

# Unstable ve Stable Anginalı Hastalarda C-Reaktif Protein Düzeyleri

**Dr. Mecdi ERGÜNEY (1), Dr. Hikmet AŞKAR (2), Dr. Emel ERGÜNEY (2),  
Dr. Hayri POLAT (2), Dr. Mehmet YILMAZ (2)**

## ÖZET

*Unstable angina yerleşik koroner aterosklerozda meydana gelen bir klinik tablodur. Fakat ateroskleroz seyrinde stable'dan unstable şekle dönüşümden sorumlu mekanizmalar hakkında çok az bilgi vardır. Vazospazm ve tromboza yardımcı olarak inflamasyonun rolünü, inflamasyonda İnterlökin-1 ve benzeri sitokinlerin hepatositleri uyarak sentezini başlattığı bir akut faz reaktanı olan C-RP'yi ölçerek araştırdık. Çalışmayı yaptığımız 17 unstable anginalı hastanın 12'sinde (%70.6) 23 stable anginalı hastanın 5'inde (%21.7) C-RP düzeyleri normalin üst sınırı olan 0.5 mg/dl'nin üzerinde bulundu. Sağlıklı 16 kişilik kontrol grubunda ise değerlerin tümü normaldi. Bu bulgular, unstable anginanın temelinde inflamasyonun rolünü araştıran diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur.*

**Anahtar Kelimeler:** *Stable angina, unstable angina, C-RP*

## SUMMARY

### **THE C-RP LEVELS ON THE PATIENTS WITH STABLE OR UNSTABLE ANGINA.**

*Unstable angina pectoris is a clinical state which has been occurred in settled coronary atherosclerosis. But there are inadequate informations about the mechanisms which are responsible for transformation of unstable angina development about the mechanisms which are responsible from stable angina pectoris. We have investigated CRP levels in stable angina, unstable angina and normal subjects. CRP is an acute phase reactant synthesized in hepatocytes by stimulating of interleukin 1 and cytokines. 12 of the 17 patients with unstable angina and 5 of the 23 patients with stable angina have higher CRP levels than 0.5 mg/dl which is normal mean value of this acute phase reactant. The CRP levels of 16 healthy control subjects were normal. These findings are concordant with the results of the other investigations searching the role of inflammation in the basis of unstable angina pectoris.*

**Key Words:** *Unstable angina, stable angina, C-RP*

## GİRİŞ

Unstable angina, koroner aterosklerozun, sıklıkla miyokard infarktüsüne ilerleyen, dramatik seyirli bir sendromudur. Yine de stenoz mekanik olarak açılmasa bile stable anginalı şekle dönüşebilir.

Miyokard infarktüsünün patofizyolojinde vazospazm ve trombozun rolü açıkça bilindiği halde unstable anginanın altında yatan nedenler kesin olarak bilinmiyor (1,2,3). Ağrının episodiktabi ve klinik instabilite derecesi ile stenozun büyüklüğü arasında sıklıkla bir bağlantının olmayışı muhtemelen aterosklerotik sürecin aktivitesinde kolayca anlaşılabilen değişikliklerdendir. Aterosklerozun hücre biyolojisi tamamen açıklanamamıştır. Makrofajların burada temel bir role sahip olduğu sanılmaktadır. Bunu aterosklerozun genel özellikleri ve inflamasyona ait belirtiler telkin etmektedir. Belki de koroner arterlerdeki inflamasyon unstable anginada bir rol oynamaktadır (4).

Inflamasyon ve tromboz arasındaki bağlantıya se-

bep olan makrofaj ürünü iltihabi mediatör "interlökin-1" olabilir. Bu hem endoteliumun koagülasyona eğilimini artırır (5), hem de mediadaki düz kas hücrelerinde vazodilatör ve mitojen etkisiyle vasküler reaktiviteyi artırabilir (6,7).

Unstable angina hızlı-ilerleyici koroner arter hastalığında ortaya çıkar. Düz kaslardaki hücre proliferasyon ve mitojenik etkilerin nedeni hayvan deneyleri ile makrofajlardan salınan faktörler olduğu saptanmıştır (8,9,10).

Unstable anginada inflamasyon, vazospazm ve tromboza yardımcı olabilir (3). Makrofajlar da burada vasküler reaktiviteyi ve trombojenisiteyi bozabilen maddeler (sitokinler, lökotrienler, büyüme faktörleri ve prokoagulan aktivite) ürettiklerinden temel rol oynayabilirler (5,11,12,13,14).

