

## Kararlı koroner arter hastalarında günlük döngü içinde artış gösteren yüksek duyarlıklı CRP düzeyinin uzun dönem kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılabilirliği

### Usefulness of high-sensitivity CRP increases during circadian rhythm for prediction of long-term cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease

Dr. Mevlüt Koç, Dr. Durmuş Yıldırım Şahin, Dr. Onur Kadir Uysal, Dr. Osman Karaarslan, Dr. Esra Dönmez, Dr. Gülcan Abalı,<sup>#</sup> Dr. Mustafa Kemal Batur<sup>#</sup>

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Adana

#### ÖZET

**Amaç:** Kararlı koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerde günde farklı zamanlarda ölçülen yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin uzun dönem kardiyovasküler olay (KVO) gelişimini öngörmedeki değeri araştırıldı.

**Çalışma planı:** Çalışmaya kararlı KAH tanısı konan 94 hasta (70 erkek, 24 kadın; ort. yaş 58±9) alındı. Altı saatlik aralıklar ile sabah (06:00), öğle (12:00), akşam (18:00) ve gece (24:00) hs-CRP serum düzeyleri ölçüldü. Sabah ölçülen hs-CRP düzeyinden öğle ölçülen hs-CRP düzeyinin çıkarılması ile hs-CRP düzeyindeki mutlak değişim (mutlak ΔCRP) hesaplandı ve bu değer öğle hs-CRP'ye oranlanması ile hs-CRP'deki nispi değişim (nispi ΔCRP) hesaplandı. Hastalar ortalama 40.2±8.0 ay takip edilerek KVO açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Takip süresi boyunca 24 hastada (%25.5) KVO gelişti. Kardiyovasküler olay görülen hastalarda, görülmeyenlere göre serum kreatinin, B-tipi natriüretik peptid, sabah, akşam ve gece hs-CRP düzeyleri, mutlak ve nispi ΔCRP, sol atriyum diyastol sonu çapı anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Lojistik regresyon analizinde, sadece sol atriyum diyastol sonu çapı ve mutlak ΔCRP KVO gelişimi ile bağımsız ilişki gösterdi (sırasıyla OR=1.11, %95 GA 1.003-1.236,  $p=0.044$  ve OR=1.58, %95 GA 1.195-2.090,  $p=0.001$ ). Mutlak ΔCRP'deki her 1 mgr/l artış KVO gelişim riskini %58.1 artırmaktaydı. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizinde, mutlak ΔCRP için 2 mgr/l kesim değerinin KVO gelişimini öngörmede duyarlılığı %89.5, özgüllüğü %84.2 bulundu.

**Sonuç:** Bulgularımız, hs-CRP düzeyinde gün içindeki mutlak artışın kararlı KAH hastalarında uzun dönem prognostun öngörülmesinde yardımcı olabileceğini göstermektedir.

#### ABSTRACT

**Objectives:** We investigated the value of circadian variations in high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in prediction of long-term cardiovascular events (CVE) in patients with stable coronary artery disease (CAD).

**Study design:** The study included 94 patients (70 men, 24 women; mean age 58±9 years) with stable CAD. High-sensitivity CRP levels were measured at six-hour intervals, namely, morning (06:00), midday (12:00), evening (18:00), and midnight (24:00). Absolute change in hs-CRP (absolute ΔCRP) was calculated by subtracting the midday hs-CRP level from that of the morning. Relative change in hs-CRP (relative ΔCRP) was calculated by dividing absolute ΔCRP by the midday hs-CRP level. The patients were followed-up for a mean of 40.2±8.0 months for monitoring of CVE.

**Results:** During the follow-up period, CVE occurred in 24 patients (25.5%). Patients who developed CVE exhibited significantly higher serum creatinine, B-type natriuretic peptide, morning, evening, and midnight hs-CRP levels, absolute and relative ΔCRP, and left atrial end-diastolic diameter compared to patients without CVE ( $p<0.05$ ). In logistic regression analysis, only left atrial end-diastolic diameter and absolute ΔCRP were independent predictors of CVE (OR=1.11, 95% CI 1.003-1.236,  $p=0.044$  and OR=1.58, 95% CI 1.195-2.090,  $p=0.001$ , respectively). Every 1 mg/l increase in absolute ΔCRP represented a 58.1% increase in CVE risk. In receiver operating characteristics curve analysis, the cut-off value of 2 mg/l for absolute ΔCRP predicted CVE with 89.5% sensitivity and 84.2% specificity.

