylarının tekrarlama sıklığının artacağına bir göstergesi kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol* 2007;99:718-25.
2. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB Sr, Hill M, Houston-Miller N, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation* 2000;101:E3-E11.
3. 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.
4. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.
5. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-2.
6. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51.
7. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. *Am J Pathol* 2005;166:1265-71.

8. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1112-3.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. 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, 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.
11. 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.
12. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
13. 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.
14. 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.
15. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
16. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003;108:161-5.
17. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005;112:25-31.
18. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:445-51.
19. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004;109:1955-9.
20. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8.
21. van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1323-8.
22. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005;165:2063-8.
23. Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38:217-31.
24. Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R, Yonemura A, Yamashita T, Tamai S, et al. Associations of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;178:173-7.
25. Zembrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:632-7.
26. Ikonomidis I, Lekakis J, Revela I, Andreotti F, Nihoyannopoulos P. Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:1618-24.
27. Haim M, Benderly M, Tanne D, Matas Z, Boyko V, Fisman EZ, et al. C-reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Am Heart J* 2007;154:1095-101.
28. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
29. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:1800-7.
30. 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.
31. Kuch B, von Scheidt W, Kling B, Heier M, Hoermann A, Meisinger C. Differential impact of admission C-reactive protein levels on 28-day mortality risk in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation myocardial infarction (from the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases [MONICA]/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg [KORA] Augsburg Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:1125-30.
32. 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.
33. Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, Lustig V, Palomaki GE, Ko DT, et al. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure. *Clin Biochem* 2007;40:326-9.
34. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer 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.
35. Rioufol G, Zeller M, Dentan G, Laurent Y, L'Huillier I, Ravisy J, et al. Predictors and prognosis for complex coronary lesions in patients with acute myocardial infarction: data from RICO survey. *Am Heart J* 2007;154:330-5.
36. Kohno T, Anzai T, Naito K, Ohno Y, Kaneko H, Li HC, et al. Impact of serum C-reactive protein elevation on the left ventricular spherical change and the development of mitral regurgitation after anterior acute myocardial infarction. *Cardiology* 2007;107:386-94.
37. Smit JJ, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Kolkman JJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. Comparison of usefulness of C-reactive protein versus white blood cell count to predict outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:446-51.
38. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006;109:248-56.
39. de Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, van Straalen JP, de Jong T, Tijssen JG, et al. C-Reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain. *Clin Chem* 2000;46:1597-603.
40. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.

İlgi çıkarışması bildirimini

Yazar çeşitli projelerde AstraZeneca A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for AstraZeneca Inc. in some projects.