

Periferik Vasküler Hastalıklarda High Sensitivity CRP'nin Değeri

Yılmaz Başar*, Nihal Salmayenli**, Ece Dilege*

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

ÖZET

C-reaktif protein (CRP) karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır. CRP bakterilere ve yabancı maddelere karşı savunmada önemlidir ve klinikte infeksiyon ve otoimmün bozuklukların kontrolünde kullanılmaktadır. Serumda CRP konsantrasyonunu tayin etmek için birçok metod kullanılmaktadır. Son zamanlarda rutin kullanım için otomasyona yönelik çeşitli high-sensitivity CRP (hs-CRP) yöntemleri geliştirilmiştir. High-sensitivity CRP metodları CRP'nin düşük konsantrasyonlarında daha fazla kesinlik gösterirler. hs-CRP'nin yükselmiş düzeylerinin miyokard infarktüsü (MI), inme ve periferik vasküler hastalık (PVH) riskini önceden gösterebildiği belirtilmektedir. Çeşitli çalışmalarda yükselmiş hs-CRP düzeylerinin hiperlipidemisi olmayan kişilerde de vasküler olayların önceden belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hs-CRP düzeyleri klinikte yarar sağlamak amacıyla lipid düzeyleri ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: hs-CRP, miyokard infarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık

SUMMARY

THE VALUE OF HIGH-SENSITIVITY CRP IN PERIPHERAL VASCULAR DISEASES

C-reactive protein (CRP) is an acute phase reactant produced by the liver. It is important in defence against bacteria and foreign substances and it has been used clinically for monitoring infection and autoimmune disorders. A variety of different methods for determining the CRP concentration in serum have been used. Recently, several automated high-sensitivity CRP (hs-CRP) assays have been developed for routine use. High-sensitivity CRP methods possess greater precision at low concentrations of CRP. It has been indicated that elevated levels of hs-CRP predict risk of myocardial infarction (MI), stroke and peripheral vascular disease (PVH). In several studies have demonstrated that increased hs-CRP levels are also predictive of vascular events among these without hyperlipidemia. Therefore, hs-CRP levels should be evaluated in combination with lipid values and imaging methods to provide the clinical usefulness.

Key Words: hs-CRP, myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease

Streptococcus pneumoniae'nin hücre duvarında bulunan C-polisakkaride bağlanabilen bir madde olan C-reaktif protein (CRP) ilk olarak 1930'da keşfedilmiştir. 1941'de bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve C-reaktif protein adı verilmiştir (1). CRP pneumococcal infeksiyonlardan başka hastaların serumlarında da bulunmuştur (2). CRP bakterilere ve yabancı maddelere karşı savunmada önemlidir (3). CRP doku nekrozu olduğunda bariz bir şekilde yükselir. CRP karbonhidratca zengin bir moleküldür ve moleküler ağırlığı 118000 ile 144000 Da arasında değişir. Normal serum kon-

santrasyonları doğumda yaklaşık 100 ng/ml, çocuklarda 170 ng/ml ve yetişkinlerde ise 475 ile 1340 ng/ml'dir. Bu düşük konsantrasyonlara rağmen, CRP çok hassas bir akut faz reaktanı (high sensitivity acute phase reactant) olarak çok önemlidir (2).

CRP'nin ilk tayinleri yarı kantitatif bir yöntem olan presipitin testleri ile yapılmış fakat daha sonraları proteinin tanımlanması ve güvenilir antiserumların üretimi oldukça spesifik ve hassas kantitatif metodların oluşturulmasına yol açmıştır (1). Serumda CRP konsantrasyonunu ölçmek için birçok farklı metod kullanılmaktadır.