**Conclusion:** Our findings suggest that absolute circadian increases in hs-CRP levels may be helpful in predicting long-term CVEs in patients with stable CAD.

Geliş tarihi: 09.05.2011 Kabul tarihi: 18.08.2011

Yazışma adresi: Dr. Mevlüt Koç, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Seyhan Uygulama Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, 83027 Sok., 01170 Kurttepe, Çukurova, Adana. Tel: 0322 - 355 03 03 e-posta: mevlutkoc78@yahoo.com

<sup>#</sup>Şimdiki kurumu: Acıbadem Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

© 2011 Türk Kardiyoloji Derneği

**K**ardiyovasküler hastalıklarda enflamasyon belirteçlerinden en yaygın olarak çalışılan değişken yüksek duyarlıklı C-reaktif proteindir.<sup>[1,2]</sup> Yüksek duyarlıklı CRP'nin kardiyovasküler olay gelişimini belirlemede LDL-kolesterol düzeyinden daha güçlü bir gösterge olduğu gösterilmiştir.<sup>[3,4]</sup> Bu önemli etkisi nedeniyle hs-CRP, Kanada Kardiyovasküler Derneği'nin 2009 erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar korunma kılavuzunda majör kardiyovasküler risk faktörü ve statin tedavisinin ikincil hedefi olarak kabul edilmiştir.<sup>[5]</sup>

Daha önce yayımlanan bir çalışmamızda, koroner arter hastalığı olan bireylerde hs-CRP düzeyinin gün içinde değişim gösterdiği ve sabah ölçülen hs-CRP düzeyinin belirgin olarak günün diğer zamanlarından yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[6]</sup> Kardiyovasküler hastalıkların tanı, tedavi ve prognozu için hs-CRP düzeyinin doğru ve tutarlı bir şekilde saptanması önemlidir. Yüksek duyarlıklı CRP düzeyinin günüçi değişim gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar ışığında, hs-CRP'nin hangi zaman diliminde ölçülen değerinin veya değişiminin KAH prognozu için belirleyici olduğunun saptanması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, kararlı KAH olan olgularda gün içinde farklı zamanlarda ölçülen hs-CRP düzeylerinin ve hs-CRP düzeyindeki günüçi değişimin uzun dönem KVO gelişimini belirlemedeki önemi araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

### Hasta grubu

Çalışmaya kararlı KAH tanısı ile izlenen 94 hasta (70 erkek, 24 kadın; ort. yaş 58±9) alındı. Tüm hastalarda KAH tanısı anjiyografik olarak konmuştu. Koroner arter hastalığına eşlik eden ileri böbrek yetersizliği (serum kreatinin >2.0 mgr/dl), akut veya kronik karaciğer yetersizliği, hipotroidi, hipertroidi, solunum sistemi hastalığı (kronik tıkayıcı akciğer hastalığı, kronik bronşit, pulmoner emboli), birincil pulmoner hipertansiyon, son bir ay içinde akut koroner sendrom, sol veya sağ kalp yetersizliği, doğuştan kalp hastalığı, ileri derecede kapak hastalığı (aort darlığı, mitral darlığı ve yetersizliği) ve aritmisi (atriyal fibrilasyon, sık ventriküler erken vuru) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Yüksek duyarlıklı CRP düzeyini etkileyecek sistemik hastalıklar dışında, bilinen aktif enfeksiyonu olan veya bu nedenle ilaç kullanmakta olan (diş sorunları için dahil) hastalar alınmadı. Ayrıca, hs-CRP düzeyi 10 mgr/l üzerinde olan hastalarda ayrıntılı olarak enfeksiyon odağı tek-

rar arandı ve hastalarda enfeksiyon olmamasına dikkat edildi. Bütün hastaların öyküleri alınarak fizik muayenele-ri yapıldı. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara

kullanımı ve ailede kalp hastalığı öyküsü risk faktörü olarak kaydedildi. Hastaların elektrokardiyografileri ve telekardiyografileri çekilerek, tam kan sayımı, idrar analizi, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri, serum lipitleri ile böbrek, karaciğer ve tiroit fonksiyon testleri, homosistein, B-tipi natriüretik peptit ve sistatin C ölçümleri yapıldı. Hastaların KAH için tedavileri kılavuz bilgileri göz önünde bulundurulularak uygun şekilde düzenlendi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve imzalı rıza formları alındı. Çalışma bölgesel etik kurulu tarafından onaylandı.

