

Egzersiz neden olduğu miyokardiyal iskemi ile yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve neopterin ilişkisi

The relation between exercise- induced myocardial ischemia and high-sensitive C-reactive protein and neopterin levels

Nurcan Başar, Ayşe Saatçi Yaşar¹, Gönül Erden², Kumral Çağlı, Nihat Şen, Fatma Metin, Asuman Biçer Yeşilay³, Özgür Malçok Gürel, Fırat Özcan, Metin Yıldırımka², Zehra Gölbaşı, Ali Rıza Erbay

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara

¹Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara

³Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) ve neopterin, ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Bu çalışmada kararlı anjina pektorisli (KAP) hastalarda, egzersiz stres testi (EST) esnasında oluşan miyokard iskemisi ile hsCRP ve neopterin seviyeleri arasındaki ilişki ve EST ile hsCRP ve neopterin düzeylerinde meydana gelen değişimin tıkaçıcı koroner lezyon varlığını öngörmedeki yeri araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmamız prospektif, gözlemsel olarak dizayn edildi. Çalışmaya KAP ile takip edilen 45 hasta alındı. Egzersiz stres testi pozitif grupta 23 (15 erkek, yaş ortalaması 54±10 yıl), EST-negatif grupta 22 hasta (14 erkek, yaş ortalaması 52±9 yıl) mevcuttu. Her hastadan EST'den 1 saat önce ve 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde hsCRP ve neopterin düzeyleri belirlendi. Egzersiz stres testi pozitif olan hastalara koroner anjiyografi yapılarak tıkaçıcı koroner lezyon varlığı ve Gensini skoru ile yaygınlığı değerlendirildi.

Bulgular: Egzersiz stres testi öncesi hsCRP ve neopterin düzeyleri iki grup arasında benzer iken EST sonrası hsCRP düzeyleri, EST-pozitif grupta daha yüksek izlendi (p=0.03); neopterin düzeyleri açısından EST sonrasında iki grup arasında fark saptanmadı (p=0.4). Egzersiz stres testi, EST-pozitif olan grupta hem hsCRP hem de neopterin düzeylerinde anlamlı artışa neden olurken (sırasıyla, 3.8±2.8 mg/L'den 4.3±3.1 mg/L'ye, p=0.001; 8.7±4.0 nmol/L'den 13.1±10.0 nmol/L'ye, p=0.001), egzersiz stres testi negatif olan grupta sadece neopterin düzeylerinde anlamlı artış izlendi (6.9±1.8 nmol/L'den 9.0±3.9 nmol/L'ye, p=0.001). Tıkaçıcı koroner lezyon varlığı ve yaygınlığı ile herhangi bir noktada bakılan hsCRP ve neopterin düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki izlenmedi. İstatistiksel analiz Ki-kare, eşleştirilmemiş t, Mann-Whitney U ve Wilcoxon rank testleri ile yapıldı. Testlerin öngördürücü değerini belirlemede lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Sonuç: Kararlı anjina pektorisli hastalarda tıkaçıcı lezyonun varlığından bağımsız olarak pozitif egzersiz stres testi sonrasında oluşan hsCRP artışı, miyokardiyal iskemi sırasında oluşan immün aktivasyonun bir göstergesi olabilir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010 Aralık 1; 10(6): 502-7*)

Anahtar kelimeler: Egzersiz stres test, kararlı anjina pektoris, hsC-reaktif protein, neopterin, tıkaçıcı koroner lezyon, testlerin prediktif değeri

ABSTRACT

Objective: High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and neopterin are associated with atherosclerosis. We aimed to evaluate the association between hsCRP and neopterin, and myocardial ischemia during exercise stress test (EST) in patients with stable angina pectoris (SAP) and to assess the predictive value of these mediators in obstructive coronary artery disease.

