

# Unstable Anginada C-Reaktif Protein Yükselmesinin Anlamı

Dr. Tefvik Gürmen, Dr. Seçkin Pehlivanoglu, Dr. Murat Ersanlı, Dr. Servet Öztürk, Bio. Bekir Kocazeybek, Dr. Cem'i Demiroglu  
İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Çalışmamızda unstable anginada enflamatuvar olayın varlığını ortaya koymak amacıyla, kalp hastalığı olan 2 grup hasta kanında bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) seviyelerini ölçtük.

Çalışmaya unstable anginalı 30 (grup I) ve stable anginalı 24 (grup II), toplam 54 hasta dahil edildi. CRP seviyeleri ölçümü ELIZA ve turbidimetri yöntemleri ile ayrı ayrı ikişer kez yapıldı. Her 2 yöntemle göre bulunan değerlerde anlamlı bir farklılık var ise üçüncü kez immüdiffüzyon yöntemi ile çalışıldı.

CRP değerleri (Eliza yöntemi: normal <10 µg/dl) grup I'de (ortalama 99.3±6 µg/dl), grup II'ye (ortalama 6.2±4 µg/dl) kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001).

Sonuçlar unstable anginada CRP seviyelerinde belirgin bir yükselme olduğunu göstermektedir. Bu da aktif koroner arter hastalığı fizyopatolojisinde enflamatuvar komponentin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

GKD Cer. Derg. 1992;1: 98-101

## C-Reactive Protein Elevation in Unstable Angina

In this study, we measured the acute phase reactant C-reactive protein (CRP) levels in the blood samples of 2 group of patients with cardiac disease in order to demonstrate the inflammatory component in unstable angina.

Our study group consisted of 54 patients; 30 patients with unstabel angina (group I) and 24 patients with stable angina (group II). CRP was assayed two times by the methods of ELISA and turbidimetry separately. Immundiffusion technique was used for cheking considerably different results between these 2 methods.

CRP levels were significantly elevated (ELISA method: normal <10 µg/dl) in the group I (mean=99.3±6 µg/dl) compared to the group II (mean=6.2±4 µg/dl) (p<0.001).

The data demonstrate a considerable increase of CRP levels in unstable angina. These findings suggest us that an inflammatory component may play an important role in the pathophysiology of active coronary artery disease.

GKD Cer. Derg. 1992;1: 98-101

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) çeşitli klinik tablolarla kendini gösterebilir. Miyokard infarktüsünün (MI) oluşmasında vazospazm<sup>(1)</sup> ve intrakoroner trombus oluşumunun<sup>(2,3)</sup> başlıca nedenler olduğu ortaya konmuştur. Ancak unstable angina klinik tablosunun

patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Koroner arter spazmı, koroner arter tonus artışı, dolaşan trombosit ürünleri ve prostaglandinler bu sendromun oluşumunda rol oynayabilirler<sup>(4)</sup>. Unstable anginanın, KAH'nın ilerlemesi ile birlikte olduğu, anjiyografik olarak

gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Unstable anginası olan ve akut miyokard infarktüsü (AMI) sonucu veya ani kardiyak ölümlerle kaybedilen vakaların nekropsilerinde, akut tromboz bölgesinde, koroner arter adventisiasında yoğun enflamatuvar değişiklikler saptanmıştır<sup>(5)</sup>. Bu bulgular, unstable anginada, aktif, ilerleyen bir KAH'nın söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Bu aktif KAH'nın temelinde koroner arter enflamasyonu olabilir.

Bu çalışmada, unstable anginalı hastalarda koroner arterlerde enflamatuvar olayın varlığını araştırmak amacıyla, koroner kalp hastalığı olan 2 grup hasta kanında, bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri incelenmiştir.

### Materyal ve Metod

Çalışma grubumuzun oluşturan hastalar 2 ana grupta toplanmışlardır. Bütün hastalar CRP değerleri bilinmeksizin prospektif olarak çalışılmıştır.

Çalışmaya kliniğimizde daha önce iskemik kalp hastalığı tanısıyla izlendiği bilinen veya kliniğimize ilk kez göğüs ağrısıyla başvuran ve EKG'de iskemik ST-T değişiklikleri tespit edilen hastalar dahil edilmiştir.