### Ekokardiyografi

Ekokardiyografi incelemeleri VIVID 7 model cihaz (GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) ve 3.5 MHz prob kullanılarak yapıldı. İncelemeler, hasta sırtüstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, ikiboyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı. M-mod ekokardiyografi ölçümleri, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine uygun olarak, parasternal uzun eksen görüntülerden elde edildi.<sup>[7]</sup> Bu yöntemle sol ventrikül sistol ve diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum diyastol ve sistol sonu çapları ölçüldü. İkiboyutlu ekokardiyografik inceleme ile her iki ventrikülün duvar hareketleri, kapak yapısı ve fonksiyonları, perikardiyal patolojiler incelendi. Sol ventrikül için, sistol ve diyastol sırasında ventrikülün en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra, ekokardiyografi cihazındaki yazılım programı ile, SV ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson kuralına göre otomatik olarak hesaplandı.<sup>[8]</sup> Nabız dalgalı Doppler ekokardiyografide apikal 4-boşluk görüntüde örnek hacim mitral kapak uçlarına konularak SV doluş tipi incelendi.<sup>[9]</sup> Sol ventrikül diyastolik erken (E) ve geç (A) zirve akım hızları, bu iki dalganın oranları (E/A) bulundu. Doku Doppler ekokardiyografisi benzer şekilde, apikal 4-boşluk görüntüde, örnek hacim SV lateral halkasına konularak yapıldı. Sol ventrikül sistolik (Sm), erken ve geç diyastolik (Em ve Am) hızları ve Em/Am oranı belirlendi.

### Kısaltmalar:

hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
KAH	Koroner arter hastalığı
KVO	Kardiyovasküler olay
ROC	Alıcı işletim karakteristiği
SA	Sol atriyum
SV	Sol ventrikül

### Yüksek duyarlılık CRP laboratuvar incelemesi

Açlık ve yirmi dakikalık istirahat süresini takiben, hs-CRP ölçümü için EDTA'lı tüplere antekübital venden, altı saatlik aralıklar ile 10 ml kan örneği sabah (06:00), öğle (12:00), akşam (18:00) ve gece (24:00) saatlerinde alındı. Örnekler +4 °C'de 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve üst faz plazma kısmı hs-CRP ölçümü için başka bir tüpe alındı. Ayrılan serumdan immünelometrik yöntemle (BN ProSpec System protein analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, ABD) hs-CRP ölçüldü. Yüksek duyarlılık CRP düzeyindeki mutlak değişim (mutlak ΔCRP) sabah ölçülen hs-CRP düzeyinden öğle ölçülen hs-CRP düzeyinin çıkarılması ile hesaplandı. Yüksek duyarlılık CRP düzeyindeki nispi değişim ise (nispi ΔCRP) mutlak ΔCRP düzeyinin öğlen saatinde ölçülen hs-CRP'ye oranlanması ile hesaplandı.

### Takip protokolü

Yüksek duyarlılık CRP'nin olumsuz klinik olayları öngörmedeki değerinin değerlendirilmesi için, hastalar ortalama 40.2±8.0 ay takip edildi. Takipte, üç veya altı ay aralıklarla kontrol klinik değerlendirme yapıldı ve hastaların tedavileri düzenlendi. Hastaneye kontrole gelemeyen hastalardan ise, çalışmaya alınmasından 6 ay ve 12 ay sonra telefon bağlantısı ile klinik bilgi alındı. Ani kalp ölümü, miyokart enfarktüsü nedeniyle ölüm veya hastaneye yatış, yeni ortaya çıkan kalp yetersizliği, akut koroner sendrom ve tekrarlayan koroner revaskülarizasyon olayları KVO olarak kabul edildi.