Methods: Forty-five patients with SAP were included in this prospective observational study. EST- positive group included 23 patients (15 males, mean age 54±10 years) and EST-negative group-22 patients (14 males, mean age 52±9 years). In each patient, blood samples were obtained 1 hour before and 30 minutes after EST. In EST-positive group, coronary angiography was performed to determine the presence and severity of coronary artery lesions as assessed by Gensini score. Statistical analysis was performed using Chi-square, unpaired t, Mann-Whitney U and Wilcoxon rank tests. Logistic regression analysis was used to establish the predictive value of tests.

Results: Before EST, hsCRP and neopterin levels were similar between the two groups, however, hsCRP levels were higher in EST-positive group after EST (p=0.03). There was no significant difference between the two groups with respect to neopterin levels after EST (p=0.4). In EST-positive group, EST resulted in significant increases in both hsCRP and neopterin levels (from 3.8±2.8 mg/L to 4.3±3.1 mg/L, p=0.001; from 8.7±4.0 nmol/L to 13.1±10.0 nmol/L, p=0.001, respectively). In EST-negative group only neopterin levels significantly increased after EST (from 6.9±1.8 nmol/L to 9.0±3.9 nmol/L, p=0.001). No relation was observed between the obstructive coronary lesions and the levels of hsCRP or neopterin at any point.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nurcan Başar, Karargahtepe Mahallesi, Çamaltı Sokak, No: 41 / 3, Keçiören 06120, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 306 18 22 Faks: +90 312 312 41 20 E-posta: nurcanbasar@gmail.com

Bu çalışma 24-27 Ekim 2008 tarihlerinde İstanbul, Türkiye'de yapılan 24. Ulusal Kardiyoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur

Kabul Tarihi/Accepted Date: 08.03.2010 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 15.10.2010

© Telif Hakkı 2010 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2010 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.158

Conclusion: In SAP patients, independent with the existence of obstructive coronary lesion, elevated levels of hsCRP after EST might be an indicator of immune activation caused by myocardial ischemia. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010 December 1; 10(6): 502-7*)

Key words: Exercise stress test, stable angina pectoris, C-reactive protein, neopterin, obstructive coronary lesion, predictive value of tests

Giriş

Sistemik inflamasyon ve immün aktivasyon aterosklerozun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (1) ve inflamasyonla ilişkili belirteçlerin iskemik olaylarla ilişkisi gösterilmiştir (2-4). C-reaktif protein (CRP), koroner arter hastalığı risk faktörlerinden bağımsız olarak iskemik olaylar için güçlü bir belirteçtir (5, 6). Benzer şekilde, inflamasyonla ilişkili bir belirteç olan neopterin de kararlı anjina pektorisli (KAP) hastalarda kardiyovasküler olayları öngördürücü bir piteridin bileşiğidir (7).

Ağır egzersiz sırasında kardiyak nedenlere bağlı ani ölüm sıklığında artış izlenmiştir (8). Akut kardiyak olay gelişme riski özellikle düzenli egzersiz yapmayan koroner arter hastalarında artmıştır (9-11). Egzersizin neden olduğu oksidatif stres sırasında mikrovasküler inflamasyonun ve lökosit aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (12). Cosin-Sales ve ark. (13) sendrom X'li hastaların dökümanente edilmiş iskemik atakları ile yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) değerleri arasında anlamlı korelasyon göstermişlerdir. Kararlı anjina pektorisli hastalarda miyokart iskemisi ile hsCRP ve neopterin düzeyleri arasındaki ilişki ise henüz net olarak ortaya konulmamıştır.

Bu çalışma KAP'lı hastalarda, egzersiz stres testinin (EST) ve EST esnasında oluşan miyokardiyal iskeminin serum hsCRP ve neopterin seviyeleri üzerine olan etkisini araştırmak ve EST ile hsCRP ve neopterin düzeylerinde oluşan değişimin, tıkalı koroner lezyon varlığını ve Gensini skoru ile belirlenmiş yaygınlığını öngörmeye rolü olup olmadığını değerlendirmek için planlanmıştır.