CRP genellikle klinik laboratuvarlarda ya immünonefelometrik ya da immünotürbidimetrik tayin yöntemleri ile ölçülür. Yeni metodlar genellikle otomasyona yöneliktir ve CRP için tayin limitleri 3-5 mg/l'dir (4,5). Bu limit klinikte infeksiyonu kontrol etmede yeterlidir. Fakat gelecekteki bir MI ya da inme riskini tahmin etmede daha hassas bir yöntem olan high-sensitivity CRP'nin (hs-CRP) klinik kullanımı önerilmektedir (6,7). Çünkü CRP plazmada genellikle 800 µg/dl'den daha az bir ortalama konsantrasyonda bulunmaktadır (1). High-sensitivity metodlar genellikle ELİZA yöntemini kullanır. Bu yöntem daha çok araştırmada kullanıma yöneliktir ve genellikle klinik laboratuvarlarda rutin olarak yapılmaz. Standart CRP metodları ise bu high-sensitivity tayine uygun değildir. Son zamanlarda klinik laboratuvarlarda rutin kullanıma uygun otomasyona yönelik çeşitli hs-CRP metodları geliştirilmiştir. Bu metodlar CRP'nin düşük konsantrasyonlarında daha fazla kesinlik gösterirler (4,5). hs-CRP'yi tayin etmek için otomasyona uyarlanan bir yöntem immünotürbidimetrik yöntemdir. Bu yöntemde serum veya plazma kullanılır. High-sensitivity tayin yönteminde taze, buzdolabında saklanan yada dondurulmuş örneklerdeki sonuçlar benzerdir. Bu yöntem için yetişkinlerdeki referans değer <5 mg/l (<0.5 mg/dl) dir. High-sensitivity CRP tayini için farklı otomasyon metodlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesinde, yaş ile hs-CRP konsantrasyonu arasında zayıf bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Değişik çalışmalarda genç yaş takilerin daha düşük hs-CRP konsantrasyonlarına sahip oldukları görülmüştür, östrojen replasman tedavisinin de menopoza sonrası kadınlarda hs-CRP konsantrasyonlarında önemli derecede bir artışa neden olduğu görülmüştür. Gözlenen bu cinsiyet farklılığının nedeni hormonal etki nedeniyledir (5).

CRP ilk keşfedilen akut faz reaktanlarından (AFR) biridir (1). CRP primer olarak karaciğerde sentez edilmesine rağmen akciğer ve beyin makrofajlarında da bulunmaktadır (8,9,10). CRP'nin plazma konsantrasyonlarındaki artışlar artmış sentezinin sonucudur ve bu artışa primer olarak interlökin-6 (IL-6) ve diğer sitokinler tarafından aracılık edilir (11). CRP IL-1b, IL-6 ve TNF gibi sitokinlerin salınımını stimüle ederek ve solubl IL-6 reseptörünün salınımını artırarak monosit aktivasyonunu direkt olarak artırabilir (12).

Antikorlar gibi, CRP istilacı hücrelerin opsonizasyonunu, fagositozunu ve lizisini başlatabilir. Başlıca rolü muhtemelen hasarlı dokulardan salınan toksik maddeleri tanımak, bağlamak ve daha sonra da onları detoksifiye etmek ya da kandan uzaklaştırmaktır (1). Pentraxin ailesi proteinlerin bir üyesi olan CRP infeksiyon, iske mi, travma, yanıklar, ameliyat ya da neoplastik proliferasyon ve inflamatuvar durumlara cevapta ciddi artışlar gösterir (6,13). Değişiklikler ilk 6-8 saat içinde görülür. 24 ile 48 saat içinde pik değerine ulaşılır ve normalin 2000 misli artış olabilir (1). CRP'nin kandaki yarı ömrü sadece birkaç saattir ve bu nedenle klinik takip için idealdir. CRP düzeylerinin postoperatif kontrolü ya normal iyileşmeyi ya da beklenmeyen komplikasyonları gösterir. İyileşme esnasında düzeylerin normale döndüğü görülür. Beklenmeyen komplikasyonlarda ise düzeylerin yükseldiği görülmektedir. Devamlı yüksek CRP konsantrasyonu genellikle kontrol edilmemiş bir infeksiyonun varlığını gösteren prognostik bir işaretdir. CRP'nin tayini klinik olarak organik bir hastalığı gözlemlenmede, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini değerlendirmede, lösemide, Sistemik Lupus Eritematöz (SLE) gibi infeksiyonlarda, renal allograft alıcılarında rejeksiyonu tayin etmede, neonatal sepsis ve menenjitte faydalıdır (1).