### İstatistiksel değerlendirme

Tüm analizler SPSS 15.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama± standart sapma ile, normal dışı dağılım gösteren değişkenler ortanca ve çeyreklerarası aralık ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Gruplararası tekdeğişkenli karşılaştırmalarda, sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda t-testi ve varyans analizi, parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U-testi ve Kruskal-Wallis testine başvuruldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Kardiyovasküler olay gelişimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi için, tekdeğişkenli analizler sonucunda p değeri <0.10 bulunan değişkenler çokdeğişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Bu analiz sonucunda önemli bulunan değişkenlerdeki birim artışa göre riskteki artış veya azalış olasılık oranı (odds ratio) ile

belirtilirdi. Kardiyovasküler olay gelişimini bağımsız olarak belirleyen parametrelerin kesim değerlerinin belirlenmesi için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Kardiyovasküler olay gelişimi ile ilgili bulgular

Takip süresi içinde KAH'li 94 hastanın tümüne ulaşıldı. Yirmi dört hastada (%25.5) KVO gelişimi saptandı. Bunlar altı hastada kardiyak ölüm; yedi hastada akut koroner sendrom, iki hastada kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatış, dokuz hastada tekrarlayan revaskülarizasyon şeklinde idi. Tüm hastalar aspirin veya klopidogrel kullanmaktaydı; ayrıca, 70'i (%74.5) statin, 41'i (%43.6) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, 32'si (%34) anjiyotensin reseptör blokeri, 22'si (%23.4) beta-bloker, 21'i (%22.3) kalsiyum kanal blokeri kullanmaktaydı. Kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında demografik özellikler ve medikal tedavi kullanım oranları benzer bulundu.

### Kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları

Serum kreatinin, B-tipi natriüretik peptid, sabah, akşam ve gece hs-CRP düzeylerinin ve mutlak ΔCRP ve nispi ΔCRP'nin KVO gelişen grupta anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Diğer laboratuvar değişkenleri iki grupta benzerdi (Tablo 1).

Kardiyovasküler olay saptanan hasta grubunda SA diyastol sonu çapı anlamlı derecede büyük bulundu. Diğer ekokardiyografi parametreleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).

### Kardiyovasküler olay gelişimini öngören bağımsız belirteçler

Kardiyovasküler olay gelişimini bağımsız olarak belirleyen değişkenlerin belirlenmesi için, tekdeğişkenli analizde p değeri <0.10 bulunan faktörler (kreatinin, sabah, akşam ve gece hs-CRP, mutlak ΔCRP, nispi ΔCRP ve SA diyastol sonu çapı) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon analizinde, sadece SA diyastol sonu çapı ve mutlak ΔCRP düzeyinin diğer parametrelerden bağımsız olarak KVO gelişimi ile ilişkili olduğu bulundu (Tablo 2). Olasılık oranlarına göre mutlak ΔCRP düzeyindeki her 1 mgr/ml ve SA diyastol sonu çapındaki her 1 mm artışın KVO gelişim riskini sırasıyla %58.1 ve %11.4 artırdığı saptandı.