İnflamasyon alanından gelen mediatörler İnterlökin-1 ve diğerleri (Tümör Nekroz Faktörü/Kaşektin: TNF/C, İnterlökin-6: IL-6) hepatositleri uyarak bir akut faz proteini olan C-reaktif protein sentezini uyarırlar.(13-20).

Biz bu çalışmamızda C-RP'yi ölçerek unstable anginada inflamasyonun rolünü indirekt olarak araştırdık.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

Hasta Popülasyonu

3 Grup hastada C-RP düzeyleri çalışıldı.

1. Grup, Haziran-Aralık 1990 tarihleri arasında 6 aylık süre ile SSK İstanbul Hastanesi İç Hastalıkları Servisleri'ne başvuran ve Koroner Bakım Ünitesi'ne (KBÜ) alınan unstable angina grubu 11'i erkek 6'sı kadın toplam 17 hastadan oluşuyordu.

2. Grup, stable anginalı iskemik kalp hastaların dan oluşuyordu. Bunlarda da Haziran-Aralık 1990 tarihleri arasında SSK İstanbul Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'nden egzersiz testi ve koroner angiografi yapılmak üzere başvuran hastalardan 18'i erkek 5'i kadın toplam 23 hasta çalışmaya alındı.

3. Grup ise kontrol grubu idi ve tamamen sağlıklı kişilerden 10 erkek 6 kadın toplam 16 kişi rastgele seçildi.

Bütün hastaların, anamnez, tam fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri alındı. EKG'leri çekildi. C-RP'yi yükseltebilen başka hastalıkları tesbit edilenler çalışmadan çıkarıldı.

Unstable Angina Grubu: Lewis ve arkadaşlarının ortak çalışmasına dayanarak unstable angina tanısı kondu (15). Hastalar şu kriterlere göre seçildi: 1. Unstable anginanın önceki bir aylık süre içinde başlamış olması, 2. Hasta hastaneye başvurduğunda son 48 saat içinde devam ediyor olması, 3. Koroner arter hastalığının varlığı (ki bu aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunmasına dayanarak gösterildi: a. EKG veya hastane kayıtlarına geçirilmiş miyokard infarktüsü, b. EKG'de geçici ST segment yükselmesi veya çökmesi  $>0.1\text{mV}$  veya  $>0.008$  sn., c. Önceki koroner arteryogramlarında %70 daralma, d. Egzersiz testinde anlamlı ST segment çökmesi, e. Halihazırda veya öyküde egzersize bağlı tipik göğüs ağrısı ve bunun istihatte ve nitrogliserinle geçmesi.), 4. Akut miyokard infarktüsünün bulunmaması. [EKG'de kalıcı Q dalgası ve kalıcı ST segment yüksekliği bulunmaması, yapılan seri ölçümlerde serumda kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST, SGOT) ve laktik dehidrogenaz (LDH) enzimlerinin normalin üzerinde bulunması]. Akut miyokard infarktüsü geçirdikleri saptananlar çalışmadan çıkarıldı.

**Stable Angina Grubu:** Daha önce miyokard infarktüsü geçirmemiş ve geçirmiş tipik efor anginalı hastalardan seçildi.

**Kontrol Grubu:** Anamnez, fizik muayene, EKG ve rutin laboratuvar tetkikleriyle bir hastalığı tesbit edilmeyen kişilerden seçildi.

Risk Faktörleri: Yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon ( $\geq 150/90$  mmHg), diabet (açlık kan şekeri, öykü ve hastane kayıtlarına dayanarak), total serum kolesterolü ( $<200$  mg/dl olanlar normal, 200, 239 mg/dl olanlar sınırda hiperkolesterolemi,  $\geq 240$  mg/dl olanlar hiperkolesterolemi), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL  $<35$  mg/dl olanlarda HDL düşüklüğü risk faktörü bulunduğu kabul edildi), obesite (Broca yöntemiyle

ideal kilonun %10 fazlası) (21).

**Koroner Angiografi:** Florance Nightingale Hastanesi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Haydarpaşa Göğüs Kalp-Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniklerinde yapıldı. Darlık olan koroner arterlerde stenozun yüzdesi belirlendi. %70 ve daha fazlası belirgin darlık olarak kabul edildi.

