

## UNSTABLE ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN (C-RP) DÜZEYLERİ VE KORONER ARTER TUTULUMU ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Mehmet AKBULUT, Yusuf ÖZKAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 09.06.2000

### The Relation Between C-Reactive Protein (C-RP) And Coronary Artery Lesion In Patients With Unstable Angina Pectoris

#### SUMMARY

The prognosis of unstable angina pectoris in patients with high levels of C-RP is poor. In this study we aimed to determine, the relation between C-RP levels and number of affected coronary arteries and their localisation which are detected by angiography and cardiac troponin T level and the frequency of cardiac events.

A total of 57 male patients with refractory unstable angina pectoris patients with an mean age of  $59 \pm 1$  years and with symptom duration time of  $4.5 \pm 1$  hours were included in the study. None of the patients had myocardial infarction (MI), traumatic injury, inflammation or tumoral events which can affect the acute phase reactants. In the first 48 hours serial ECG and cardiac enzymes were measured at 6 hour intervals. The cases were divided into two groups according to their basal C-RP levels as Group-I (C-RP  $> 5$  mg/dl) and Group-II (C-RP  $\leq 5$  mg/dl). After 72 hours, angiography was performed in all patients. Coronary artery lesion, localisation and the number of affected vessel, cardiac troponin T level and cardiac event number were determined. Except recurrent symptoms, MI and cardiac death were not observed in all subjects.

There was no significant difference between the groups regarding to their age, sex, symptom duration time, affected coronary artery lesion localisation, proximal lesion and risk factors ( $p > 0.05$ ). In Group-I, the number of affected lesions and cardiac troponin T positivity and frequency of cardiac events were significantly higher than in Group-II ( $p < 0.05$ )

In conclusion, high levels of C-RP, an acute phase reactant, in patients with unstable angina pectoris was in close relation with the number of affected vessels, cardiac troponin T positivity and recurrent symptoms.

*Key Words: C-reactive protein, Unstable angina pectoris, Coronary heart disease.*

#### ÖZET

C-reaktif protein (C-RP) düzeyinin yüksek olduğu kararsız angina pektoris (UAP)'li hastaların prognozu kötüdür. UAP'li hastalarda, C-RP seviyesi ile anjiyografik olarak tutulan koroner arter lezyon lokalizasyonu, tutulan damar sayısı, kardiyak troponin T (cTnT) seviyesi ve kardiyak olayların görülme sıklığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmaya, refrakter UAP'li yaş ortalaması:  $59 \pm 1$  yıl; semptom devam süreleri:  $4.5 \pm 1$  saat olan toplam 57 erkek hasta alındı. Hastaların hiçbirinde, akut faz reaktanlarını etkileyebilecek geçirilmiş miyokard infarktüsü

(MI), travmatik yaralanma, inflamasyon ve tümöral hadiseler bulunmamaktaydı. İlk 48 saatte 6 saat ara ile seri EKG ve kardiyak enzim markerleri ölçüldü. Vakalar, bazal C-RP seviyelerine göre Grup-I (C-RP > 5 mg/dl) ve Grup-II (C-RP  $\leq$  5 mg/dl) olmak üzere ikiye ayrıldı. 72 saat sonra tüm vakalara, koroner anjiyografi yapılarak, gruplar arasında tutulan koroner arterlerdeki lezyon lokalizasyonu, damar sayısı, cTnT seviyesi ( $\leq$  1 ng/ml) ve kardiyak olayların görülme sıklığı araştırıldı. Her iki grupta rekürent semptomlar (RS) dışında MI ve kardiyak ölüm görülmedi.

Gruplarda arasında; yaş, cinsiyet, semptomların devam süresi, tutulan koroner arter lezyon lokalizasyonu, lezyon proksimaliği ve risk faktörleri açısından istatistiksel anlamda fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). 1. Grup da, tutulan damar sayısı, cTnT'si (+) olan vaka sayısı ve kardiyak olayların (RS) görülme sıklığı, 2. Gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, akut faz reaktanlarından C-RP seviyesi yüksek UAP'li hastalarda; tutulan damar sayısı, cTnT'nin (+)'liği ve rekürent semptomlar arasında yakın ilişki olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** C-reaktif protein, Kararsız angina pektoris, Koroner arter hastalığı.

## GİRİŞ

Kararsız angina (UAP)'da sistemik inflamasyon belirleyicileri yükselir (1). Aktif hastalıkta akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (C-RP), fibrinojen ve amiloid A protein seviyesinde belirgin yükselme görülür (1). Bu inflamasyon belirleyicileri patojenik, iskemik ve prognostik önem taşır (2).

