

## C-Reaktif Protein ve Koroner Arter Hastalığı

### *C-Reactive Protein and Coronary Artery Disease*

C-reaktif protein (CRP) insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelemesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmaktadır. C-reaktif protein kronik kararlı koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (1, 2). Hem kararlı, hem de kararsız angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur (3). C-reaktif protein düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte (4, 5) ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (5). Koroner arter hastalığı varlığı ile CRP düzeyi arasında ilişki bulunmuş ancak ciddiyeti ile ilişki saptanmamıştır (6). Bazı çalışmalarda ise CRP düzeyinin koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 7). C-reaktif protein düzeyi ile iskemik kalp hastalığı ortaya çıkması arasında korelasyonun, diğer risk faktörleri dikkate alındığında, azaldığı gösterilmiştir (8). Dergimizin bu sayısında kararlı anjinası olan ve efor testi pozitif bulunan ayakta hastalarda serum CRP düzeyleri ile KAH ilişkisini araştıran bir çalışma yayımlanmıştır (9). Bu çalışmada tartışılması gereken önemli noktalar vardır. Çalışmanın bilinen kalp hastalığı olmayan hastalarda yapıldığı söylenmekle beraber hastaların kararlı anjina pektoris ile başvurduğu ve efor testlerinin pozitif olduğu bildirilmektedir. Efor testi pozitifliğinin hangi kriterlere göre belirlendiği açıklanmamış ve KAH tanısı konulurken de anjiyografik olarak hangi kriterinin kullanıldığı açık olarak ifade edilmemiştir.

C-reaktif protein nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir (1). Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/l veya altındadır (10). Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/l düzeyleri tespit edilebilmektedir. Yeni "high sensitivity" (hs-CRP) yöntemleri ile CRP'nin bu değerlerden düşük düzeyleri de saptanabilmekte ve bugün risk belirlenmesinde hs-CRP ölçümleri kullanılmaktadır. American Heart Association/Centers for Disease Control and Prevention (11) hs-CRP düzeylerini düşük risk (CRP < 1 mg/l), orta risk (CRP = 1-3 mg/l) ve yüksek risk (CRP > 3 mg/l) olarak ayırmakta ve güvenilir sonuç için 2 hafta aralıkla 2 ayrı ölçüm yapılmasını önermektedir. Yöntemde CRP için verilen sınır düzeyinin neye göre belirlendiği de kaynak gösterilerek desteklenmemiştir. Daha da önemlisi yöntemde hs-CRP kullanılıp kullanılmadığının açıklanmamasıdır. Grupların ortalama CRP düzeylerinin belirtilmemesi ve

ayrıca hasta ve normalerin CRP değerlerinin karşılaştırılmaması da çok önemli eksikliklerdir.

C-reaktif protein düzeyleri hasta özelliklerinden etkilenmektedir. C-reaktif protein düzeyini önemli derecede etkileyen başta vücut kitle indeksi olmak üzere ejiyasyon fraksiyonu, zorlu ekspirasyon volümü (FEV1), alkol kullanımı, kan basıncı ve trigliserid düzeyleri gibi faktörler vardır (4, 12). İlaçların da CRP düzeyleri üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Statinler lipidler üzerine etkilerinden bağımsız olarak CRP düzeyini düşürürler (13, 14). Buna karşın, karaciğerden CRP sentezini uyaran hormon replasman tedavisinin CRP düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir (15-17). Makalede sadece sigara, yaş, diyabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri değerlendirmeye alınmış ve hastaların kullandığı ilaçlara hiç değinilmemiştir ki bu da çalışmanın önemli eksikliklerinden biridir.

Tartışmada sadece bulgular yinelenmiş ve çalışma belirlenen amaca göre diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılarak tartışılmamıştır. Girişimsel tedavi seçimi ile CRP düzeyi arasındaki ilişkinin de ne amaçla araştırıldığı, hangi kaynağa dayandırıldığı ve 'ilişki yoktur' kararının hangi yöntemle belirlendiği açık değildir.

İstatistik yöntemde de sorunlar dikkati çekmektedir. Çalışmada CRP düzeylerine göre hastalar 2 gruba ayrılmış ve gruplar arasında DM, sigara ve KAH insidansını karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Bu test parametrik verilerin karşılaştırılmasında uygun bir yöntemdir (18). Nonparametrik veri olan DM, sigara ve KAH insidansını karşılaştırmak için Ki-kare testi daha uygundur. Çalışmanın sonunda CRP'nin KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu vurgulanmıştır. Araştırmacılar KAH ve CRP arasındaki ilişkiyi belirlemede lineer regresyon analizi kullanmışlar ancak bağımlı değişken olarak CRP düzeyini bağımsız değişken olarak da KAH, DM ve sigarayı almışlardır. Bu sonuca varmak için koroner arter hastalığının bağımlı değişken olarak alınması, CRP düzeyleri ile diğer risk faktörlerinin de bağımsız değişken olması gerekirdi. Bu durumda da çok değişkenli lojistik regresyon analizinin kullanılması uygun olacaktı (19). Lojistik regresyon analizi sonucunda "odds ratio", güvenlik aralığı ve p değerleri belirlendikten sonra CRP düzeyinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı açıklığa kavuşacaktı. İstatistik açısından önemli bir eksiklik de hastaların tutulan damar sayısına göre gruplandırılmış ancak CRP ile ilişkisinin değerlendirilmemiş olmasıdır.

**Dr. Esmeray Acartürk**  
**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

## Kaynaklar

1. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.
2. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
3. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133-6.
4. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
5. 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.
6. Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Relation of C-reactive protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J* 2002; 54: 284-8.
7. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 374-8.
8. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000; 21: 1584-90.
9. Türkoğlu E, Gürgür C, Zoghi M, Türkoğlu C. Kararlı anginası olan ve efor testi pozitif bulunan ayaktan hastalarda serum C-reaktif protein düzeyleri ile koroner arter hastalığı ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 199-202.
10. Shah SH, Newby LK. C-reactive protein: A novel marker of cardiovascular risk. *Cardiology in Review* 2003; 11: 169-79.
11. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
12. Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 664-7.
13. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles S. 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.
14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
15. Cushman M, Legault C, Barret-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* 1999; 100: 717-22.
16. 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.
17. Ylikorkala O, Evio S, Valimaki M, Tiitinen A. Effects of hormone therapy and alendronate on C-reactive protein, E-selectin, and sex hormone-binding globulin in osteoporotic women. *Fertil Steril* 2003; 80: 541-5.
18. Sümbüllüoğlu K, Sümbüllüoğlu V. Biyoistatistik. 9.Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2000.
19. Çapacı K. Tıbbi Araştırmalarda Sık Kullanılan İstatistik Yöntemler-1. *Ege Fiz Tıp Reh Derg* 2000; 6: 27-35.