KAH; aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının birarada bulunması olarak kabul edilmiştir; EKG veya anamnezde geçirilmiş MI bulgusunun olması, EKG'de en az 0.08 sn süren 0.1 mV büyüklükte geçici ST-segment elevasyonu veya depresyonunun görülmesi, koroner anjiyografide en az bir damarda %75 veya üzeri darlık tespit edilmiş olması treadmill testinde anlamlı ST-segment depresyonunun görülmesi ve anamnezde dinlemek veya dil altı nitrogliserinle geçen göğüs ağrısının bulunması.

Hastalar klinik değerlendirme sonucunda stable ve unstable angina olmak üzere ikiye ayrıldılar. Sınıflandırma aşağıdaki açıklanan kriterlere göre yapıldı.

**I. Grup (unstable angina):** Son 1 ay içinde başlayan ve son 48 saat içinde unstable karakterde göğüs ağrısı tanımlayan hastalardan, KAH bulgusu saptanan, EKG'de AMI bulgusu olmayan ve CPK-MB değerleri normal bulunanlar bu gruba alınmıştır.

**II. Grup (stable angina):** Kliniğimize göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda anamnezde stable karakterde göğüs ağrısı (eforla gelen, dinlenmekle ve dil altı nitritle geçen kısa süreli

**Tablo 1.** Hasta gruplarının klinik özellikleri

*	UA	SA
Hasta sayısı	30	24
Ortalama yaşı	61+11	57+8
Cins (E/K)	20/10	20/4
Hipertansiyon	15	11
Diabetes Mellitus	9	6
KKY	5	2
Sigara	10	15
Hiperlipidemi	8	3
Kullandığı ilaçlar		
Beta-bloker	7	6
Ca-antagonisti	24	18
Nitrat	26	20
Heparin	7	3
Aspirin	21	16
Dijital, diüretik	5	6
K/T>0.50	5	6
Anjiyografi	11	8
CRP (ug/dl)	99.2-6	6.2+5

\* UA: Unstable angina; SA: Stable angina; E: Erkek; K: Kadın, KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği. Eliza yöntemi kullanılarak yapılan karşılaştırmada, CRP değerleri UA grubunda, SA grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001).

ağrılar) olanlar, EKG'de yeni ve anlamlı ST-T değişikliği olmayan hastalar ile kliniğimize kardiyak kateterizasyon, aorta-koroner by-pass operasyonu için yatırılmış veya holter monitoring için başvurmuş stabilize hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

Hastalardan son 10 gün içinde büyük bir operasyon geçirmiş olanlar, göğüs ağrısıyla başvuran hasta grubunda EKG bulgusu ve/veya anlamlı CPK-MB değeri yüksekliği ile, gelişen AMI tanısı konanlar, akut bakteriyel veya viral enfeksiyon geçirenler, aktif romatizmal ateş, romatoid artrit ve diğer konnektif doku hastalığı olanlar ile hematolojik veya onkolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmışlardır.

CRP ölçümü: Hastalardan alınan 5 cc venöz kan 12 saat içinde santrifüj edilip +4°C'de 1 veya 2 gün saklandı ya da çalışma öncesi dondurularak bekletildi. Kan örneklerinin hepsi ELİZA ve turbidimetri metodları ile ayrı ayrı ikişer kez değerlendirildi, her iki metoda göre bulunan değerlerde anlamlı bir farklılık var ise son olarak kontrol amacıyla üçüncü bir metod olan immüno-diffüzyon metodu ile tekrar çalışıldı. ELİZA'da 10 µg/ml ve üstü, turbidimetri metodunda ise

0.5 mg/dl'den yüksek değerler patolojik olarak kabul edildi. 7 vakada uyguladığımız immüno-diffüzyon metodunda ise 0.6 mg/dl üzerindeki değerler patolojik kabul edildi. Acil ünitemize başvuran hastalardan ilk 1 saat içinde, klinikte yatan hastalardan, unstable karakterdeki ağrıyı takip eden ilk 4 saat içinde, stable gruptaki hastalardan ise sabah kan örnekleri alındı.

Hastalardan CRP için kan örneği alındığı anda aynı zamanda klinik değerlendirme amacıyla sedimentasyon, lökosit ve enzim (CPK, CPK-MB, LDH, GOT, GPT) için kan örnekleri de alındı. Anlamli enzim ve sedimentasyon yüksekliği olanlarla belirgin lökositozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

*Istatistiki değerlendirme:* Sonuçlar ortalaması±standart deviasyon değerleri olarak bildirildi. Gruplar arası istatistiki değerlendirmede eşlendirilmemiş (unpaired) t testi kullanıldı.

