

Kardiyovasküler Risk Belirlemesi İçin Yeni Bir Gösterge: C-Reaktif Protein

C-REACTIVE PROTEIN: A NEW MARKER TO DETERMINE CARDIOVASCULAR RISK: REVIEW

Dr. Turgay ÇELİK,^a Dr. Abdülkadir SAĞDIÇ,^b Dr. Muhammet ÇANDIR^b

^aKardiyoloji AD, ^bİç Hastalıkları AD, GATA, ANKARA

Özet

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörü taşımayan hastaların da kardiyovasküler olaylara maruz kalması, araştırmacıları kardiyovasküler riski daha iyi tahmin ettirecek yeni göstergeler araştırmaya itmiştir.

C-reaktif protein (CRP) ölçümü çok sayıda hastayı içeren çalışmalarda kardiyovasküler risk için güçlü bir gösterge olarak bulunmuştur.

Yüksek duyarlı CRP (hs-CRP) ölçümleri standardize edilmiştir ve yeni yöntemlerle oldukça kolay saptanabilir. Primer koruma çalışmalarında, sağlıklı kişilerde artmış CRP düzeyleri 2-4 kat artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur.

Kardiyovasküler hastalık tanısı almış veya perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) yapılan hastalarda CRP düzeyleri, kısa ve uzun dönem prognozun belirlenmesi bakımından faydalı olabilir; aynı zamanda tekrarlayıcı kardiyovasküler olay riski olan hastaları tanımlamada da kullanılabilir. CRP düzeyleri, statin ve aspirin gibi tıbbi tedavilerden hangi hastaların fayda göreceğinin saptanmasında ve primer/sekonder koruma için tedavi hedeflerinin belirlenmesinde özellikle faydalıdır.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, kardiyovasküler hastalıklar

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:169-175

Abstract

The occurrence of cardiovascular events in patients without conventional cardiovascular risk factors forced the investigators to search for markers providing more accurate cardiovascular risk prediction.

C-reactive protein (CRP) measurement was found to be a strong indicator for cardiovascular risk prediction in studies including large numbers of patients.

High-sensitive CRP (hs-CRP) measurements are standardized and may be easily performed with new methods. In primary prevention studies, elevated CRP levels were related with two- to four-fold rises in cardiovascular risk in healthy subjects.

CRP levels may be useful in determining short- or long-term prognosis in patients with the diagnosis of cardiovascular disease or undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). It may be useful in determining the patients with the risk of recurrent cardiovascular events as well. CRP levels are particularly useful in predicting which patients will benefit from medical treatment such as statins and aspirin, and in determining the treatment goals for primary/secondary prevention.

Key Words: C-reactive protein, cardiovascular diseases

Dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen miyokard infarktüsü (MI) geçiren hastaların yaklaşık olarak yarısında lipid seviyeleri normal olarak saptanmıştır.¹ Prematür koroner arter hastalığı saptanan hastaların çoğunda herhangi bir risk faktörü tanımlanamamıştır. Bu durum, kardiyovasküler riski tahmin etmek için kullanılabil-

ecek yeni belirteçler araştırma ihtiyacını doğurmuştur. Yeni çalışmalarla beraber inflamasyonun, koroner kalp hastalığının patofizyolojisinde anahtar rolü olduğu anlaşılmıştır.²⁻⁵

CRP, interlökin 6 (IL-6), serum amiloid-A (SAA) gibi değişik inflamatuvar belirteçler kardiyovasküler olayların yeni öngörücüsü olarak ortaya çıkmışlardır.

Standardize edilmiş hs-CRP ölçüm metodlarının geliştirilmesiyle birlikte kardiyovasküler risk belirlenmesinde CRP ölçümü ile ilgili bilgilerimiz artmıştır.

Popülasyon tabanlı meta-analiz çalışmalarında, CRP düzeyleri artmış olanlarda majör koroner olay riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir.⁶

Geliş Tarihi/Received: 19.08.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Turgay ÇELİK
GATA, Kardiyoloji AD,
06018, Etlik, ANKARA
benturgay@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

İnflamasyon ve Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalıklarda aterosklerotik lezyonların başlamasında ve ilerlemesinde inflamasyonun rolü iyi bilinmektedir.