**Tablo 1.** Hasta gruplarının demografik özellikleri, laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları

	Kardiyovasküler olay						p
	Var (n=24)			Yok (n=70)			
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			58.0±9.1			57.7±9.1	0.879
Cinsiyet							0.375
Erkek	19	79.1		51	72.9		
Kadın	5	20.8		19	27.1		
Sigara	12	50.0		26	37.1		0.193
Hipertansiyon	15	62.5		42	60.0		0.514
Diabetes mellitus	10	41.7		22	31.4		0.251
Hiperlipidemi	14	58.3		30	42.9		0.141
Aile öyküsü	4	16.7		17	24.3		0.350
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )			27.4±3.1			28.3±4.4	0.355
Sistolik kan basıncı (mmHg)			120±13			122±12	0.455
Diyastolik kan basıncı(mmHg)			77.1±8.6			78.1±8.7	0.608
Nabız (atım/dk)			73.2±10.4			74.5±10.9	0.613
Glukoz (mmol/l)			116±52			118±52	0.903
Kan üre nitrojeni (mg/dl)			41.1±22.2			33.8±16.4	0.096
Kreatinin (mgr/dl)			1.1±0.2			1.0±0.3	<b>0.049</b>
HDL-kolesterol (mmol/l)			39.0±7.6			41.0±10.3	0.390
LDL-kolesterol (mmol/l)			108±35			107±34	0.899
Sistatin C (mgr/l)			1.2±0.3			1.0±0.4	0.110
B-tipi natriüretik peptit (pg/ml)*			62.7 (36.6-133)			31.8 (77.8-13.0)	<b>0.012</b>
Homosistein (ugr/dl)			3.0±1.2			2.8±1.2	0.790
Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (mgr/l)							
Sabah*			10.6 (5.2-19.5)			4.1 (2.9-7.5)	<b>0.001</b>
Öğle*			4.5 (1.8-8.0)			3.2 (1.8-6.3)	0.240
Akşam*			7.1 (2.8-14.5)			3.5 (2.0-6.3)	<b>0.031</b>
Gece*			7.9 (3.8-17.1)			3.7 (2.0-6.6)	<b>0.003</b>
Mutlak ΔCRP*			3.8 (2.4-7.4)			1.1 (0.3-1.9)	<b>0.001</b>
Nispi ΔCRP (%)*			123 (73-191)			30 (8-74)	<b>0.001</b>
Ekokardiyografi bulguları							
İnterventriküler septum diyastolik kalınlık (mm)			10.9±1.9			10.4±1.3	0.213
Arka duvar diyastolik kalınlık (mm)			10.8±1.8			10.2±1.4	0.185
Sol atriyum diyastol sonu çapı (mm)			43.6±6.9			39.6±5.5	<b>0.011</b>
Sol ventrikül							
Diyastol sonu çapı (mm)			55.4±12.8			52.1±9.1	0.236
Sistol sonu çapı (mm)			38.8±14.4			33.4±8.3	0.050
Ejeksiyon fraksiyonu (%)			60.7±7.3			62.9±4.9	0.388
E/A oranı*			0.8 (0.6-1.8)			0.8 (0.7-1.1)	0.874
Yavaşlama zamanı (msn)			185±54			208±53	0.119
İzovolümetrik gevşeme zamanı (msn)			105±26			117±25	0.103
Sm dalgası (cm/sn)			9.5±2.3			10.2±2.4	0.253
Em/Am oranı*			0.8 (0.6-1.6)			0.8 (0.6-1.3)	0.893

\*Değerler ortanca (çeyreklerarası aralık) olarak verilmiştir.

**Tablo 2. Kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız belirteçler**

	Tekdeğişkenli analizde p<0.10 bulunan tüm değişkenler alındı			Tüm değişkenler içinden mutlak ve nispi ΔCRP dışlandı		
	Olasılık oranı	%95 güven aralığı	p	Olasılık oranı	%95 güven aralığı	p
Mutlak ΔCRP	1.580	1.195 - 2.090	<b>0.001</b>	–	–	
Sol atriyum diyastolik çap	1.114	1.003 - 1.236	<b>0.044</b>	1.120	1.021 - 1.228	<b>0.016</b>
Sabah CRP	0.498	0.192 - 1.298	0.154	1.124	1.038 - 1.218	<b>0.004</b>

Kardiyovasküler olay gelişimini belirlemek için regresyon analizine alınan parametrelerden mutlak ΔCRP ve nispi ΔCRP dışlanarak yapılan yeni lojistik regresyon analizinde, sadece SA diyastol sonu çapı ve sabah hs-CRP düzeyinin KVO gelişimi ile bağımsız ilişkili olduğu görüldü (Tablo 2). Olasılık oranlarına göre, sabah hs-CRP düzeyindeki her 1 mgr/ml ve SA diyastol sonu çapındaki her 1 mm artış KVO gelişimi riskini sırasıyla %12.4 ve %12.0 artırmaktaydı.

#### Kardiyovasküler olay gelişimini belirlemede ROC analizi

Kardiyovasküler olay gelişimi ile bağımsız ilişki gösteren değişkenler ve tüm hs-CRP düzeyleri ile KVO ilişkisi için ROC eğri analizi yapıldı (Tablo 3). Öğle hs-CRP düzeyi hariç, diğer hs-CRP değerleri ve SA diyastol sonu çapı için ROC eğrisi altında kalan alanın KVO gelişimi ile yakın ilişkisi olduğu görüldü. Eğri altında kalan alanlar mutlak ΔCRP, nispi ΔCRP, sabah hs-CRP ve SA diyastol sonu çapı için sırasıyla 0.882, 0.764, 0.759 ve 0.689 bulundu (Tablo 3). Bu analizde, mutlak ΔCRP için 2 mgr/l kesim değerinin duyarlılığı %89.5, özgüllüğü %84.2 idi.

### TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu, hs-CRP düzeyindeki günüçi değişim ile hesaplanan mutlak

ΔCRP artışının, SA diyastol sonu çapı ile birlikte KAH'de uzun dönem prognozu öngörmeye bağımsız ve güçlü belirteçler olduğunun saptanmasıdır. Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu, gün içinde farklı zamanlarda ölçülen hs-CRP düzeylerinin farklı sınır değerler ile KVO gelişimini belirlediğinin bulunmasıdır. Ayrıca, sabah ölçülen hs-CRP düzeyi günün diğer zamanlarda ölçülen hs-CRP düzeylerine göre KVO gelişimini daha anlamlı olarak belirlemektedir.

Koroner arter hastalarında hs-CRP'nin tanılmal ve prognostik önemi ile ilgili en fazla çalışma yapan araştırmacı Ridker'dir. Ridker<sup>[10]</sup> hs-CRP'nin gün içindeki değişimi ile ilgili çalışmamızı incelemiş, serum kolesterol ve kan basıncında olduğu gibi hs-CRP'nin de gündün güne, aydan aya ve yıldan yıla değişebileceğini belirtmiştir. Ayrıca, miyokart enfarktüsünün en fazla sabah saatlerinde oluşu ile çalışmamızda ortaya konan hs-CRP'nin en yüksek sabah saatinde görülmesinin ilişkili olabileceğini bildirmiştir.<sup>[10]</sup> Yüksek duyarlılıklılı CRP'nin akut koroner sendromda artış gösterdiği ve bu artışın prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Ridker<sup>[10]</sup> çalışmamızda KAH hastalarında meydana gelen günüçi hs-CRP yükselmesinin günlük aktivite sırasında ciddi koroner darlıklar üzerinde meydana gelen sessiz iskemi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Bu fikirden yola çıkarak, önceki çalışmamıza

**Tablo 3. Kardiyovasküler olay gelişimini bağımsız olarak belirleyen parametreler ve yüksek duyarlılıklılı CRP değerleri için ROC eğri analizi**

Değişkenler	Eğri altında kalan alan	%95 güven aralığı	p	Sınır değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Mutlak ΔCRP	0.882	0.799 - 0.964	<b>&lt;0.001</b>	2 mgr/l	89.5	84.2
Nispi ΔCRP	0.764	0.639 - 0.888	<b>0.001</b>	%50.0	78.9	64.9
Sabah hs-CRP	0.759	0.639 - 0.884	<b>0.001</b>	5 mgr/l	78.9	61.4
Öğle hs-CRP	0.581	0.449 - 0.713	0.240	3.5 mgr/l	62.5	55.7
Akşam hs-CRP	0.649	0.519 - 0.778	<b>0.031</b>	4 mgr/l	62.6	57.1
Gece hs-CRP	0.707	0.588 - 0.826	<b>0.003</b>	4.5 mgr/l	70.8	84.2
Sol atriyum diyastol sonu çapı	0.689	0.538 - 0.840	<b>0.014</b>	40 mm	73.7	60.0

alınan hastaları uzun dönem takip ederek hs-CRP düzeyleri ve değişimi ile KVO arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda, KAH hastalarında uzun dönem prognoz ile ilişkili birçok klinik, ekokardiyografi ve laboratuvar parametresi bulunmasına rağmen, sadece SA diyastol sonu çapı ve mutlak  $\Delta$ CRP düzeyinin uzun dönem prognoz ile bağımsız ilişkili olduğu saptandı. Buna göre, mutlak  $\Delta$ CRP'deki her 1 mgr/l artış KVO gelişim riskini %58.1 artırmaktaydı. Çalışmamız, günüçi hs-CRP düzeyindeki mutlak değişimin, diğer zamanlarda ölçülen hs-CRP düzeylerine göre, KVO gelişimini belirlemedeki önemini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda KAH olan hastalarda günüçi mutlak  $\Delta$ CRP düzeyinde 2 mgr/l üzerinde artışın %89.5 duyarlılık ve %84.2 özgüllük ile KVO gelişimini öngördüğü bulundu. Yüksek duyarlılık CRP düzeyinin bir kez bile olsa sabah ve öğle saatlerinde ölçülmesi ile elde edilecek günüçi mutlak  $\Delta$ CRP'nin, yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve bu hastalara ileri tedavi seçeneklerinin uygulanması ile yakın gözleme alınması kararında yararlı olabileceği kanısına varıldı.

