

# Aktif Koroner Arter Lezyonlarında C-Reaktif Protein

C-REACTIVE PROTEIN IN ACTIVE CORONARY ARTERY LESIONS

Uz.Dr.Ahmet ALPMAN, Prof.Dr.Derviş ORAL, Prof.Dr.Çetin EROL, Doç.Dr.Kenan ÖMÜRLÜ,  
Uz.Dr.Zehra DAĞALP, Yard.Doç.Dr.Gülgün PAMİR, Prof.Dr.Turhan AKYOL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, ANKARA

## ÖZET

Stabil angina pectoris (SAP) ile anstabil angina pectoris (AAP)'in fizyopatolojik ayırımı hakkındaki bilgilerimiz oldukça azdır. Son yıllarda AAP'de inflamatuvar komponentin olabileceği ve bunun da bu hastalarda vazospazm ve trombozise yol açabileceği üstünde durulmaktadır.

AAP'de inflamasyonun n'ini olup olmadığını araştırmak için 35 AAP'li ve kontrol grubu olarak da 30 SAP'li hastanın serumunda bir akut faz maktan olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri araştırıldı. AAP'li hastaların 28'ine, SAP'li hastaların ise 25'ine koroner anjiyografi yapıldı. CRP yüksekliği (>6 mg/dl) SAP'li grubun % 16.7'sinde görülürken, AAP'li grubun %62.9'unda görüldü ( $p<0.0001$ ). CRP değerleri ile koroner arter skoru arasında korelasyon saptanmadı. AAP'li grupta koroner anjiyografi yapılan hastalar arasında CRP yüksekliği olan hastalarla (n=16) olmayanlar (n=12) arasında koroner arter skor ortalamaları yönünden farklılık bulunmadı.

Sonuçta AAP'in fizyopatolojisinde inflamasyonun rolü olabileceği ve bu inflamasyonun koroner arter lezyonlarının yaygınlığı ve darlık derecesi ile ilişkisi olmadığı düşünüldü. Aynı zamanda CRP pozitifliğinin AAP'in klinik tanısında yardımcı bir veri olarak da kullanılabileceği vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Anstabil angina pectoris, C-reaktif protein

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:14-17

Aterosklerotik kalp hastalığının klinik spektrumunda oldukça önemli bir yeri olan anstabil angina pectoris (AAP), tedavi edilmediği takdirde sıklıkla akut miyokart infarktüsü ile sonuçlanmaktadır. Akut miyokart infarktüsü

Geliş Tarihi: 26.9.1992

Kabul Tarihi: 2.10.1992

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet ALPMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD, ANKARA

14

## SUMMARY

There is little information regarding to the differences of pathophysiologic mechanism between stable angina pectoris (SAP) and unstable angina pectoris (UAP). Recently, it is suggested that an inflammatory component in UAP may contribute to the susceptibility of these patients to vasospasm and thrombosis.

To characterize the presence of inflammation in UAP, blood levels of an acute phase reactant C-reactive protein (CRP) was measured in 35 patients with UAP and 30 patients with SAP. Coronary arteriography was performed in 28 of the patients with UAP and 25 of the patients with SAP. CRP levels were significantly elevated (>6 mg/dl) in 62.9% of the unstable angina group compared to 16.7% of the stable angina group ( $p<0.0001$ ). There was no correlation between CRP levels and coronary artery scores. In the unstable angina group, there was no difference in coronary artery scores between the patients who had increased CRP levels (n=16) and who had not (n= 12).

Thus, we suggested that an inflammatory component may play a role in pathophysiology of UAP and inflammation is not related to the anatomic severity of coronary artery disease. At the same time, increased CRP levels may be useful in differential diagnosis of UAP.