Çocuklarda yağlı çizgilenme, daha sonra makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu sonucu kompleks aterom plağı oluşmaktadır.⁷ Bu aterom plaklarının yapısı MI nedeni ile ölen hastaların otopsi örnekleriyle net olarak ortaya konmuştur.⁸

Erken ateroskleroz, damar duvarının lökosit infiltrasyonu ile karakterize olan inflamasyonla başlar. Aterosklerotik hastalığın başlaması ve ilerlemesi dolaşımdaki lökositlerin transendotelial migrasyonu ve adezyonuna bağlı gibi görünmektedir.⁹ Bu olay, hücre adezyon molekülleri aracılığıyla olmaktadır.¹⁰ Monositler dokuda makrofajlara dönüşür; daha sonra lipid birikimi ile köpük hücrelerine dönüşürler ve böylece yağlı çizgilenme başlar.

Daha sonra inflamatuvar hücrelerin ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile fibröz bir "kapsülün çevrelediği" olgun aterosklerotik plak oluşur. Aktive olmuş makrofajlar proteolitik enzimleri ile aterom plağını zayıflatırlar; rüptüre olan aterom plağı da akut koroner sendromlara neden olur.

CRP

CRP bir akut faz reaktanıdır; enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak, serum CRP düzeyleri hızlı olarak yükselme gösterir.

CRP ilk olarak 1930'larda pnömokok pnömonisinin akut fazındaki hastalarda saptanmıştır. Bakteriyel hücre duvarının C-polisakkarit yapısı ile reaksiyona girdiği anlaşılmıştır. Bu durumda CRP düzeyi birkaç günde hızla yükselir ve 1 hafta sonra spesifik antikör cevabı ile normale iner.¹¹

CRP, pentraksin protein ailesinin bir üyesi olarak doğal immünitede rol oynar ve ve IL-6'ya yanıt olarak hepatositlerde sentez edilir.¹¹ IL-6 ve diğer sitokinlerin kaynağı ise aterosklerotik lezyondaki inflamatuvar hücreler ve yağ dokusudur.¹²

Son yıllarda inflamasyonda doğrudan bir rol almadığı düşünülen CRP'nin direkt olarak pro-inflamatuvar duruma katkısı olabileceği gösterilmiş-

tir. CRP'nin monositlerin sitokin ve doku faktörü sentezini arttırdıkları ve endotel hücrelerinden de intrasellüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle ettikleri gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵

Aterosklerotik plaklarda CRP'nin stimüle ettiği kompleman proteinlerinin ve ilgili mRNA'larının arttığı gösterilmiştir.¹⁶ Bu da CRP'nin kompleman aktivasyonunu tetiklediğini göstermektedir.

CRP Ölçümleri

CRP düzeyi inflamatuvar stimulusa yanıt olarak 1000 kat kadar artabilir.¹⁷ Normal bireylerin çoğunda CRP<2 mg/L'dir. Standart ölçümlerde CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri ölçülebilmektedir. Yeni hs-CRP ölçüm metodlarının geliştirilmesiyle beraber bu sınırın altındaki değerler de ölçülebilmektedir. hs-CRP'nin toplumdaki dağılımı normal dağılıma uymaz, sağa doğru eğim gösterir. Bu yüzden risk göstergesi olabilecek akış diyagramları hazırlanmıştır.¹⁸

Amerikan Kalp Birliği (AHA)'nin CRP ile kardiyovasküler risk sınıflaması aşağıdaki gibidir:

hs-CRP<1.0 mg/L = Düşük risk

hs-CRP= 1-3 mg/L = Orta risk

hs-CRP>3.0 mg/L = Yüksek risk¹⁹

İki hafta arayla iki farklı ölçüm önerilmektedir.

Ancak birçok faktör CRP düzeyini etkiler.²⁰

CRP düzeyini arttıranlar:

a- Enfeksiyon

b- Travma

c- Obezite

d- Yaş

e- Sigara

f- Diabetes mellitus

g- Kronik inflamasyon

h- Hormon replasman tedavisi (HRT)

i- Obstrüktif uyku apnesi

CRP düzeyini azaltanlar

a- Artmış egzersiz

b- Kilo kaybı

c- Alkol tüketimi

CRP ölçümlerinde diüurnal değişiklikler tespit edilmemiştir.²¹ Sadece LDL düzeyleri ile CRP arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni ise dislipidemi ve inflamasyon ayrı ayrı, ancak birbirlerini etkileyen durumlar olmasıdır.