Yöntemler

Hasta seçimi

Çalışmamız prospektif, gözlemsel olarak dizayn edildi. Çalışmaya kliniğimizde KAP ile takip edilen ve koşu bandı EST yapılan hastalar dâhil edildi. Kararlı anjina pektoris en az iki aydan beri semptom kompleksinin kararlı olması, anjinanın sıklık, süre, kolaylaştırıcı faktörlerinde değişim olmaması ve miyokart hasarı kanıtlarının olmaması olarak tanımlandı. Tüm bireylerin, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra sözlü onamaları alındı. Dışlanma ölçütleri: Kapak hastalığı varlığı, kararsız anjina pektoris, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altında olması, istirahat elektrokardiyografisinde test sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirecek bulguların olması (sol dal bloğu, Wolf-Parkinson-White sendromu, belirgin ST-T değişiklikleri gibi), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertiroidi, hipotiroidi, aktif enfeksiyon, kollajen doku hastalıkları, malignite varlığı, orta-ciddi karaciğer veya böbrek hastalığı ve obezite varlığı (vücut kütle indeksi >30 kg/m²) dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Bu ölçütlere göre alınan 45 hasta EST sonucuna göre EST pozitif olanlar (n=23, 15 erkek, 8 kadın, yaş ortalaması 54±10 yıl)

ve EST negatif olanlar (n=22, 14 erkek, 8 kadın, yaş ortalaması 52±9 yıl) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Egzersiz stres testi

Egzersiz stres testi, 48 saat öncesinden kardiyak etkili ilaçların kesilmesini takiben koşu bandı (Kardiyosis Treadmill egzersiz testi sistemi, Türkiye) ve modifiye Bruce protokolü kullanılarak yapıldı. Egzersiz stres testin'de ≥ 2 mm ST segment depresyonu (yatay veya aşağı-eğimli) gelişmesi, pozitif sonuç olarak kabul edildi. Egzersiz stres testi pozitif olan tüm hastalara konvansiyonel selektif koroner anjiyografi (KAG) yapıldı.

Serum hsCRP, neopterin düzeylerinin ve tam kan sayımlarının ölçümü

Tüm hastalarda efor testinden 1 saat önce ve testten 30 dakika sonra antekübital bölgeden alınan venöz kan örneklerinde hsCRP ve neopterin düzeyleri bakıldı ve tam kan sayımı çalışıldı. Neopterin ve hsCRP düzeyleri için kan örnekleri sitrik asit içeren tüplere alındı, 2000G'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C'de saklandı. Serum neopterin düzeyleri radioimmünoassay yöntemiyle (RIA kit, Brahms, Hennigsdorf-Berlin, Germany) ve üreticinin önerdiği test prosedürüyle ölçülürken hsCRP düzeyleri, immünonefelo-metrik yöntemle (CardioPhase hsCRP, Dade Behring, Marburg, Germany) ölçüldü. HsCRP için üretici normal değeri <3 mg/L olup, ortalama "intra-assay" ve "inter-assay" varyasyon katsayısı (CV) değerleri sırasıyla <4.4 ve <5.7 idi. Neopterin için üretici normal değerleri 3.1-7.7 nmol/L olup ortalama "intra-assay" ve "inter-assay" CV değerleri sırasıyla <7 ve <11 idi.

Tam kan sayımı için venöz kan örnekleri K2EDTA içeren tüplere alındı ve ADVIA 2120 (Siemens, Germany) analizöründe analiz edildi. Ayrıca tüm hastaların lipid profili ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümü yapıldı.