CRP düzeylerinin tayini koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. CRP'nin aterosklerotik plaklarda köpük hücreleri içinde bulunduğu ve kompleman proteinleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14,15). Ateroskleroz orijin olarak multifaktöriyeldir ve kronik inflamasyon ateroskleroz patogeneğinde önemli bir komponentdir (4,13,16). Aterosklerotik bir plağın oluşumu lipidler, trombositler ve endotelial hücreler ile monositler, sitokinler ve hücre adhezyon molekülleri gibi immün sistemin hücresel komponentlerinin etkileşmesine bağlıdır. Böylece, inflamasyon koroner arter hastalığının oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. CRP aterogenez sırasında arter duvarında birikir (12,16). Akut koroner hastalıklarda CRP yükseklikleri aterosklerotik lezyonlarda inflamasyonun oluşumuna dikkat çekmiştir. Morfolojik çalışmalar olmamasına rağmen, serum CRP düzeyleri ile histopatolojik bulgular arasında korelasyon vardır. CRP'nin başlangıç plazma konsantrasyonu gelecekteki bir myokard infarktüsü (MI) ve inme ris-

kini belirler (5,6,7). Periferik vasküler hastalığa (PVH) sahip olan hastalarda koroner arter hastalığı riski de artmaktadır, fakat klinik skorları, myokardiyal sintigrafi, stres ekokardiyografisi ve koroner angiografi yöntemleri ile orta ve uzun vadede böyle bir riski tahmin etme olasılığı oldukça sınırlıdır. Bu sebeple ölüm, MI riski ve PVH oluşumu ile korelasyon gösteren CRP'nin değerlendirilmesi önemlidir (17). Epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler risk altındaki hastaların tanısında serum lipidlerine ilaveten high-sensitivity CRP (hs-CRP) tayininin değerini göstermektedir (6,18).

Yüksek hassasiyetdeki tayin (High sensitivity assay.....hs-CRP) yöntemi ile ölçülen serum C-reaktif proteininin yükseklikleri unstabil koroner sendromlar ile ilişkilidir. ABD ve Avrupa'da yapılan çeşitli prospektif çalışmalarda hs-CRP'nin artışının sağlıklı erkekler ile kadınlarda gelecekteki koroner olayların göstergesi olduğu ve buna ilaveten yaşlı hastalar ve yüksek riskteki kişilerde gelecekteki kardiyovasküler olaylar ile pozitif olarak ilişkili olduğu belirtilmektedir (14,19). CRP ile periferik vasküler hastalık (PVH) ve inme arasındaki ilişkileri gösteren çalışmalarda vardır (4,5,17).

İnmeli hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, son zamanlarda geçirilen infeksiyonların inme için muhtemel bir risk oluşturduğu gösterilmiştir. Özellikle inflamatuvar işlemlerin serebral iske-mi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (7,11). Fakat infeksiyon ile damar hasarı ve iskemi arasındaki patojenik bağ halen yeteri şekilde anlaşılamamıştır. Yükselmiş CRP düzeyleri muhtemelen doku faktörü vasıtasıyla koagülasyonu etkilemektedir. Daha önceki çalışmalarda, inmeli hastalarda koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunun mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (7). Arteriyel oklüzyon sebebiyle iskemik beyin hasarı akut lokal inflamasyon ile ve hastaların vücut sıvılarındaki inflamatuvar sitokinlerin düzeylerindeki değişiklikler ile tanımlanmaktadır (11). Birçok hastada inmeden sonra CRP'nin normal düzeylere düştüğü görülmüştür, ayrıca yüksek CRP düzeyleri iskemik alanın derecesini yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek CRP düzeylerine sahip hastalarda daha geniş infarktlar ve kortikal tutulma görülmüştür ve oluşan nekrozun da CRP'nin yükselmesini etkilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, kompleman sistemi