C-RP Ölçümleri: C-RP için diurnal varyasyonun önemi olmadığından (22-24) unstable anginalı hastalarda hastaneye kabul edilmişlerinden itibaren 12 saat içinde, diğer gruplarda sabahları alındı. Venöz kan alınmasını takiben örnekler 12 saat içinde santrifüj edilerek çalışma yapılmaya kadar parafinle örtülüp donduruldu. C-RP ölçümleri immuno-kimyasal bir yöntem olan türbidometri ile yapıldı. Bu yöntemle 0.5 mg/dl ve daha düşük değerler normal olarak kabul edilmektedir (25-26). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Laboratuvarında Behring-Turbiquant kullanarak serum örneklerimizde C-RP düzeylerini ölçtük.

## SONUÇLAR

Hasta özellikleri ve sonuçlar Tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

C-RP Değerleri: 17 unstable anginalı hastanın 12'sinde (%70.6), 23 stable anginalı hastanın 5'inde (%21.7), 16 kişilik kontrol grubunun hiçbirinde (%0) normalin üst sınır olan 0.5 mg/dl'nin üzerindedir. C-RP değerlerinin ortalaması unstable anginalı grupta  $1.95 \pm 2.172$  mg/dl, stable anginalı grupta  $0.755 \pm 0.707$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $<0.5 \pm 0$  mg/dl bulundu.

C-RP değerleri sonuçları için ki-kare testi uygulandı. Unstable anginalı grubun C-RP değerlerindeki yükseklik, stable anginalı gruptan ve kontrol grubundan ileri derecede anlamlı ( $p \leq 0.05$ ,  $p \leq 0.001$ ) bulundu. Student-t testinde de sonuçlar anlamlı ( $0.005 < p \leq 0.01$ ) bulundu.

Normalden yüksek bulunan C-RP değerlerindeki yükselmenin hafif bir yükselme olduğu gözlemlendi. Bulunan en yüksek değer unstable anginalı bir hastada 7.66 mg/dl idi. Oysa akut infeksiyonlar ve malign hastalıklarda 40 mg/dl gibi değerler bulunabilir.

Sonuç olarak, unstable anginalı hastalarda C-RP düzeylerinin stable anginalı ve sağlıklı kişilerden anlamlı olarak yüksek bulunduğu, bunun ılımlı bir yükselme olduğu ve aterosklerozun major risk faktörleri ve angiografik bulgulardan bağımsız olduğu söylenebilir.

## TARTIŞMA

### Koroner Arter Hastalığında İnflamasyona Ait Önceki Çalışmalar

Birçok çalışma koroner arter hastalığında çoğalan beyaz seri hücrelerinin miyokard infarktüsü riski ile korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir (27).

DeBeer ve arkadaşları egzersiz testine alınan sat-

Hasta no.	Adı Soyadı	Cinsi	Yaşı	Geçirilmiş Mİ	Sigara	Ta (mmHg)	Hipertansiyon	Diyabet	Total serum kolesterolü (mg/dl)	Hiperkolesterolemi	HDL (mg/dl)	HDL düşüklüğü	Obesite	Hasta damar sayısı	%70 üzerinde darlık	C-RP (mg/dl)	C-RP yüksekliği
1	E.C.	E	57	-	+	180/110	+	+	262	+	32	+	+	2	+	5.37	+
2	H.I.	E	60	-	-	140/80	-	-	226	±	51	-	-	1	+	0.579	+
3	E.E.	E	55	+	+	170/100	+	-	163	-	47	-	-	1	+	1.05	+
4	N.İ.	K	57	+	-	150/85	-	+	285	+	41	-	+	3	+	1.74	+
5	C.G.	E	50	-	-	140/75	-	-	273	+	21	+	-	2	+	<0.5	-
6	Ş.Y	E	59	+	+	190/100	+	-	228		41	-	-	3	+	1.17	+
7	N.K.	E	58	-	+	140/70	-	-	278	+	54	-	+	1	+	0.695	+
8	A.S.	K	43	-	+	220/100	+	-	338	+	36	-	+	1	3	<0.5	-
9	N.A.	E	55	-	-	125/75	-	+	169	-	34	+	+	1	+	5.34	+
10	S.Ç.	K	57	-	+	190/100	+	-	241	+	60	-	+	1	+	3.54	+
11	B.A.	K	62	-	-	150/90	+	-	264	+	59	-	+	2	+	<0.5	-
12	H.Y.	K	55	-	+	200/100	+	+	344	+	37	-	-	1	+	<0.5	-
13	E.O	E	68	-	-	180/90	+	-	145	-	29	+	+	2	+	1.06	+
14	İ.Ç.	E	60	-	+	200/100	+	-	222	±	42	-	-	1	+	7.66	+
15	O.D	E	54	+	+	145/85	-	-	212	±	39	-	-	2	+	1.51	+
16	A.A	E	57	-	-	180/105	+	-	173	-	28	+	+	1	+	1.09	+
17	N.K	K	58	-	-	200/110	+	+	243	+	32	+	+	3	+	<0.5	-
E/K=			56.765	4	9		11	5	239.176	9/4	40.176	6	10		17	1.959	
11/6			±5.215						±56.991		±11.035					±2.172	12