Anjiyografik değerlendirme

Egzersiz stres testi pozitif olan hastalara iki hafta içinde standart Judkins tekniği ile ve rutin projeksiyonlarla KAG yapıldı. Anjiyografik görüntüler, hastaların kliniği ve laboratuvar değerleri hakkında bilgisi olmayan iki deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirildi. Tıkalı koroner arter hastalığı, anjiyografide görülen ve ≥ 50 darlığa yol açan lezyon varlığı olarak tanımlandı. Tıkalı koroner arter hastalığı tespit edilen her hastada, koroner arter hastalığının yaygınlığını belirlemek için Gensini skoru hesaplandı (14).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences Program, for Windows 13.0, Chicago, IL,

USA) paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare, sayısal verilerde ikili bağımsız grupların karşılaştırılmasında non-parametrik dağılımda Mann-Whitney U testi, parametrik dağılımda eşleştirilmemiş bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Aynı grup içinde sayısal verilerin EST öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon T testi kullanıldı. Tıkaçıcı koroner lezyon varlığı ve Gensini skoru ile ilişkili parametrelerin belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bütün testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Egzersiz stres testi pozitif olan ve olmayan grupların başlangıç demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İki grup arasında cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içiciliği, kolesterol ve trigliserid düzeyleri, beyaz küre sayısı, ESH ve aspirin, statin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve beta-bloker kullanım sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

Grupların EST verileri ve EST öncesi ve sonrası hsCRP ve neopterin seviyelerini de içeren laboratuvar verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Ortalama egzersiz süresi açısından gruplar arasında fark izlenmezken, EST sırasında ulaşılan maksimum kalp hızı EST-pozitif olan grupta anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0.004$). Egzersiz stres testi öncesi bazal hsCRP ve neopterin düzeyleri EST-pozitif grupta EST-negatif gruba göre daha yüksektir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.06$ ve $p=0.17$). Egzersiz stres testi sonrasında ölçülen hsCRP düzeyleri EST-pozitif olan grupta EST-negatif olan gruba göre daha yüksektir ($p=0.03$) ancak neopterin düzeyleri açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir.

EST-pozitif grupta, hem hsCRP hem de neopterin düzeylerinde EST sonrasında başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı artış saptanmıştır (sırasıyla, $p=0.001$; $p=0.001$). Egzersiz stres testi negatif grupta ise hsCRP'de anlamlı değişim izlenmezken neopterin düzeylerinde EST sonrasında anlamlı artış izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.1$ ve $p=0.001$) (Tablo 3).

EST-pozitif olan grupta 13 hastada tıkaçıcı, 10 hastada ise tıkaçıcı olmayan koroner lezyon tespit edildi. Tıkaçıcı koroner arter hastalığı olan ($n=13$) ve olmayan ($n=10$) hastalar karşılaştırıldığında, bazal hsCRP düzeyleri, EST sonrası hsCRP düzeyleri, bazal neopterin düzeyleri, EST sonrası neopterin düzeyleri ve EST ile hsCRP ve neopterin düzeylerinde meydana gelen değişimin boyutu açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4).

Yaş, trigliserid düzeyi, total kolesterol düzeyi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyi, açlık kan glikozu, EST öncesi ve sonrası hsCRP ve neopterin düzeyleri, hsCRP ve neopterinde EST sonrası oluşan değişimin boyutu, EST'de ulaşılan maksimum kalp hızı, EST süresi ve Gensini skoru parametrelerini içeren korelasyon analizinde Gensini skorunun analize dahil edilen parametrelerden hiçbirleriyle ilişkili olmadığı görülmüştür. Lojistik regresyon

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	EST pozitif grup (n=23)	EST negatif grup (n=22)	*p
Yaş, yıl	54±10	52±9	AD
Cinsiyet, Erkek/Kadın, n	8/15	8/14	AD
Hipertansiyon, n (%)	4 (21)	4 (22)	AD
Sigara, n (%)	7 (44)	7 (47)	AD
Diyabetes mellitus, n (%)	4 (21)	3 (16)	AD
Total kolesterol, mg/dl	213.4±38.4	193.8±32.3	AD
HDL-kolesterol, mg/dl	49.0±8.8	47.3±11.0	AD
LDL-kolesterol, mg/dl	137.3±35.7	120.0±25.8	AD
Trigliserid, mg/dl	134.0±60.7	133.2±52.2	AD
ESH, mm/saat	14.1±10.6	9.2±10.1	AD
Hemoglobin, g/dl	14.5±1.8	14.9±1.3	AD
Aspirin, n (%)	22 (95)	20 (90)	AD
Statin, n (%)	6 (26)	7 (31)	AD
Beta-bloker, n (%)	13 (56)	11 (50)	AD
ACE inhibitörü, n (%)	3 (13)	2 (9)	AD
Vücut kütle indeksi, kg/m ²	25.2±2.3	24.8±2.6	AD