aktive olmuş hastalarda yeni vasküler olaylar ya da ölüm sıklığının belirgin derecede arttığı belirtilmektedir. Özellikle CRP kompleman sistemini aktive etmede rol aldığından serebrovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır. CRP kompleman sisteminin aktivasyonu ile aterosklerotik damarlar ile direkt olarak etkileşir, böylece de inflamasyon ve trombozu ilerletir. Kompleman sisteminin aktivasyonu kompleman sistemi elemanları olan total C3 ve C4'ün serum düzeyleri ile belirlenmektedir (7). Hafif ilerleyen karotis ateroskleroza bile serebrovasküler hastalık (SVH) sıklığını önemli derecede arttırmaktadır (18). Birçok prospektif çalışmada, inflamasyon göstergelerinin özellikle de CRP'nin yükselmiş düzeylerinin gelecekteki ilk MI ya da inme için risk oluşturan kişiler arasında görüldüğü belirtilmektedir. İnmenin ilk 72 saati içinde yükselmiş CRP düzeylerine sahip birçok hastada ölüm riski artmaktadır. Bu bulgular inmeli hastaların inmeyi takiben kardiyovasküler komplikasyonlar ve ölüm açısından daha büyük bir riskte olduklarını göstermektedir. CRP akut inme dışında infeksiyon, ameliyat ve malignite gibi başka hastalıkların varlığında da yükseldiğinden, bu durumların dikkate alınması gerekmektedir (11).

hs-CRP düzeylerinin karotis ateroskleroza-nun oluşumunda diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. hs-CRP'nin plak yükünün ciddiyeti veya derecesinden ziyade plak oluşum hızı ile ilişkili bir inflamasyon göstergesi olduğu görülmektedir. Bu bulgular da yine CRP ile aterosklerotik işlemler arasında sıkı bir bağ olduğunu göstermektedir (18). Bir çalışmada hs-CRP düzeyleri ile ultrasonografi ile değerlendirilen karotis arter duvar kalınlığı arasında çok az bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca plak yükünü gösteren görüntüleme çalışmaları serum hs-CRP' si ile kalsifikasyon arasında bir ilişki gösterememiştir. Fakat başka bir çalışmada, koroner ve karotis plak yükü ile hs-CRP düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. hs-CRP ölçümü ve ultrasonografi ile karotis plaklarının birlikte değerlendirilmesi gelecekteki SVH hastalıklarının ortaya çıkartılması açısından önemlidir. Bu hs-CRP düzeyleri bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak karotis ateroskleroza önceden belirlemektedir (18). Kronik inflamasyon ateroskleroza gelişiminde önemli bir komponentdir. CRP konsant-

rasyonlarının endotelial disfonksiyon bulguları ile uyum gösterdiği belirtilmiştir ve ayrıca CRP'nin ateroskleroz yerlerinde arteriyel intimada biriktiği gösterilmiştir (5,18). Dislipidemik kişilerde de, yükselmiş CRP'nin erkeklerde ilerlemiş karotis plaklarının önceden belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. hs-CRP'nin total/HDL kolesterol oranı ile birlikte kullanılması tek bir faktöre göre SVH için daha kuvvetli bir riski göstermektedir (18,20).

hs-CRP'nin periferik vasküler hastalık riskini tahmin etmede önemli bir yeri vardır (19). Periferik vasküler hastalıklarda, koroner arter hastalığı görülme sıklığı oldukça fazladır ve PVH için risk faktörleri genellikle koroner arter hastalığı risk faktörlerine benzemektedir (17). Asemptomatik ve semptomatik karotis aterosklerozunun ortaya çıkartılmasında hs-CRP, lipid taraması ve ultrasonografik tetkikler birlikte değerlendirilmelidir (21). Bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri sonradan PVH gelişen sağlıklı erkeklerde, sağlıklı ve PVH gelişmeyen kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. En yüksek CRP düzeylerine sahip olanların daha ilerde bir revaskülarizasyon girişimi geçiren hastalar olduğu saptanmıştır (4,21). Epidemiyolojik çalışmalarda, önemsiz CRP artışlarının bile gelecekteki MI, inme ve PVH riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22,23). CRP'nin vasküler hastalık gelişme riski ile ilişkisi lökosit adhezyonunu arttıran ve CRP üretimini stimüle eden interlökin-6 gibi sitokinler nedeniyle (21). Yüksek CRP ile birlikte anormal bir kolesterol oranı kişideki riski önemli derecede artırır (23). Semptomatik periferik vasküler hastalığın gelişimi açısından yapılan bir çalışmada, sadece total kolesterol/HDL kolesterol oranı ile CRP'nin PVH gelişiminin en kuvvetli önceden belirleyicileri oldukları görülmüştür (24). CRP'nin diğer akut faz reaktanlarından farklı olarak normal değerlere düşmesi uzun süre alır. Bu yüzden vasküler patolojiyi ortaya çıkarma amacıyla kullanılacak ise hastaların yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon veya travma yönünden değerlendirilmesi gerekir. Böyle durumdaki hastalarda risk faktörünü güvenli bir şekilde belirlemek için bir ay sonraki kontrolleri ile değerlendirmek gerekir. 5 mg/l'den daha fazla hs-CRP düzeylerinin klinik olarak sessiz bir enfeksiyon nedeniyle yanlış değerlendirilmesinden sakınmak için tekrarlanma-