Primer Korumada CRP

CRP'nin belki de en önemli klinik kullanımı sağlıklı popülasyonda kardiyovasküler risk tesbiti için tarama testi olarak kullanılmasıdır. "Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT)" çalışmasının epidemiyolojik alt grup çalışmasında sağlıklı popülasyonda kardiyovasküler olaylar ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.²²

Doktorlar Üzerinde Yapılan Sağlık Çalışması (Physicians Health Study)

Koroner arter hastalığı olmadığı bilinen orta yaş grubu 22071 erkek doktora aspirin ve beta karoten verilerek yapılmış bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Ridker ve ark. 8 yıl süreyle 543 olgu ve aynı sayıda kontrol hastasını takip etmişlerdir.²³ MI ya da iskemik inme geçiren hastalarda CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Ancak venöz tromboz ile ilişkisi saptanamamıştır. CRP düzeyleri en yüksek olan erkeklerde MI riskinin 3 kat, inme riskinin ise 2 kat arttığı saptanmıştır. Alt grup bir çalışmada yüksek CRP düzeyi olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin 2.8 kat arttığı gösterilmiştir.

Lipid parametreleri kardiyovasküler risk için iyi araştırılmış serum belirteçleri olduğu için başka bir olgu-kontrol çalışması yapılmış, CRP düzeyleri ile kolesterol düzeyleri birlikte ele alınmış ve muhtemel bir MI için relatif risk 5.0 olarak saptanmıştır. Tek başına CRP için relatif risk 1.5, kolesterol için ise 2.3 bulunmuştur.

Kadınlar Üzerinde Yapılan Sağlık Çalışması (Women's Health Study)

Bu çalışmada, aspirin ile vitamin-E kullanan 28263 sağlıklı post-menopozal kadında kardiyovasküler hastalık ve kanser için primer koruma çalışması yapılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.²⁴

Kardiyovasküler olayların görüldüğü kadınlarda CRP düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (relatif risk 4.4). LDL<130 mg/L olan kadınlar geleneksel olarak düşük riskli sayılmalarına rağmen, CRP düzeyi yüksek ise kardiyovasküler olaylar açısından yüksek riskli olarak kabul edilebilirler.

Diğer Primer Koruma Çalışmaları

MRFIT çalışmasında, yüksek CRP düzeyleri ile artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulun-

muştur, fakat bu ilişki sadece sigara içen grupta anlamlı düzeye ulaşmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda, sağlıklı kişilerde artmış CRP düzeyleri 2-4 kat artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili bulunmuştur.

CRP düzeyleri aynı zamanda artmış peroperatif ve postoperatif kardiyovasküler olay riskini de gösterir.²⁵ Revaskülarizasyon işlemi uygulanmış periferik damar hastalığı olan 51 hasta araştırılmış; preoperatif CRP düzeyi yüksek olan hastaların %65'inin takip eden 24 ay içinde MI geçirdikleri tespit edilmiştir. Görülen o ki, sağlıklı bireylerde artmış CRP düzeyleri diğer faktörlerden bağımsız olarak MI ve inme riskiyle ilgili sağlıklı bilgiler vermektedir. Doktorlar ve Kadınlar Üzerinde Yapılan Sağlık Çalışması'na göre, artmış hs-CRP düzeyleri, kardiyovasküler olay riskini erkeklerde %26 kadınlarda ise %33 arttırmaktadır.