Değerler ortalama ± standart sapma ve oran/yüzde olarak verilmiştir
*bağımsız örneklem t testi ve Ki-kare testi
ACE - anjiyotensin dönüştürücü enzim, AD - anlamlı değil, ESH - eritrosit sedimentasyon hızı, EST - egzersiz stres testi, HDL - yüksek dansiteli lipoprotein, LDL - düşük dansiteli lipoprotein

Tablo 2. Çalışma gruplarının egzersiz stres testi ve test öncesi-sonrası laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	EST pozitif grup (n=23)	EST negatif grup (n=22)	p*
Ortalama egzersiz süresi, dk	9.8±2.5 9.3 (7.1-15.2)	10.5±2.7 10.3 (7-15.5)	0.3
Maksimum kalp hızı, atım/dk	150±16 149 (120-177)	164±16 166 (119-187)	0.004
EST öncesi hsCRP düzeyi, mg/L	3.8±2.8 3.5 (0.28-9)	1.9±1.1 1.77 (0.47-3.9)	0.06
EST sonrası hsCRP düzeyi, mg/L	4.3±3.1 4 (0.29-9.9)	2.0±1.0 2.34 (0.41-3.68)	0.03
EST öncesi neopterin düzeyi, nmol/L	8.7±4.0 8.45 (4.7-37.2)	6.9±1.8 7.6 (4.1-20.3)	0.2
EST sonrası neopterin düzeyi, nmol/L	13.1±10 10.1 (5.1-55)	9.0±3.9 9 (4.96-42.1)	0.4
EST öncesi beyaz küre, x10 ³ /uL	6.2±1.9 6.2 (4.1-9.8)	7.4±2.0 6.8 (4.86-11)	0.1
EST sonrası beyaz küre, x10 ³ /uL	7.5±2.4 6.4 (4-8.2)	7.8±2.0 6.9 (5.1-12.9)	0.8

Değerler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir
*Mann-Whitney U testi
EST - egzersiz stres testi, hsCRP - yüksek duyarlılıklı C - reaktif protein

analizinde, analize dâhil edilen parametrelerden hiçbirinin tıkaçıcı koroner arter hastalığının varlığını ve yaygınlığını bağımsız öngörücü etkisi olmadığı izlenmiştir.

Tablo 3. Egzersiz stres testi öncesi ve sonrası ölçülen hsCRP ve neopterin düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	EST pozitif grup (n=23)		p*	EST negatif grup (n=22)		p*
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
hsCRP, mg/L	3.8±2.8 3.5 (0.28-9)	4.3±3.1 4 (0.29-9.9)	0.001	1.9±1.1 1.77 (0.47-3.9)	2.0±1 2.34 (0.41-3.68)	0.1
Neopterin, nmol/L	8.7±4.0 8.45 (4.7-37.2)	13.1±10.0 10.1 (5.1-55)	0.001	6.9±1.8 7.6 (4.1-20.3)	9.0±3.9 9 (4.96-42.1)	0.001

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir
*Wilcoxon testi
EST - egzersiz stres testi, hsCRP - yüksek duyarlılıklı C - reaktif protein