Key Words: Unstable angina pectoris,C-reactive protein

Turk J Cardiol 1993, 6:14-17

sünün fizyopatolojisinde vazospazm ve trombozisin önemi açık bir şekilde gösterildiği halde (1-3), AAP'den sorumlu olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm olgularında son zamanlarda yapılmış çalışmalarda, bu hastalarda akut tromboz görülen koroner arter bölgelerindeki adventisyada inflamatuvar hücrelerin fokal infiltrasyonunun arttığı ve kandaki nötrofil lökositlerin aktive olduğu saptanmıştır (4,5). İnflamasyon ile trombozisin arasındaki

T Klin Kardiyoloji 1993, 6

İlişkiden sorumlu olan mediatörün interlökin-1 olabileceği ve interlökin-1'in endotelde prokoagulan aktiviteye yol açarak normalde trombojenik olmayan endotel yüzeyini trombojenik hale getirebileceği iddia edilmektedir (6). Yapılmış çalışmalarda, angina pektorisli hastalarda inflamatuvar komponentin bulunmasının, bu hastalarda vazospazm ve trombozise eğilimi artırabileceği ve dolayısı ile koroner arterlerdeki inflamasyonun anstabil angina pektorisli yol açabileceği düşünülmektedir (6). Koroner arterlerdeki inflamasyonun, koroner lezyonlarının yaygınlığı ve derecesi ile ilişkisi ise bilinmemektedir.

Bu nedenle stabil angina pektoris (SAP) ve AAP'te interlökin-1'in ortaya çıkardığı bir akut faz reaksiyonu olan C-reaktif protein (CRP) düzeylerini belirlemek, SAP ve AAP'de koroner arter lezyonlarının derecesi ile CRP düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmak üzere çalışma yapıldı.

### MATERYEL VE METOD

Çalışma, 30'u SAP'li, 35'i ise AAP'li toplam 65 hastada, önceden CRP düzeyleri bilinmeksizin prospektif olarak yapıldı. Konjestif kalp yetmezliği olan ve CRP yüksekliğine neden olabilecek inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalarda demografik ve klinik özellikler, kullanılan ilaçlar kaydedildi. Çalışmaya alınma kriteri olarak, hastalarda aşağıda sıralanan koroner arter hastalığı delillerinden en az birinin olması şartı arandı.

1. Eski miyokart infarktüsü varlığı,
2. Elektrokardiyogramlarda geçici ST yüksekliği veya 0.1 mV'luk 0.08 sn süren geçici ST çökmesi,
3. Varsa, eski koroner anjiyografilerde en az bir damarda >%70 daralma,
4. Efor testinde en az 0.1 mV, 0.08 sn süren ST çökmesi.

Koroner arter hastalığı delillerinden en az birinin olması şartıyla SAP ve AAP tanısı, aşağıda sayılan kriterler ile kondu:

SAP tanısı, progresyon göstermeyen, eforla gelen ve dinlenmekle geçen tipik göğüs ağrısı olması, AAP tanısı ise, hastaneye kabulden önceki son 48 saat içinde mevcut olan, aktivitede artış olmaksızın günde bir veya birden fazla gelen ve süresi >15 dk olan, istirahatte veya minimal aktivitede görülen tipik göğüs ağrısı anamnezi ile kondu (6).

Koroner anjiyografi SAP'li 30 hastanın 25'inde, AAP'li 35 hastanın 28'inde yapıldı (p>0.05). Sineanjiyogramlarda koroner arterler darlık olup olmaması ve darlık yüzdesi için çeşitli pozisyonlarda incelendi. Her bir koroner arter Tablo 1'de gösterilen skorlama sistemiyle puanlandırıldı (7). Daha sonra 3 koroner arterin puanları toplanarak koroner arter skoru bulundu. Önemli darlık olarak >%70 kabul edildi.

Tablo 1. Koroner arter darlıkları için puanlama

Röntgenografik Kriter	Puan
• Darlık yok	0
• %50'den az olan darlık	1
• %50 veya daha fazla, ancak %90'dan az olan lokalize darlık	2
• Aynı damarda %50'den fazla, ancak %90'dan az birden fazla darlık	3
• %90 veya daha fazla olan darlık veya darlıklar	4
• Proksimal kısımdan distal kısma herhangi bir doluş görülmeyen tam tıkanıklık	5

### C-reaktif Protein Tayini

CRP tayinleri için kan örneği SAP'li hastalarda hastaneye kabulden sonraki ilk 3 gün içinde, AAP'li hastalarda ise son ağrıdan sonraki 48 saat içinde alındı. CRP tayini hastanemiz İmmünoloji Laboratuvarında, Rapi-Test CRP reaktif (Boehringer) kullanılarak latex-agglütinasyon yöntemi ile semi-kantitatif olarak tayin edildi. CRP'nin normal değeri olarak <6 mg/dl kabul edildi.