CRP ve Kararlı Angina

Koroner arter hastalığı olduğu bilinen hastalarda CRP düzeyleri prognoz ve uzun dönem risk tahmininde faydalı olabilir. Kronik kararlı anginası olan 60 hastalık küçük bir olgu-kontrol çalışmasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CRP düzeyleri 2 kat yüksek bulunmuştur.²⁶ "European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT)" çalışmasında ayakta koroner anjiyografi için başvuran 1221 hasta çalışmaya alınmıştır. İki yıldan uzun süren takiplerde kardiyovasküler bir olaya maruz kalan 75 hasta karşılaştırılmış, CRP düzeyi yüksek olan hastalarda riskin 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu olayların 1/3'ü CRP değerleri 3.6 mg/L'den fazla olan hastalarda gözlenmiştir.²⁷

CRP ve Kararsız Angina Pektoris

Çeşitli çalışmalarda kararsız koroner sendromu olan hastalarda tekrarlayıcı kardiyak olaylar ile CRP arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.²⁸ Çalışmaların çoğunda anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. "Thrombolysis in Myocardial Infarction II-A (TIMI II-A)" çalışmasında kararsız angina ve ST-elevasyonsuz MI nedeniyle kaybedilen hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.²⁹ Troponin-T negatif bile olsa yüksek CRP

düzeyleri artmış 14 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur; artmış CRP düzeyleri troponin-T pozitif ise en yüksek mortaliteyi göstermiştir. CRP ve troponin-T ölçümü mortalite risk sınıflaması için tamamlayıcı bilgiler verir.

“The Fragmin During Instability In Coronary Artery Disease (FRISC)” çalışmasında kararsız anginalı hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmış ve CRP ile troponin düzeyleri kardiyak ölüm için bağımsız belirteçler olarak saptanmıştır.³⁰ FRISC çalışmasında; CRP<2 mg/L ise, mortalite %5.7; CRP 2-10 mg/L ise mortalite %7.8; CRP>10 mg/L ise mortalite %16.5 bulunmuştur. “The Orfifiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes (OPUS-TIMI 16)” çalışmasında ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu 450 hastaya oral GpIIb/IIIa inhibitörü olan orbofiban verilmiştir.³¹ CRP, troponin, “Brain Natriuretic Peptide (BNP)” seviyeleri MI ve kalp yetersizliği riski için belirteç olarak kullanılmıştır. Pozitif belirteç sayısına göre sınıflama yapıldığında her bir belirteç yüksekliği için neredeyse 2 kat artmış mortalite riski tespit edilmiştir. “The Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy (TACTICS-TIMI 18)” çalışmasında 6 aylık takipte 1 serum belirteç yüksekliğinde 2.1 kat, 2 belirteç yüksekliğinde 3.1 ve 3 belirteç yüksekliğinde 3.6 kat risk artışı tespit edilmiştir.³¹ Yazarlar birden çok belirteç stratejisi belirlenmesinin ve hastaların yüksek olan belirteç sayısına göre kategorize edilmesinin kısa-uzun dönem majör kardiyak olaylar riskini saptamada faydalı olacağı görüşündedirler.

Çalışmalar aynı zamanda CRP ölçümlerinin kararsız anginanın kararlı hale gelmesinden sonra daha duyarlı olacağını ve tekrarlayıcı kardiyovasküler olayları gösterme bakımından stres testlerinden daha spesifik olabileceğinin göstermektedir.

CRP ve MI'sı

Akut MI sonrasında CRP düzeyleri dramatik olarak artar, 2 günde pik yapar ve daha sonra bazal seviyelere iner. CRP düzeyleri infarkt alanının büyüklüğü ve erken reperfüzyon ile ilişkilidir. Bir çalışmada, streptokinaz verilen hastaların ancak

%20'sinde CRP düzeyleri artmıştır.³² Yine CRP düzeyleri düşük olan hastaların akut MI sonrası ilk 6 ay boyunca prognozlarının daha iyi olduğu bulunmuştur.³³ Çok merkezli “The Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events (THROMBO)” çalışmasında 1045 MI sonrası hastanın 2 ay ve 2 yıl sonra CRP ölçümleri yapılmıştır.³⁴ Bu çalışmada CRP düzeyleri tekrarlayıcı koroner olaylar ile ilişkili bulunmasına rağmen çok değişkenli analizde CRP ve SAA gibi belirteçler tekrarlayıcı koroner olaylar için bağımsız öngörücü olarak tespit edilmemişlerdir.