Tablo 4. Tıkalıcı koroner lezyonu olan ve olmayan hastaların hsCRP ve neopterin düzeyleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Tıkalıcı koroner lezyon varlığı (n=13)	Tıkalıcı olmayan koroner lezyon varlığı (n=10)	p*
EST öncesi hsCRP düzeyi, mg/L	4.3±2.5 4.59 (0.32-8.46)	3.5±2.7 1.95 (0.96-6.7)	0.5
EST öncesi neopterin düzeyi, nmol/L	8.1±1.6 8.5 (5.0-37.2)	11.1±6.0 10.3 (7.16-25)	0.2
EST sonrası hsCRP düzeyi, mg/L	4.7±2.7 5.2 (0.5-9.96)	4.6±3.0 4 (1.88-8.98)	0.9
EST sonrası neopterin düzeyi, nmol/L	16.2±12.2 12.6 (5.1-55)	12.4±7.8 11 (8.5-29.8)	0.4
EST öncesi ve EST sonrası ölçülen hsCRP düzeylerindeki değişim, mg/L	0.6±0.6 0.15 (0.07-3.8)	0.5±0.9 0.28 (0.02-1.5)	0.3
EST öncesi ve EST sonrası ölçülen neopterin düzeylerindeki değişim, nmol/L	12.1±21.0 3.75 (0.1-38.0)	1.1±1.4 0.93 (0.29-4.79)	0.06

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir
*Mann-Whitney U testi
EST - egzersiz stres testi, hsCRP - yüksek duyarlılıklı C - reaktif protein

Tartışma

Bu çalışma, kararlı anjina pektorisli hastalarda egzersiz stres testi ile gösterilmiş miyokardiyal iskemi ile hsCRP düzeyi arasında ilişki olduğunu göstermektedir ve bu da miyokardiyal iskemi sırasında oluşan immun aktivasyonun bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte bu çalışmada, tıkalıcı koroner lezyon varlığı ve yaygınlığı ile hsCRP ve neopterin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir.

Sistemik inflamasyon ve immün aktivasyon aterosklerozun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (15). Fibrinojen, ferritin, CRP veya neopterin gibi inflamasyon belirteçleri vasküler hastalığı olanlarda hastalığın yaygınlığı ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (16). Klasik bir akut faz reaktanı olan CRP, inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyonun hassas bir belirteçidir. C-reaktif protein, temel olarak karaciğerde sentezlenir ve sentezi IL-6 tarafından uyarılır (17, 18) ancak CRP'nin karaciğer dışında, aterosklerotik plaklar, nöronlar, monositler ve lenfositler tarafından

sentezlendiği de bilinmektedir (19). Yudkin ve ark. (20) sağlıklı bireylerde endotel disfonksiyonu ile CRP arasında anlamlı ilişki göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, koroner arter hastalardaki yüksek CRP düzeyleri ile bozulmuş endotel reaktivitesi ilişkilendirilmiştir (21). Cosin-Sales ve ark. (13) normal koroner anjiyografiye sahip olup anjinası olan kişilerde, dökümanite edilmiş iskemik ataklar ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon göstermişlerdir. Türkoğlu ve ark. (22) kararlı anjina pektorisli ve pozitif efor testi saptanan hastalarda, yüksek CRP düzeylerinin, koroner arter hastalığı varlığı için bağımsız bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Uluçay ve ark. larının (23) yaptıkları çalışmada ise, KAP'lı hastalarda hsCRP ile koroner lezyon varlığı ve ciddiyeti arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda benzer şekilde tıkalıcı koroner lezyon varlığı ile EST öncesi ve sonrası bakılan hsCRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ve hiçbir parametre tıkalıcı koroner arter hastalığını bağımsız olarak predikte etmemektedir. Ayrıca EST öncesi ve EST sonrası ölçülen hsCRP düzeylerindeki değişim ile Gensini skoru arasında da korelasyon izlenmemiştir.