### İstatistikî Analiz

İstatistikî analizler Student t testi, chi kare testi ve Spearman rank korelasyon testi ile yapıldı. Veriler ortalamaya değer ± standart sapma olarak ifade edildi ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

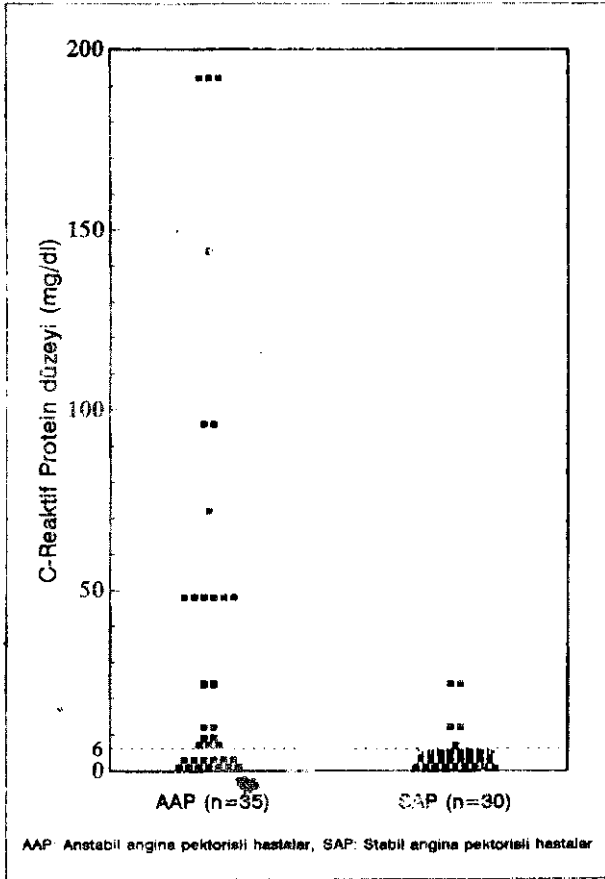
### BULGULAR

SAP ve AAP'li hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. CRP yüksekliği SAP'li 30 hastanın 5'inde (%16.7), AAP'li 35 hastanın ise 22'sinde (%62.9) görüldü (p<0.0001) (Şekil 1).

Koroner anjiyografi yapılan hastaların hepsinde koroner arterlerde değişen derecelerde lezyonlar saptan-

Tablo 2. Stabil ve anstabil angina pektorisli hastaların klinik özellikleri

	Stabil Angin- Pektoris	Anstabil Angina Pektoris	P
Hasta sayısı	30	35	>0.05
Yaş	54.7±10.3	59.0±8.9	>0.05
Cins (E/K)	26/4	31/4	>0.05
Eski Mi	17	19	>0.05
Sigara	18	23	>0.05
Hipertansiyon	5	8	>0.05
Diabetes mellitus	4	5	>0.05
Kullanılan ilaçlar			
Kalsiyum antagonisti	14	19	<0.05
Nitrat	11	14	>0.05
Aspirin	23	28	>0.05
p-bloker	11	14	>0.05
Digital	1	5	>0.05
ACE inhibitörü	—	2	>0.05



Şekil 1. Anstable ve stable angina pektorisli hastalarda C-reaktif protein düzeyleri. Normalin altında (<6 mg/dl) olan değerler kantitatif olarak hesaplanmamıştır.

dı. Her iki grubun koroner anjiyografi bulgularının karşılaştırılması Tablo 3de gösterilmiştir.