TABLO 1. Unstable angina grubu

TABLO 2. Stabile angina grubu

Hasta no.	Adı Soyadı	Cinsi	Yaşı	Geçirilmiş Mi	Sigara	Ta (mmHg)	Hipertansiyon	Diyabet	Total serum kolesterolü (mg/dl)	Hiperkolesterolemi	HDL (mg/dl)	HDL düşüklüğü	Obesite	Hasta damar sayısı	%70 üzerinde darlık	C-RP (mg/dl)	C-RP yüksekliği
1	A.C	E	61	-	-	130/80	-	-	273	+	46	-	+	1	+	<0.5	-
2	F.Ö	E	64	-	+	130/80	-	-	175	-	22	+	-	2	+	1.19	+
3	S.U.	E	38	-	-	135/80	-	-	221	±	37	-	-	1	+	<0.5	-
4	K.C.	E	58	-	+	135/80	-	-	257	+	49	-	-	-	-	<0.5	-
5	A.K.	E	45	-	+	180/100	+	-	356	+	43	-	-	1	+	<0.5	-
6	E.P.	K	60	+	-	160/95	+	-	223	±	45	-	+	1	+	<0.5	-
7	S.B.	E	57	+	-	190/95	+	+	192	-	38	-	+	1	+	<0.5	-
8	A.B.	E	43	+	+	150/100	+	-	244	+	29	+	-	1	+	<0.5	-
9	E.B.	E	41	-	+	140/100	+	-	191	-	37	-	-	-	-	<0.5	-
10	H.U.	E	56	-	+	190/95	+	-	169	-	34	+	+	-	-	0.863	+
11	M.A.	E	51	-	+	185/90	+	-	254	+	36	-	+	3	+	<0.5	-
12	A.T.	E	54	+	-	180/95	+	-	208	±	42	-	-	3	+	<0.5	-
13	H.N.	K	57	-	-	115/70	-	-	212	±	41	-	+	1	+	0.735	+
14	Z.Y.	E	36	+	+	120/75	-	-	344	+	65	-	+	1	+	<0.5	-
15	E.S.	K	55	-	-	120/80	-	-	259	+	45	-	+	-	-	3.61	+
16	E.Y.	E	29	+	+	180/100	+	-	190	-	51	-	-	1	+	<0.5	-
17	G.O.	K	52	+	-	200/105	+	+	194	-	33	+	+	2	+	<0.5	-
18	Ş.A.	E	44	-	+	130/75	-	+	267	+	37	-	-	-	-	<0.5	-
19	Ş.K.	E	53	+	+	190/95	+	-	203	±	19	+	+	1	+	<0.5	-
20	A.K.	E	50	+	+	140/85	-	-	225	±	41	-	-	2	+	<0.5	-
21	B.Y.	E	57	-	-	190/100	+	-	217	±	38	-	-	-	-	<0.5	-
22	M.K.	K	59	-	-	160/90	+	-	212	±	40	-	-	-	-	1.97	+
23	N.İ.	E	68	-	+	140/80	-	-	216	±	47	-	-	-	-	<0.5	-
E/K=			51.652	9	13		13	13	230.522	8/9	39.783	5	11	15	0.755	5	
18/5			± 9.613						± 47.393 8/9		39.783				± 0.707		

bel anginalı hastalarda C-RP'nin yükseldiğini saptamışlardır. İnfaktüs olmayan fakat şiddetli göğüs ağrısı olan 7 hastanın 3'ünde C-RP düzeylerini yüksek bulmuşlardır (22).

Kushner ve arkadaşları, muhtemel tanısı unstable angina olan 10 hastanın 5'inde C-RP düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Verilerin objektif olarak unstable angina tanısı konmuş hastalardan toplanmış oluştunu sonuçlara güvenimizi azaltmaktadır (24).