Zebrack ve ark., başka bir çalışmada CRP düzeylerinin riski kararlı anginada 1.8, kararsız anginada 2.7 ve akut MI için sadece 1 kat arttırdığını göstermişlerdir.³⁵ Başka bir çalışmada da trombolitik tedavi verilen 319 hastada gelişte CRP düzeyleri yüksek olanlarda reperfüzyonun daha az olduğu ve bu hastalarda hastane içi mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.³⁶ CRP düzeyleri kararlı angina ve kararsız anginada uzun dönem takipte kardiyak olayların tahmininde kullanılabilmesine karşın akut MI sonrası kısa dönemde gelişebilecek olayları göstermekte yetersiz kalmaktadır.

CRP ve Perkütan Koroner İşlemler (PKİ)

PKİ sonrası CRP düzeyleri artmaktadır.³⁷ Chew ve ark.nın 727 hastayı içeren bir çalışmasında PKİ öncesi CRP düzeyi yüksek olanlarda 30 gün içinde MI ve ölüm oranında tedrici bir artış görülmüştür.³⁸ PKİ sonrası CRP düzeyleri tekrarlayıcı koroner olay riski yüksek olan hastaları saptamamızı sağlayabilir. Stent içi restenozda da CRP düzeyleri kullanılabilir. Ancak, çalışmalar arasında uyumsuzluk vardır. PKİ sonrası devamlı CRP düzeyi yüksek olanlar oral prednisolon ile tedavi edilmiş, 12 aylık olaysız yaşam oranı anlamlı şekilde artmış ve 6. aydaki restenoz oranları azalmış olarak bulunmuştur (%7'e %33).³⁹ PKİ sırasında Gp IIb/IIIa inhibitörü verilmesi, PKİ sonrası CRP düzeylerinin artmasını engelliyor görünmektedir.^{36,40} Koroner stent işlemi uygulanmış, bazal CRP düzeyi yüksek olan hastalarda işlem öncesi klopidoğrel tedavisi 30 gün içindeki MI ve ölüm oranını azaltmaktadır.⁴¹

CRP ve Statinler

Lovastatin ve pravastatin gibi statinlerin lipid seviyelerinden bağımsız olarak CRP düzeyini azalttıkları gösterilmiştir.⁴²⁻⁴⁴ Bu durum statinlerin antiinflamatuvar özelliklerine bağlıdır. “The Cholesterol and Recurrent Events (CARE)” çalışmasında MI sonrasında pravastatin kullanılmış ve inflamatuvar belirteçleri yüksek olanlarda tekrarlayıcı kardiyovasküler olayların %45’i önlenmiştir. Statin tedavisi özellikle CRP düzeyi yüksek olan hastalarda daha etkilidir. “The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)” çalışması lovastatin ile yapılan 5 yıllık bir primer koruma çalışmasıdır.⁴² Bu çalışmada, 5742 hastanın bazal ve 1 yıl sonraki CRP ölçümleri karşılaştırılmıştır. Bazal CRP düzeyi yüksek olan hastalarda koroner olay insidansı artmış olarak görülmüştür. Lovastatin tedavisi lipid profilinden bağımsız olarak CRP düzeyini %14.8 azaltmıştır. Bu tedavi, CRP düzeyi yüksek ve LDL seviyesi normalin altında olan hastalarda kardiyak olayları önlemede faydalı bulunmuştur. Yeni biten “Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)” çalışmasında 80 mg atorvastatin ve 40 mg pravastatin kullanan 3745 hastanın rekürren MI ve koroner nedenlerden ölümleri karşılaştırılmış, tedavi sonrası ulaşılan CRP ve LDL kolesterolü arasında ilişki incelenmiştir. Düşük CRP seviyelerine sahip hastalarda statin tedavisinden sonra LDL kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak yüksek CRP düzeylerine sahip olan hastalara göre daha iyi klinik sonuçlar gözlemlenmiştir.⁴⁵ Bir intravasküler ultrason (IVUS) çalışması olan “Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)” çalışmasında ise; anjiyografik olarak tespit edilmiş koroner arter hastalığı olan 501 hasta 40 mg pravastatin ve 80 mg atorvastatin alan gruplara ayrılarak, bazal ve 18 ay sonraki IVUS görüntülerinde plak progresyonu araştırılmış, aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrası plazma lipoprotein ve CRP düzeylerine de bakılmıştır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda aterosklerozun regresyonunun hem ateroskleroz lipoproteinlerde hem de CRP düzeylerindeki azalmayla güçlü bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.⁴⁶