Her iki grupta da CRP değerleri ile koroner arter skoru arasında korelasyon saptanmadı. AAP'li grupta koroner anjiyografi yapılan hastalar arasında CRP yüksekliği olan hastalarla (n=16) olmayanlar (n=12) arasında koroner arter skor ortalamaları yönünden farklılık bulunmadı (sırasıyla 6.1+3.5 ve 7.5+2.6).

## TARTIŞMA

AAP'In fizyopatolojik mekanizmalarının ayrıntıları bugün tam olarak bilinmemektedir. AAP'de koroner arter oklüzyon insidensinin yüksek olduğu veya önemli koroner arter darlıklarının olduğu bildirilmesine rağmen, bu sendromda koroner arter hastalığı yaygınlığının SAP'e benzer olduğu görülmüştür (8-13). Çalışmamızda SAP ve AAP'li hastalar arasında gerek koroner arter skoru yönünden, gerekse önemli lezyon görülen damar sayısı yönünden anlamlı farklılık görülmemesi (Tablo 3) bu görüşü doğrular niteliktedir.

Anjiyografik bulgular AAP'in saf bir anatomik antite olmadığını göstermektedir. AAP'in epizodik karakteri ve koroner lezyonların derecesi ile klinik durum arasında korelasyon bulunmayışı, aterosklerozun bizzat kendi

aktivitesinde birtakım sıklık değişikliklerinin olabileceğini gündeme getirmiştir. Bu görüşten yola çıkılarak, son yıllarda bu mekanizmadan koroner arterlerin inflamasyonunun sorumlu olabileceği üstünde durulmaktadır (6). Çalışmamızda SAP'e göre AAP'de çok yüksek oranda bulduğumuz CRP pozitifliği, AAP'de koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonların aktif olmasında inflamasyonun rolü olduğunu düşündürmektedir.

Hayvan modellerinde ateroskleroz patogenezi üstünde yapılan çalışmaların verileri, makrofajdan türeyen faktörlerin düz kas hücre kemotaksisi ve proliferasyonu üstünde önemli etkisi olabileceğini göstermektedir (14). Makrofajların inflamasyondaki rolü bilindiğinden aktif koroner arter lezyonlarında yüksek CRP değerinin, koroner aterosklerotik lezyonda artmış makrofaj aktivitesini yansıtması olasıdır. Vazospazm ve trombozise, genellikle birbirinden bağımsız mekanizmalar olarak düşünülmeyle birlikte, AAP'in fizyopatolojisinde birlikte rol oynayabilir. CRP yüksekliği gerçekten koroner arteritis sonucu oluşmakta ise, buradaki inflamasyon vazospazm ve trombozise yol açabilir. Bu olaylarda makrofajlar esas önemli role sahip gibi görülmektedir. Çünkü oluşturdukları substanslar (lökotrienler, growth faktörler ve prokoagulan aktivite) vasküler reaktivite ve trombojenisiteyi değiştirir (6).

Çalışmamızda gerek SAP ve AAP'li hastalar arasında koroner lezyonların yaygınlığı ve derecesinin farklı olmaması, gerekse AAP'li hastalar arasında CRP yüksekliği görülenler ile görülmeyenler arasında koroner arter skorunun benzer olması, CRP yüksekliğinin ve dolayısı ile inflamasyonun koroner arter lezyonlarıyla fazla ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

AAP'in tanısında CRP ölçümlerinin klinik değeri tam olarak konulabilmiş değildir. Yapılan başka bir çalışmada CRP yüksekliği AAP'de %90, SAP'de %13 olarak bulunmuştur (6). Biz ise çalışmamızda bu oranları

Tablo 3. Koroner anjiyografi bulguları

	Stable angina pektoris (n=25)	Anstable angina pektoris (n=28)	P
Koroner arter skor ortalaması	5.8±3.9	6.7±3.2	>0.05
>%70 darlık olan damar:			
LMCA	1	0	>0.05
LAD	14	15	>0.05
Cx	7	10	>0.05
RCA	9	13	>0.05
1 damar hastalığı*	10	13	>0.05
2 damar hastalığı*	9	6	>0.05
3 damar hastalığı*	2	5	>0.05
<%70darlığı olanlar	4	4	>0.05