UAP'da, C-RP seviyesinin yükselme mekanizması henüz tam bilinmemektedir (3). Ancak son zamanlarda C-RP seviyesi yüksek ve daha önce sitomegalovirus infeksiyonu geçiren vakalarda yaygın koroner arter tutulumu olduğu gösterilmiştir (4). Yükselmiş C-RP değerleri, kötü prognoz, medikal tedavi cevabında yetersizliği ve yüksek miyokard enfarktüs (MI) riskini gösterir (2). C-RP değerleri, diğer risk faktörlerinden bağımsız gibi görünmektedir (2).

İnflamatuvar faktörlerin, doku faktörüne benzer prokoagulanlar gibi aracı rol oynadıkları; nötrofil-trombosit etkileşmesini sağlayarak veya trombositler ile nötrofilleri doğrudan etkileyerek trombozu tetikledikleri tahmin edilmektedir (5).

Bu çalışmada, UAP'te C-RP düzeyi ile anjiyografik olarak tutulan koroner arter lezyon lokalizasyonu, tutulan damar sayısı, kardiyak troponin-T (cTnT) seviyesi ve kardiyak olayların görülme sıklığı arasındaki ilişki araştırıldı.

## MATERYAL METOT

Çalışmaya, koroner yoğun bakım ünitesi'nde, refrakter UAP (Brounwald sınıf-III) tanısı ile takip edilen, yaş ortalamaları:  $59\pm 1$  yıl; semptom devam süreleri:  $4.5\pm 1$  saat olan toplam 57 erkek hasta alındı. Hastaların hiçbirinde, akut faz reaktanlarını etkileyebilecek geçirilmiş MI, diabetes mellitus, hipertansiyon, travmatik yaralanma, inflamasyon ve tümöral olaylar bulunmamaktaydı. Vakalar, bazal C-RP seviyelerine göre Grup-I (C-RP > 5 mg/dl; n:30) ve Grup-II (C-RP  $\leq$  5 mg/dl; n:27) olmak üzere ikiye ayrıldı. Tüm vakaların bazal kardiyak enzimleri ve C-RP seviyelerine bakıldıktan sonra ilk 48 saatte, 6 saat ara ile seri EKG ve kardiyak enzimleri tekrarlandı. 72 saat sonra tüm vakalara, koroner anjiyografi yapılarak, gruplar arasında tutulan koroner arterlerdeki lezyon lokalizasyonu, damar sayısı, cTnT seviyesi (cTnT seviyesi  $\leq$  1 ng/ml ise pozitif olarak kabul edildi) ve kardiyak olayların görülme sıklığı araştırıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçların değerlendirilmesinde student's t-testi uygulandı ve p değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1. Bazal Demografik Özellikler ve Anlamlılık Değerleri**

	Grup-I (n:30)	Grup-II (n:27)	P Değeri
Yaş	59±1	58±2	NS
Hipertansiyon	%22	%19.4	NS
Sigara	%4.7	%5.1	NS
Diabet	%3	%3.2	NS
Total kolesterol	231±34	232±29	NS
Trigliserid	215±31	248±15	NS
LDL-Co	157±30	156±37	NS
HDL-Co	35±4	35±3	NS
Obezite	%14.2	%11.4	NS

LDL-Co: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL-Co: Yüksek dansiteli lipoprotein; NS: Anlamsız

### BULGULAR

Gruplar arasında, yaş, cinsiyet, lipid profili, sigara içimi, obezite, semptomların devam süresi ve diğer risk faktörleri açısından farklılık yoktu ( $P<0.05$ ) (Tablo-I). Her iki grupta rekürent semptomlar (RS) dışında inme, MI ve kardiyak ölüm görülmedi.

UAP'li hastalardaki C-RP seviye yüksekliği ile tutulan damar lokalizasyonu ve lezyon proksimalliği arasında istatistiksel anlamda fark bulunamadı ( $P>0.05$ ). Ancak tutulan damar sayısı, cTnT'nin pozitif olduğu vaka sayısı ve rekürent semptomların görüldüğü hasta sayısı arasında istatistiksel anlamda fark gözlendi ( $P<0.01$ ) (Tablo-II).