Daha önceki çalışmalar fizyolojik veya patolojik 'shear stress' varlığında oluşan oksidatif stresin, heterotipik hücre agregasyonunda artışa ve trombositlerin yapışma yüzeylerinde ve lökositlere bağlanmalarında artışa yol açtığını göstermiştir (24, 25). Egzersizin neden olduğu oksidatif stres mikrovasküler inflamasyonu ve lökosit aktivasyonunu arttırmaktadır. Hipoksi sırasındaki oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri mikrovasküler inflamatuvar yanıtı hızlandırır ve bu da lökosit-endothelyal yapışmayı güçlendirir ve vasküler geçirgenlikte artış yaparak lökosit migrasyonunu artırır (12, 26). Anjiyografik olarak normal koronerleri ve reversibl miyokardiyal kanlanma defekti olan bireylerde iskemi sırasında endothelyal disfonksiyon ve transmiyokardiyal laktat üretimi izlenmiştir (27). İskemi sırasında hsCRP düzeylerinin arttığı görülmüştür (13). İskemiye takip eden reperfüzyon sonrasında kısa bir sürede (yaklaşık 15 dakika) serbest oksijen radikallerinin oluşumu, kompleman sistem aktivasyonu, koroner endotheline nötrofil tutunması ve IL-6 ve IL-1 gibi akut proinflamatuvar sitokinlerin aktive olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (28). Yamashita ve ark. (29) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KAP ve kararsız anjina pektorisli grupta, IL-12 düzeylerini anlamlı düzeyde yüksek bulurken, kararsız anjina pektorisli grupta IL-6 ve hsCRP düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptamışlar ve hsCRP düzeyleri ile inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinler

arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, EST pozitif grupta EST sonrası ölçülen hsCRP düzeyleri EST öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuş, EST negatif grupta ise EST ile hsCRP düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda, EST ile oluşturulan iskemi sonrası erken dönemde yükselmiş olan hsCRP düzeyinden aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler gibi karaciğer dışı dokuların sorumlu olduğu görüşünü desteklemektedir.

Neopterin, aktive T-lenfositlerden salınan ve proinflamatuvar bir sitokin olan γ -interferon uyarısı ile monosit kökenli makrofajlarda sentezlenip salınmaktadır (16). Enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların varlığı, ciddiyeti ve progresyonu ile neopterin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Neopterinin aterosklerotik plakların aktivitesini gösterdiği de ileri sürülmektedir (30, 31). Hem kararlı koroner arter hastalığında hem de akut koroner sendromlarda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur (32, 33). Schumacher ve ark. (34), akut miyokart enfarktüsü (MI) hastaları sağlıklı kontrol grubu ve KAP'lı hastalarla karşılaştırdığında neopterin düzeylerini akut MI'lı hastalarda yüksek bulmuşlardır. Kararlı anjina pektorisli 297 hastanın 1 yıllık takiplerinde neopterin majör kardiyak olayların bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (7). Artmış neopterin düzeyleri ayrıca hipertansif ve tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalıklı bireylerde istenmeyen kardiyak olay gelişimi ile (35) ve koroner revaskülarizasyon yapılan hastalarda hastalığın hızlı seyri ile ilişkili bulunmuştur (36). Serum neopterin düzeylerinin akut koroner sendromda arttığı ve çatlak plak varlığını belirlemede, nötrofil sayısı ve CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (37). Çalışmamızda KAP'lı hastalarda egzersizin neden olduğu iskemi ile neopterin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmamakla birlikte efor testi pozitif olan grupta egzersizin yol açtığı iskemi sonrası neopterin değerlerinde ılımlı bir artış izlenmiştir. Ayrıca CRP'de izlenen anlamlı artışın neopterin düzeylerinde izlenmemiş olması çalışma grubundaki hasta sayısının az olması ve neopterin ile karşılaştırıldığında CRP'nin KAP'lı hastalarda daha güçlü ve hassas bir belirteç olmasından kaynaklanıyor olabilir. Margaritis ve ark. (38) egzersiz ile inflamatuvar yanıtın indüklenmesinin kanıtı olarak neopterin düzeyinde ve beyaz küre sayısında değişiklik olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde hem EST pozitif hem de EST negatif grupta, EST ile neopterin düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir ancak tıkaçıcı koroner lezyon varlığı ile EST öncesi ve EST sonrası bakılan neopterin düzeyleri arasında ve EST ile neopterin düzeylerinde meydana gelen değişim ile Gensini skoru arasında korelasyon izlenmemiştir.