CRP ve Aspirin

Doktorlar Üzerinde Yapılan Sağlık Çalışması’nda düşük bazal CRP düzeylerinde aspirin kullanımını kardiyovasküler riskin azatılmasında anlamlı bulunmamıştır.²³ Başka bir çalışmada ise aspirin kullanan ve kullanmayan akut koroner sendromlu hastalar arasında CRP düzeyleri açısından fark bulunamamıştır.⁴⁷

Önceden aspirin kullanan koroner arter hastalarında CRP düzeyleri kardiyovasküler olaylar için tahmin ettirici bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde ise düşük doz aspirin serum CRP düzeyleri üzerine etkili bulunmamıştır.⁴⁸

CRP ve HRT

Postmenapozal HRT CRP seviyesini arttırmaktadır.⁴⁹ Kadınlar üzerinde yapılan Sağlık Çalışması’nda HRT alan kadınlarda CRP düzeyleri almayanlara göre 2 kat artmış bulunmuştur.⁵⁰ “The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)” çalışmasında HRT alan kadınlardaki ilk yılda gözlenen artmış kardiyovasküler risk bununla açıklanabilir.⁵¹ Transdermal östrojen tedavisi ise CRP düzeylerini etkilemiyor gibi gözükmemektedir. İlginç olarak, 28 kadında yapılan bir çalışmada simvastatin ve östrojen kombinasyonu ile CRP düzeyindeki artış %70 den %29’a inmiştir.⁵²

Sonuç

PROVE IT ve REVERSAL çalışmaları CRP düzeylerinin düşürülmesinin direkt olarak kardiyovasküler riski ve olayları azalttığını göstermiştir.^{45,46} CRP düzeyleri gelecekte olası kardiyovasküler olay riskini göstermesi bakımından faydalıdır. Primer koruma popülasyonunda kardiyovasküler risk tahmininde hs-CRP ölçümlerinin kullanılabileceğine dair bilgilerimiz önemli ölçüde artmıştır. Vasküler hastalığı olmadığı bilinen sağlıklı kişilerde yüksek bazal CRP düzeyleri, MI, inme, periferik vasküler hastalık ve ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir göstergedir. Yüksek CRP düzeyleri koroner olaylar için riskli olabilecek hasta gruplarını saptamamızı sağlar, tedavi seçiminde etkili olabilir (statin-aspirin). Kararsız anginanın kısa-uzun dönem prognoz tahmininde CRP kullanılabilir. CRP, sadece bir risk belirteci

olmakla kalmayıp kardiyovasküler hastalıkların etiyolojik mekanizmasında da önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:69C-77C.
2. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. lipoprotein-associated inflammatory proteins: Markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46:389-403.
3. de Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:651-7.
4. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10.
5. Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004;62:499-506.
6. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
7. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
8. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:97-103.
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
10. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999;107:85-97.
11. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.
12. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
13. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4:361-8.
14. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercelotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-20.
15. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
16. 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.
17. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
18. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, 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.
20. Stewart SH, Mainous AG 3rd, Gilbert G. Relation between alcohol consumption and C-reactive protein levels in the adult US population. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:437-42.
21. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426-30.
22. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
23. 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.
24. 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.
25. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: Predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:800-3.
26. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzias P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793-8.
27. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
28. Bazzino O, Ferreiros ER, Pizarro R, Corrado G. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:1235-9.
29. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, 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.
30. 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.

31. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multi-marker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
32. Pietila K, Harmoinen A, Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987;58:225-9.
33. Pietila KO, Harmoinen A, Jokinity J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17:1345-9.
34. Harb TS, Zareba W, Moss AJ, et al. THROMBO Investigators. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:216-21.
35. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9.
36. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:782-9.
37. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515-8.
38. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
39. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1935-42.
40. 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.
41. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001;88:672-4.
42. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, 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.
43. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
44. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1676-81.
45. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
46. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
47. Kennon S, Price CP, Mills PG. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1266-70.
48. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: A placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2036-41.
49. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
50. 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.
51. Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, et al. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Heart J* 2003;146:870-5.
52. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA, Csako G, Cannon RO 3rd. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:1531-3.