**Tablo 2. Gruplar arasındaki, tutulan koroner arter lezyon lokalizasyonu, damar sayısı, TT seviyesi ve kardiyak olayların görülme sıklıkları.**

Tutulan Koroner Arterler	Grup-I (n:30)	Grup-II (n:27)	P Değeri
LMCA	3 (%10)	0 (%0)	$P>0.05$
LADCA(proxim.)	11(%36.6)	5 (%18.5)	$P>0.05$
LADCA(orta)	5 (%16.6)	7 (%25.9)	$P<0.05$
CXCA(proxim.)	6 (%20)	3 (%11.1)	$P>0.05$
CXCA(orta)	3 (%10)	4 (%14.8)	$P>0.05$
RCA	2 (%6.6)	8 (%29.6)	$P>0.05$
<b>Tutulan Samar Sayısı</b>			
3-Damar	15 (%50)	5 (%18.5)	$P<0.01$
2-Damar	11 (%36.6)	5 (%18.5)	$P<0.01$
1-Damar	4 (%13.3)	17 (%62.9)	$P<0.05$
<b>TT(+)</b> Vakalar	25 (%83.3)	10 (%37)	$P<0.01$
RS	13 (%43)	4 (%14.8)	$P<0.01$

LMCA: Sol ana koroner arter; LADCA(proxim.): Proximal sol inen koroner arter; LADCA(o...): Orta sol inen koroner arter; CXCA(proxim.): Proximal sirkumfleks koroner arter; CXCA(orta): Orta sirkumfleks koroner arter; RCA: Sağ koroner arter; TT: Troponin T; RS: Kardiyak olaylardan rekürent semptomlar.

## TARTIŞMA

Sağlıklı kişilerde yüksek C-RP değerlerinin artmış koroner arter hastalığı riskiyle ilişkili olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (6). Aynı zamanda HDL-kolesterol ve total kolesterol gibi önemli risk faktörlerinin belirleyiciliğini yükselttiği bildirilmiştir (7). Özellikle lipidleri normal olan düşük riskli kişilerde yüksek C-RP seviyesinin tek başına bağımsız bir koroner arter hastalığı belirleyicisi olduğuna dikkat çekilmiştir (7.8).

MRFIT çalışmasında (9). orta yaşlı yüksek riskli erkeklerde C-RP bağımsız bir koroner arter hastalığı belirleyicisi olarak bulunmuştur.

Akut koroner sendromlu hastaların % 65'inde C-RP seviyesi yükselir (6). C-RP seviyesi, hormon ve antiinflamatuvar ilaçlardan etkilenmez. Ancak kan düzeyi proinflamatuvar sitokinler ve özellikle interlökin-6 tarafından düzenlenir (2). Prognostik değere sahip C-RP, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve Von Willebrand faktöründe ilk 24 saatte beklenen artışların olmaması plazma düzeylerinin hızla azalması, koroner rekanalizasyonun hassas göstergeleri olarak değerlendirilebilir (10). Ancak C-RP seviyesi yüksek vakaların anjiyografik olarak

yaygın koroner arter tutulumu ile birlikte prognozunda oldukça kötü olduğu gösterilmiştir (10). Çalışmamızda C-RP seviyesi yüksek vakalarda, hem rekürent semptomların görülme sıklığı, hemde anjiyografik olarak lezyonlu damar sayısı, CRP seviyesi düşük bulunan vakalara göre daha yüksek bulundu.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, C-RP ve cTnT'nin kararsız angina ve non-Q infarktüslerde ilk 14 günde kardiyak olaylarla ilişkisi araştırılmış ve C-RP düzeyleri yüksek vakalarda kardiyak olayların görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (7.2 ve 1.3 ng/dl) (2). Ayrıca TT, negatif olmasına rağmen artmış C-RP düzeylerinde de prognoz kötü bulunmuştur (2). Sonuçta, C-RP düzeyleri yüksek vakalardaki kardiyak olayların görülme sıklığı cTnT düzeyinden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (2). Çalışmamızda C-RP seviyesi yüksek olan grupta, cTnT'si (+) olan hasta sayısının anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, akut faz reaktanlarından C-RP seviyesi yüksek UAP'li hastalarda; tutulan damar sayısı, cTnT'nin (+)'liği ve rekürent semptomlar arasında yakın ilişki olduğu görüldü.

## KAYNAKLAR

1. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of serum C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
2. Enar R, Özkan AA. Akut miyokard enfarktüsü – Trombolitik tedavi'98. Ekim Tıbbi Yayın, Tatlıdil matbaacılık – İstanbul 1998; 30-230.
3. Jianhui Z, Arshed AQ, Norman JE, et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and CRP levels. *Am J Cardiol* 2000; 85: 140-146.
4. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation, as reflected by elevated CRP levels. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1738-1743.
5. Mazzone A, Deservi S, Ricevuti G, et al: Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358-63.
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of CRP and Serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-428.
7. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. CRP adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
8. Haverkate F, Thompson SG, Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 73: 561-567.
9. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-RP and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
10. Andreotti F, Roncaglioni MC, Hackett DR, et al. Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1553-1560.