LMCA:Sol ana koroner arter, LAD:Sol ön inen arter,

Cx:Sirkümler arter, RCA:Sağ koroner arter

\* >%70 daralma

sırasıyla %62.9 ve %16.7 olarak bulduk. Bu bulgular, CRP pozitifliğinin AAP'in tanısında yardımcı bir kriter olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte CRP'nin dıagnostik bir test olarak kullanımında, CRP'nin spesifitesini etkileyen diğer inflamatuvar hastalıkların varlığı da düşünölmelidir. Her ne kadar biz çalışmamıza CRP yüksekliğine neden olabilecek inflamatuvar hastalık olduğu düşünölen hastaları katmadıysak da CRP'nin tamamen nonspesifik bir marker olması dolayısı ile CRP yüksekliği görölen tüm hastalarımızda, bu yüksekliğin tamamen aktif koroner lezyonlarına bağlı olduğunu düşünmek güçtür. CRP ölçümlerinde olduğuça hassas yöntemler bulunmakla birlikte, hastanemiz laboratuvarlarında mevcut olan ve bizim de kullanmış olduğumuz semi-kantitatif yöntemle, yüksek olan değerleri net bir şekilde kantitatif olarak belirlemek mümkün olmamaktadır, Bununla birlikte bu, yalnızca CRP yüksekliğinin derecesinin tayininde önemli olacaktır. Oysa çalışmamızda SAP'li grupta CRP yüksekliği yalnızca 5 hastada göröldüğü için, her iki grupta CRP yüksekliği görölen hastalar arasında bu yüksekliklerin derecesinin farklı olup olmadığını, İstatistiksel olarak fazla anlamlı olamayacağı için araştırmadık.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; AAP'li hastalarda yüksek oranda bulduğumuz CRP değerleri ve anjiyografik bulgularımız, AAP'in yalnızca anjiyografik bir antite değil, inflamasyonun da eşlik ettiği dinamik bir olay olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle, ileride kolşisin gibi antiinflamatuvar, antitubulin ajanların aktif koroner olaylarında kullanılması (15) gündeme gelebilir. Aynı zamanda tanısı çoğunlukla sübjektif temellere dayanan AAP'de, objektif bir veri olarak CRP pozitifliği tanıda yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

- Maşeri A, Chierchia S, L'Abbate AL. Pathogenetic mechanisms underlying the clinical events associated with atherosclerotic heart disease. *Circulation* 1980; 62:V3-V13.
- Faik E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985; 71:699-708.
- Mandelson JB, Wolf NM, Singh S, et al. Intracoronary thrombus in nontransmural myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1983; 52:1-6.
- 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; 71:709-16.
- Stratford N, Britten K, Gallaher P. Inflammatory infiltrates in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 59:271-6.
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander W. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:168-72.
- Humphries JO, Kuller L, Ross RS, Friesinger GC, Page EE. Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings: a twelve year study of 224 patients. *Circulation* 1974; 49:489-97.
- Holmes DR, Hartzler GO, Smith HC, Fuster V. Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina. *Br Heart J* 1981; 45:411-6.
- Vetrovec GW, Cowley MJ, Overton H, Richardson DW. Intracoronary thrombus in syndromes of unstable myocardial ischemia. *Am Heart J* 1981; 102:1202-8.
- Alison HW, Russell RO, Mantle JA, Kouchoukos NT, Moraski RE, Rackley CE. Coronary anatomy and arteriography in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1978; 41:204-9.
- Hambly RI, Katz S, Hoffman I. Arteriography of coronary disease at clinical onset. *Chest* 1980; 78:686-93.
- Burggraf GW, Parker JO. Prognosis in coronary artery disease: angiographic, hemodynamic and clinical factors. *Circulation* 1975; 51:146-56.
- Roberts WC. The coronary arteries and left ventricle in clinically isolated angina pectoris: an necropsy analysis. *Circulation* 1976; 54:388-99.
- Uebovich SJ, Ross R. A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am J Pathol* 1976; 84:501-13.
- Chaldakov GN. Anti-inflammatory drugs and ischemic heart disease: new considerations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1445-6.