### **Bulgular**

Her 2 gruba ait hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Unstable angina grubunda (grup I) 20 erkek (E), 10 kadın (K) toplam 30 hasta, stable angina grubunda (grup II) 24, (20 E, 4 K) hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hasta grupları demografik özellikleri bakımından birbirleri ile yakınlık gösteriyorlardı. Unstable hasta grubunda 11 (%37), stable angina grubunda ise 8(%33) hastaya koroner anjiyografi uygulandı.

*CRP sonuçları:* ELİZA yöntemi ile bulunan CRP değerleri (patolojik sınır >10 µg/dl) çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanıldı. Grup I'de (n=30) CRP değerleri (20-212, ortalama 99.3±6) patolojik sınırın üzerinde bulundu. Grup II'de 2 vaka hariç CRP değerleri normal bulundu (1-24, ortalama 6.2±4). İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (p>0.001). CRP değerlerinin yüksek olduğu vakalarda klinik ve laboratuvar sonuçları (sedimentasyon, lökosit) yönünden akut enflamatuvar olay tespit edilmedi.

### **Tartışma**

Doku enflamasyonu ve hasarı, birçok plazma proteininin yapımında belirgin bir artışa neden olmakta ve bu olay akut faz cevabı olarak adlandırılmaktadır. Bu proteinlerden CRP'nin serum konsantrasyonu, değişik uyarıların etkisiyle, hızla ve önemli miktarda artar<sup>(6)</sup>. Akut faz cevabının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte CRP artışının interlökin-I aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir<sup>(7)</sup>.

Daha önceki çalışmalarda daha çok AMI ile akut faz cevabı arasındaki ilişki incelenmiştir<sup>(6,8,9)</sup>. De Beer ve ark.'ın<sup>(8)</sup> çalışmasında stable anginalı hastalarda CRP düzeylerinde yükselme olmamış, şiddetli göğüs ağrısı ile yatırılan ancak infarktüs gelişmeyen 7 hastanın 3'ünde yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır.

Kushner ve ark.<sup>(6)</sup> unstable angina tanısı konan 10 hastanın 3'ünde CRP düzeylerini yüksek bulmuşlardır.

Buna karşılık Berk ve ark.'ın<sup>(10)</sup> araştırmasında unstable anginalı, stable anginalı ve iskemik olmayan hasta gruplarında CRP düzeylerine bakılmış, unstable angina grubunda CRP değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da unstable angina tanısı konan hastalarda CRP seviyeleri normal sınırın çok üzerinde ve stable angina grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durumun aktif KAH'nın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Buradaki esas sorun, CRP yükselmesinin yalnızca koroner arterlerdeki enflamatuvar olaylara bağlı olarak mı geliştiği, yoksa kısmende miyokard iskemisi veya hasarının bir sonucu mu olduğudur.

Epidemiyolojik araştırmalar, lökosit sayısı normalin üst hududuna yakın olan şahıslarda, normalin alt sınırına yakın olanlara göre miyokard infarktüsü riskinin yaklaşık 4 kat yüksek olduğunu göstermiştir<sup>(11)</sup>. Mehta J ve ark.'ın<sup>(12)</sup> araştırmasında unstable angina ve AMI'li hastalarda, plazma BB peptid düzeyleri, stable angina veya kontrol grubuna göre yaklaşık 15 kat yüksek bulunmuştur. BB peptid, insan nötrofil elastaz enzimi aracılığı ile fibrin parçalanması sonucu oluşur ve yoğun nötrofil aktivasyonunun bir göstergesidir<sup>(12)</sup>.

Wallsh ve ark. unstable angina tanısıyla koroner bypass operasyonu geçiren 21 hastanın intraoperatif değerlendirmesinde koroner arterlerin bir kısmının üzerinde kırmızı çizgilenmeler görmüş ve bu damarlarından yaptığı adventisya biopsilerinde inflamatuvar hücre grupları ve neovaskülerizasyon tespit etmişlerdir<sup>(13)</sup>.

Kohchi ve ark.'ın<sup>(5)</sup> çalışmasında, unstable anginası olan ve kardiyak ölümlerle kaybedilen vakalar (1.grup), anginası olan ancak kalp dışı nedenlerle ölenler (2.grup), ve iskemik kalp hastalığı olmayanların (3.grup) nekropsilerinde intima lezyonu olan koroner arterlerde adventisya enflamasyonu kantitatif olarak incelenmiş, unstable angina grubunda adventisya enflamasyonu

sıklığı ve miktarı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Unstable angina grubunda koroner arter darlığı ne kadar fazla ise adventisyal enflamasyonun o kadar yoğun olduğu saptanmıştır. Adventisyal enflamasyonu olan koroner arterlerin yarısında perivasküler sinir tutulması da görülmüş, bunun unstable anginanın vazospastik komponenti ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.