Yüksek duyarlılık CRP'nin gün içindeki salınmasının net olarak kanıtlanamaması nedeniyle, ideal olarak sabah açlık ölçümü önerilmektedir. Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) üst komitesi, metabolik olarak kararlı olan kişilerde en az iki hafta arayla iki ölçüm yapılmasını önermektedir.<sup>[11]</sup> Bu komite tarafından hastalar ortalama hs-CRP düzeylerine göre düşük (<1.0 mgr/l), orta (1.0-3.0 mgr/l) ve yüksek (>3.0 mgr/l) risk gruplarına ayrılmıştır. Yüksek duyarlılık CRP düzeyinin günüçi değişim göstermesi, AHA/CDC'nin önerdiği hs-CRP düzeyine göre risk grubu tayininin yapılmasını etkileyebilir. Çünkü, AHA/CDC hs-CRP düzeyinin günüçi veya mevsimsel değişim gösterdiğini güncel kılavuzunda belirtmemiştir. Çalışmamızda, KAH olan hastalarda hs-CRP düzeyinin gün içinde ortalama %86 oranında değişim gösterdiği ve hastaların %35'inin aynı gün içinde kılavuzun önerdiği farklı risk gruplarında bulunabileceği gösterildi. Bu nedenle, aynı hastada gün içinde bazı ölçümlerde hs-CRP düzeyine göre yüksek risk grubunda olduğu tanısı konarak buna göre takip ve tedavi yaklaşımı gerekiyorken, diğer ölçüm düşük risk grubunu gösterdiğinde sıkı takip ve tedavi gereksinimi olmadığı sonucu çıkmaktadır. Bogaty ve ark.<sup>[12]</sup> kararlı KAH olan hastalarda yaptıkları çalışmada da, çalışmamıza benzer şekilde hastaların %40'ında birinci ve ikinci hs-CRP ölçümü ile risk grubu değişmektedir. Çalışmamız verileri ışığında,

hs-CRP düzeyinin en yüksek sabah erken saatlerde bulunması ve bu ölçümün diğer hs-CRP düzeylerine göre uzun dönem prognozla daha yakın ilişkili bulunması nedeniyle, hs-CRP'nin günüçi değişimlerinde sabah açlık ölçümünü rutin olarak önermekteyiz. Bununla birlikte, eğer imkan varsa, sabah ve öğle hs-CRP düzeylerinin ölçülmesi ve elde edilen mutlak  $\Delta$ CRP farkının 2 mgr/l'den fazla olduğu hastaların belirlenmesi ile daha değerli risk tayini yapılabileceği kanısındayız.

Tek bir hs-CRP ölçümü ile prognoz tahmin eden çalışmalarda farklı sınır değerler bildirilmiştir. Bu tek ölçümlü çalışmalar arasında en büyüğü olan JUPITER çalışmasında, hs-CRP'nin >2 mgr/l olmasının prognostik açıdan önemli olduğu kabul edilerek tedavi için sınır değer olarak önerilmiştir.<sup>[3]</sup> Sabatine ve ark.<sup>[13]</sup> kararlı KAH olan hastaların 4.8 yıllık takibinde, hs-CRP düzeyi 3 mgr/l üzerinde olanlarda KVO gelişiminin %78 arttığını bildirmişlerdir. Beattie ve ark.<sup>[14]</sup> da kararlı KAH olan hastalarda egzersizle ortaya çıkan iskemi ve hs-CRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve hs-CRP düzeyi 3.8 mgr/l üzerinde olanlarda iskeminin belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Daha önce belirttiğimiz gibi, AHA/CDC hs-CRP düzeyi >3.0 mgr/l olan hastaları yüksek risk grubu olarak belirlemiştir.<sup>[11]</sup> Ancak, bu çalışmalarda ve kılavuzda günüçi değişim üzerinde durulmamış ve bulgular tek bir hs-CRP ölçümüne dayanmıştır. Çalışmamızda günüçi farklı zamanlarda ölçülen hs-CRP düzeyleri için farklı sınır değerlerin KVO ile ilişkili olduğu bulundu. Sabah, öğle, akşam ve gece ölçülen hs-CRP düzeyleri için en iyi sınır değerler sırasıyla 5 mgr/l, 3.5 mgr/l, 4 mgr/l ve 4.5 mgr/l idi. Bu durumda, yapılan çalışmalarda prognoz tayininde farklı sonuçlar bildirildiği de göz önüne alınarak, en uygun sınır değer belirlenmesi için geniş hasta gruplarını içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sol atriyum genişlemesinin, sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği, mitral yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve miyokart enfarktüsü olan hastaların klinik seyirlerini olumsuz etkilediği bilinmektedir.<sup>[15-17]</sup> Ancak, ayaktan takip edilen KAH'li hastalarda SA genişlemesinin KVO gelişimi ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Ristow ve ark.<sup>[18]</sup> SA volüm indeksindeki artışın, kalp yetersizliği olan hastalardaki SV ejeksiyon fraksiyonuna benzer şekilde, KVO gelişimini belirlediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda da, kararlı KAH'li hastalarda SA genişlemesinin uzun dönem KVO gelişimini bağımsız olarak belirlediği gösterilmiştir.