Bradford ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada C-RP düzeylerini 3 grup hastada nefelometri yöntemiyle saptamışlardır. Son tanısı unstable angina olan 35 hastanın 31'inde (%90) C-RP düzeyleri nefelometri yöntemi için normalin üst sınırı olan 0.6 mg/dl'nin üzerinde idi. Stable anginalı 32 hastanın 4'ü (%3) ve KBÜ'ne alınan iskemik kalp hastalığı olmayan 30 kalp hastasının 6'sında (%20) normalin üzerinde bulunmuştur (28).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Bradford ve arkadaşlarının bu çalışmasıyla uyumludur.

## KAYNAKLAR

- 1- **Falk E.** Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
- 2- **Mandelson JB, WolfNM, Strober W, Dalglish AG.** The interleukins in acquired disease. *Clin Exp Immunol* 1988;74: 151-61.
- 3- **Maseri A, Chierchia S, L'Abbate AL.** Pathogenetic mechanism underlying the clinical events associated with atherosclerotic heart disease. *Circulation* 1980; 62: V-3, V-13.
- 4- **Gerrity RG.** The role of monocyte in atherogenesis. *Am J Pathol* 1981; 103:181-90
- 5- **Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA Jr.** Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160:618-623.
- 6- **Beasley D, Cohen RA, Levinsky NG.** Interleukin-1 inhibits contraction of vascular smooth muscle. *J. Clin Invest* 1989;83:331-335
- 7- **Libby PS, Warney JC, Friedman GB.** Interleukin: A mitogen for human smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J Clin Invest* 1988;81:487-98.
- 8- **Liebovich SJ, Ross R.** A macrophage dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am J Pathol* 1976;84:501-13.
- 9- **Moise A, Theroux P, Talmans Y, Descoings B, Lespérance J, Waters DD, Pelletier GB, Bourassa MG.** Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Eng J Med.* 1983;309:685-9.
- 10- **Munro JM, Cotran RS.** The pathogenesis of atherosclerosis: Atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988;58:249-61.
- 11- **Berk BC, Alexander RW, Brock TA, Gimbrone MA Jr, Webb RC.** Vasoconstriction: A new activity for platelet derived growth factor. *Science* 1986;232:87-90
- 12- **Lewis RA, Austen KF.** The biologically active leukotriens. *J.Clin. Invest.* 1984;73:889-97.
- 13- **Malkowsky M, Sondel PM, Strober W, Dalglish AG.** The interleukins in acquired disease. *Clin Exp Immunol* 1988;74:151-61
- 14- **Schwartz BS.** Antigen-induced monocyte procoagulant activity. *J Clin Invest* 1985;76:970-6.
- 15- **Dinarelo CA.** The acute phase response. *Cecil Textbook of Medicine*, 18th edition 1988; 1527-9
- 16- **Jablón DM, Mule JJ, Melntosh JK, et al.** IL-6/IFN- $\beta$  as a circulating hormone: Induction by cytokine administration in humans. *J. Immuno.* 1989;142:1542-7.
- 17- **Neta R, Oppenheim JJ.** Why should internists be interested in interleukin-1? *Ann Int Med* 1988; 109:1-3.
- 18- **Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, Durum SK.** There is more than one interleukin-1. *Immunol Today* 1986;7:45-56.
- 19- **Tracey KJ, Vlassara N, Cerami A.** Cachectin/tumour necrosis factor *Lancet* 1989;1:1122-6.
- 20- **Wong GG, Clarck SC.** Multiple actions of interleukin-6 within a cytokine network. *Immunol Today* 1988;9:137-9.
- 21- **Edwin L. Bierman.** Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Volume 1, Part 6, Section 2, Edition 1990;195:992-1001.
- 22- **DeBeer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB.** Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *B Heart J* 1982;47:239-243.
- 23- **Gewurz H, Mold C, Siegel J, Field B.** C-reactive protein and acute phase response. *Adv Intern Med* 1982;27:345-61
- 24- **Kushner I, Broden ML, Karp D.** Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-42.
- 25- **Behring Turbitimeter Instructional Manual 1989;1-15.**
- 26- **Otsaji S, Shibata H, Umeda M.** Turbidometric immunoassay of serum C-reactive protein. *Clin Chem* 1982;28:2121-4.
- 27- **Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA.** Leukocytes and the risk of ischaemic disease *JAMA* 1987;257:2318-24.
- 28- **Bradford C, Berk MD PhD, William S Weintraub MD and R Wayne Alexander MD PhD.** Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-172.