Çalışma kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, hasta sayısının az olmasıdır. Miyokardiyal iskemi sırasında oluşan inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi için daha çok hastanın dâhil edildiği geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışmada, kararlı anjina pektorisli hastalarda hsCRP düzeyi ile egzersiz stres testi ile gösterilmiş miyokardiyal iskemi arasında ilişki bulunmuştur. Ancak tıkaçıcı koroner lezyon varlığı ve yaygınlığı ile hsCRP ve neopterin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. Kararlı anjina pektorisli hasta grubunda iskemi patogenezinde hsCRP ve neopterin rolünü anlamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
- Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286: 2136-42.
- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-13.
- 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.
- Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti 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.
- Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Quiles J, Roy D, Kaski JC. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005; 26: 457-63.
- Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984; 311: 874-7.
- Thompson PD, Funk EJ, Carleton RA, Sturner WQ. Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980. *JAMA* 1982; 247: 2535-8.
- Cobb LA, Weaver WD. Exercise: A risk for sudden death in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 215-9.
- Friedewald VE Jr, Spence DW. Sudden cardiac death associated with exercise: the risk-benefit issue. *Am J Cardiol* 1990; 66: 183-8.
- Prabhakar NR, Kumar GK. Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia. *Biol Chem* 2004; 385: 217-21.
- Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1468-74.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
- Fiotti N, Giansante C, Ponte E, Delbello C, Calabrese S, Zacchi T, et al. Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1999; 145: 51-60.

16. Schroecksnadel K, Frick B, Winkler C, Fuchs D. Crucial role of interferon-gamma and stimulated macrophages in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 205-13.
17. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-90.
18. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762: 102-7.
19. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986; 164: 321-6.
20. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
21. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-6.
22. Türkoğlu E, Gürgün C, Zoghi M, Türkoğlu C. The relationship between serum c-reactive protein levels and coronary artery disease in patients with stable angina pectoris and positive exercise stress test. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 199-202.
23. Uluçay A, Demirbağ R, Yılmaz R, Ünlü D, Gür M, Selek S, et al. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence, and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. *Angiology* 2008; 58: 657-62.
24. Wang JS, Liao CH. Moderate-intensity exercise suppresses platelet activation and polymorphonuclear leukocyte interaction with surface-adherent platelets under shear flow in men. *Thromb Haemost* 2004; 91: 587-94.
25. Wang JS, Chow SE, Chen JK. Strenuous, acute exercise affects reciprocal modulation of platelet and polymorphonuclear leukocyte activities under shear flow in men. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2031-7.
26. Wood JG, Johnson JS, Mattioli LF, Gonzalez NC. Systemic hypoxia promotes leukocyte-endothelial adherence via reactive oxidant generation. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1734-40.
27. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974; 34: 501-5.
28. Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML, et al. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation* 1995; 92: 1866-75.
29. 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.
30. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, Holt DW, Kaski JC. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet* 1997; 349: 1252-3.
31. Garcia-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 956-62.
32. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703-7.
33. Auer J, Berent R, Labetanig E, Eber B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis* 2001; 3: 297-301.
34. Schumacher M, Eber B, Tatzber F, Kaufmann P, Esterbauer H, Klein W. Neopterin levels in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992; 94: 87-8.
35. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Quiles J, Zouridakis E, Kaski JC. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 627-9.
36. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 110: 1747-53.
37. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2004; 90: 847-52.
38. Margaritis I, Tessier F, Richard MJ, Marconnet P. No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. *Int J Sports Med* 1997; 18: 186-90.