Unstable anginada CRP artışının diğer bir açıklama şekli küçük intramiyokardiyal arterlerin mikroembolik tıkanmaları sonucu oluşan mikroinfarktlardır. Falk'ın araştırmasında<sup>(2)</sup>, akut koroner trombozu sonucu ölen 25 vakada epikardiyal arterlerin ve miyokardın mikroskopik incelemesi sonucunda, trombusların %81'inin farklı yaşlarda tabakalanmalar gösterdiği saptanmış, ilerleyen daralmanın tekrarlayan trombuslarla oluştuğu sonucuna varılmıştır. Trombusun bu epizodik büyümesi %73 vakada aralıklı trombus parçalanması ile birlikte gitmektedir. Tam tıkanmadan önceki unstable angina döneminde bu ilerleyen trombotik olay ve trombus parçalanmaları, intramiyokardiyal küçük arterlerin embolik tıkanmaları sonucu mikroinfarktlara yol açmaktadır. Ancak bizim çalışmamızdaki unstable angina grubunda bu şekilde oluşmuş olabilecek mikroinfarktlar CPK-MB düzeyini normalin üzerine yükseltmeyecek kadar küçük olmalıdır. Çünkü CPK-MB'si yüksek olan vakalar çalışma dışı bırakılmışlardır. CPK-MB'yi yükseltmeyecek kadar küçük mikroinfarktların CRP düzeyini bu derece belirgin etkilemelerinin zayıf bir olasılık olduğu düşünülmektedir.

CRP yüksekliği gerçekten koroner arter enflamasyonuna bağlı ise, enflamasyonun tromboz veya vazospazma bağlı olduğu ileri sürülebilir. Makrofajlardan salgılanan enflamatuvar mediyatör interlökin 1, endotelde prokoagülan aktiviteyi uyarak, endotel yüzeyinin trombojenitesini arttırabilir. Interlökin 1'in aynı zamanda vasküler reaktivite üzerine etkisi de bulunabilir<sup>(10)</sup>.

Hangi mekanizma ile olursa olsun, unstable anginada CRP yükselmesi, KAH fizyopatolojisinde enflamasyonun rolü olduğunu düşündürmektedir. Unstable anginada CRP ölçümünün teşhis ve tedavi yönünden klinik yararlılığının ne olduğu henüz belli değildir. Duyarlılığı yüksek olmasına karşın, özgüllüğü düşük bir testtir.

Çünkü özellikle enflamatuvar, enfeksiyöz vb. birçok kalp dışı nedenler ile CRP düzeyi yükselebilir. Ancak kalbe özgü enflamasyon kriterlerinin ortaya konması, unstable angina vakalarında teşhis ve tedaviyi kolaylaştıracaktır.

#### Kaynaklar

1. Masseri A, Chierchia S, L'Abbate A: Pathogenic mechanisms underlying the clinical events associated with atherosclerotic heart disease. *Circulation* 1980, 62: (suppl V): V-3.
2. Falk E: Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985, 71:699.
3. Mendelkorn JB, Wolof NM, Singh S, et al: Intracoronary thrombus in nontransmural myocardial infarction and in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1983, 52:1.
4. Moise A, Throux P, Taeymans Y, et al: Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Eng J Med* 1983, 309:685.
5. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M: Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985, 71:709.
6. Kushner I, Broder ML, Karp D: Control of acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978, 61:235.
7. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Field B: C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1982, 27:345.
8. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB: Measurement of serum CRP concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982, 47:239.
9. Voulgari F, Cumins P, Gardecki T, Beeching N, Stone P, Stuart J: Serum levels of acute phase and cardiac proteins after myocardial infarction, surgery and infarction. *Br Heart J* 1982, 48:352.
10. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in 'active' coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990, 65:168.
11. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matraim A, Dormandy JA: Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987, 257:2318.
12. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al: Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989, 79:549.
13. Wallsh E, Winstein GS, Franzone A, Claval A, Rossi PA, Kreps E: Inflammation of the coronary arteries in patients with unstable angina. *Tex Heart Institute J* 1986, 13:105.