sı gerekmektedir (25).

Belirgin hiperlipidemisi olmayan kişilerde de MI, inme ve PVH görülmesi nedeniyle riski belirleme açısından hs-CRP tayini ile lipid taramasının birlikte yapılması daha güvenlidir. Artmış hs-CRP düzeylerinin hiperlipidemisi olmayan kişilerde bile vasküler olayları önceden gösterebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (25).

Sonuç olarak tek başına ve/veya lipid taraması ile birlikte hs-CRP düzeylerinin tayini, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalıkların önceden belirlenmesinde önemli bir göstergedir.

KAYNAKLAR

1. Johnson AM, Rohlfs EM, Silverman LM: Proteins: Burtis CA, Ashwood ER (eds) Tietz textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia, Saunders, 1999 pp:477-540.
2. Mc Pherson, RA: Specific Proteins: Henry JB (ed) Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Philadelphia, Saunders, 2001 pp: 249-263.
3. Marshall WJ: Plasma proteins and enzymes: Clinical Chemistry, London, Mosby, 2000 pp: 215-230.
4. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM: Clinical efficacy of an automated high sensitivity C-reactive protein assay. Clinical Chemistry 45: 2136-2141, 1999.
5. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N: Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Clinical Chemistry 46: 461-468, 2000.
6. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutsy R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R: Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. Circulation 30: 2019-2023, 2002.
7. Napoli MD, Papa F, Bocola V: Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. Stroke 32: 133-138, 2001.
8. Dong Q, Wright JR: Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. J Immunol 156: 4815-4820, 1996.
9. Gould JM, Weiser JN: Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. Infect. Immun 69: 1747-1754, 2001.
10. Yasojima K, Schwab C, Mc Geer EG, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. Am J Pathol 158: 1039-1051, 2001.
11. Napoli MD, Papa F, Bocola V: C-reactive protein in ischemic stroke. An independent prognostic factor. Stroke 32: 917-924, 2001.

12. Verma S, Li S, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PWM, Li R, Dhillon B, Mickle DAG: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 105: 1890-1896, 2002.
13. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135-1143, 2002.
14. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al: C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2094-2099, 2000.
15. Tracy RP: Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 10: 435-451, 2000.
16. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 103: 1194-1197, 2001.
17. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, Angiolillo DJ, Grieco G, Liuzzo G, Maseri A: Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease. Predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 105: 800-803, 2002.
18. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104: 63-67, 2001.
19. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E: Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clinical Chemistry* 47: 444-450, 2001.
20. Rerkasem K, Shearman CP, Williams JA, Morris GE, Phillips MJ, Calder PC, Grimble RF: C-reactive protein is elevated in symptomatic compared with asymptomatic patients with carotid artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23: 505-509, 2002.
21. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 97: 425-428, 1998.
22. Bhardwaj R, Ganju N, Sharma M, Sud S, Asotra S: Prevalence of coronary artery disease in patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Indian Heart J* 53: 189-191, 2001.
23. Liuzzo G, Rizzello V: C-reactive protein and primary prevention of ischemic heart disease. *Clin Chim Acta* 311: 45-48, 2001.
24. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285: 2481-2485, 2001.
25. Rifai N, Ridker PM: Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clinical Chemistry* 47:28-30, 2001.