### Çalışmanın sınırlayıcıları

Çalışmamızda ekonomik nedenlerle enflamasyon parametrelerinden sadece hs-CRP çalışılmıştır. Diğer enflamasyon parametrelerinin (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , serum amiloid A, prokalsitonin ve serum adezyon molekülleri) de çalışılması ve prognoz analizine dahil edilmesi çalışmayı daha anlamlı kılabilirdi. Önceki çalışmalarda, statin tedavisinin hs-CRP düzeyi üzerindeki etkisi bilinmektedir.<sup>[3,13]</sup> Çalışmamızda hastalar farklı ilaçlar veya benzer ilaçlardan farklı dozlar kullanmaktaydı ve almış oldukları ilaçların hs-CRP günüçi değişimi ve KVO gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirilemedi.

Sonuç olarak çalışmamızda, kararlı KAH olan olgularda hs-CRP düzeyindeki günüçi değişim ile hesaplanan mutlak  $\Delta$ CRP artışının uzun dönem prognozu öngören önemli bir belirteç olduğu gösterildi. Yirmi dört saatlik zaman diliminde mutlak  $\Delta$ CRP artış düzeyinin 2 mgr/l'den fazla olmasının KVO olay gelişimini yüksek duyarlık ve özgüllükle belirlediği görüldü. Ayrıca, sabah ölçülen hs-CRP düzeyinin KVO gelişiminin belirlenmesinde, diğer zamanlarda ölçülen hs-CRP düzeylerinden daha önemli ve bağımsız bir belirleyici olduğu saptandı. Bu bulgularla, sabah hs-CRP ve günüçi mutlak  $\Delta$ CRP artışının, KAH olan hastalarda prognozu öngörmeye başvurulabilecek, ölçümü kolay bir biyokimyasal yöntem olduğu ve klinik pratikte hasta takibinde göz önünde bulundurulması gerektiği kanısına varıldı. Ancak, elde edilen hs-CRP değerinin diğer etkenlerden bağımsız tek başına prognoz göstergesi olduğunu ortaya koymak için geniş hasta gruplarının alındığı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

*Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.*

### KAYNAKLAR

- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
- Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001;47:418-25.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
- NACB LMPG Committee Members, Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84.
- Koç M, Karaarslan O, Abalı G, Batur MK. Variation in high-sensitivity C-reactive protein levels over 24 hours in patients with stable coronary artery disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37:42-8.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
- Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991;84(3 Suppl):I280-7.
- Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-60.
- Ridker PM. Inflammation, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular protection. *Tex Heart Inst J* 2010; 37:40-1.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, 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.
- Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-6.
- Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1528-36.
- Beattie MS, Shlipak MG, Liu H, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2003;107:245-50.
- Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular

- outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? J Am Coll Cardiol 2006;47:1018-23.
16. Dini FL, Cortigiani L, Baldini U, Boni A, Nuti R, Barsotti L, et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;89:518-23.
17. de Groote P, Soudan B, Lamblin N, Rouaix-Emery N, Mc Fadden E, Meurice T, et al. Is hormonal activation during exercise useful for risk stratification in patients with moderate congestive heart failure? Am Heart J 2004; 148:349-55.
18. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). Am J Cardiol 2008;102:70-6.

---

**Anahtar sözcükler:** Biyolojik belirteç; C-reaktif protein; günlük ritim; koroner arter hastalığı; prognoz.

**Key words:** Biological markers; C-reactive protein; circadian rhythm; coronary artery disease; prognosis.