

# Kalp Yetersizliğinde Yüksek Duyarlıklı CRP' nin Değeri

Doç. Dr. Ertan Ökmen

## Soru: Kalp yetmezliğinde inflamasyonun ve CRP' nin yeri nedir?

☛ Koroner arter hastalığında, inme, periferik damar hastalığında, diyabette düşük düzeyli de olsa inflamatuvar reaksiyonun hastalık gelişimi ve kötü prognozundan sorumlu olabileceği, hem de örneğin statinler gibi antinflamatuar etkileri olan ilaçlarla bir miktar fayda sağlanabileceği gösterilmiştir. Kalp yetersizliği (KY) hastalarında inflamatuvar sitokinlerin varlığının gösterilmesiyle KY gelişimi ve ilerlemesinde bu ajanların etkileri olup olmadığı konusu merak uyandırmıştır. Bu hastalarda hemodinamik bozukluklar, vasküler anormallikler ve kardiyak kaşeksi gibi pek çok patolojik sonuç inflamatuvar–proinflamatuar sitokinler örneğin tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), interleukin (IL)-6 ve IL 18 aracılığıyla ile açıklanabilir. CRP sitokinlere cevaben özellikle IL-6 uyarısı ile hepatositler tarafından sentezlenir ve immün cevabın bir parçasıdır. Sitokin hipotezine göre kalp yetmezliği kısmen de olsa bu sitokinlerin kardiyak ve sistemik etkileri ile oluşmakta ve ilerlemektedir. CRP sadece altta yatan inflamatuvar cevabın ve doku hasarının göstergesi mi yoksa direkt olarak immün cevabın büyümesine katılarak KY' e gidişi hızlandıran daha ileri doku hasarını mı oluşturmaktadır kesin olarak açıklanamamıştır. Çalışmalar miyokardiyal nekrozla beraber olmayan kardiyovasküler hastalıklarda diğer risk faktörlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra bile daha yüksek hsCRP' nin daha kötü sonuçlarla beraber olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda miyokardiyal nekrozla beraber olan hastalıklarda da hsCRP infarktüs boyutu ya da tekrarlayan infarktüstten bağımsız olarak sonucu belirlemektedir. Bu bulgular CRP nin direkt hastalık progresyonuna katıldığını ve muhtemelen de bunu mevcut inflamatuvar reaksiyonu amplifiye ederek yaptığı hipotezini desteklemektedir. Hayvan modellerinde koroner ligasyonu takiben yapılan CRP enjeksiyonunun infarktüs boyutunu artırdığı gösterilmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir.

## Soru: Sağlıklı insanlarda hsCRP yüksekliği KY gelişebileceğine işaret eder mi?

☛ Genel popülasyon incelemelerinde hsCRP ile KY gelişmesi arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir. hsCRP nin KY öngördürücüsü olup olmadığını araştıran ilk genel popülasyona dayalı çalışma Cardiovascular Health Study' dir. Bunu Framingham Heart Study ve Health ABC çalışmaları takip etmiştir. Her üç araştırmada da CRP' nin ve hatta Health ABC çalışmasında hsCRP yanında IL-6 ve TNF-alfa' nın da KY gelişimini öngördüğü gösterilmiştir. Bu çalışmaları takiben pek çok araştırmada bu bulgu desteklenmiş ve en yüksek tertile ya da quartile' in üzerinde hsCRP seviyeleri olan kişilerde 3.5-6.5 yıl sonrasında KY gelişme riskinin ikiye katlandığı gösterilmiştir.

## Soru: Bu çalışmalara göre KY gelişimi riski açısından hastaları sınıflamada sınır-cutoff hsCRP değeri nedir?

☛ KY gelişimi açısından hastaları sınıflamada kullanılacak hsCRP cutoff değeri farklı çalışmalarda 2.5 ile 7.4 mg/L gibi geniş bir aralıkta saptanmıştır. Oldukça fazla kanıt hsCRP' nin güçlü bir akut miyokard infarktüsü (AMI) prediktörü olduğunu göstermektedir. KY nin en önemli sebeplerinden birinin de AMI olması koroner riski tanımlayan 3 mg/L cutoff değerinin genel popülasyonda KY gelişme riski yüksek kişileri tanımlamada kullanılabilen mantıklı gözükmektedir.

## Soru: hsCRP cutoff düzeyleri ve KY gelişimini öngörmedeki değeri cinsiyet ile değişmekte midir?

☛ Genel popülasyonlardaki kadınlarda daha yüksek hsCRP saptanmış olması bazı otörlerin kardiyovasküler risklerin belirlenmesinde cinsiyete özgü cutoff değerleri kullanılmasını gerektirdiğini ileri sürmelerine neden olmuştur. Bununla beraber nispeten büyük ölçekli Rotterdam çalışmasında kadın ve erkekler arasında hsCRP düzeyleri farklı değildi. İlginç olarak yüksek hsCRP değerleri erkeklerde KY gelişimini güçlü bir şekilde öngördürürken kadınlarda bu ilişki daha zayıftı. Bu durum KY etyolojisindeki cinsiyet farklılıklarını yansıtıyor olabilir. Kadınlarda KY etyolojisinde daha sık korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyon ve hipertansiyon altta yatan majör faktörken, erkeklerde sistolik disfonksiyon ve altta yatan faktör olarak da koroner arter hastalığı daha sıktır. KY etyolojisinin yanı sıra cinsiyete özgü başka faktörler de örneğin yağ dağılımı (santral periferik), hormonal faktörler de bu farkdan sorumlu olabilir.

## Soru: Yüksek riskli hastalarda hsCRP düzeyleri KY gelişmesini öngörebilir mi?

☛ Çalışmalar post-AMI hastalarında hsCRP nin risk sınıflamasında önemli yeri olduğunu göstermektedir. AMI sonrası daha yüksek hsCRP seviyelerine sahip hastalar en az 2.5 kat KY gelişme riskine sahiptirler. İlk kez 1996 Pietila ve ark. AMI nin ilk günlerinde daha yüksek CRP konsantrasyonuna sahip hastaların artmış ölüm ve KY riski ile karşı karşıya oldukları göstermiştir. Semptom başlangıcından sonraki 48 saatte artan hsCRP konsantrasyonlarının güçlü bir şekilde hem kısa hem

de uzun dönemde KY gelişmesi ile ilişkili saptayan en önemli çalışmalardan biri TIMI alt grup çalışmasıdır. 2008 yılında A to Z çalışmasının bir post hoc analizinde de (Early Intensive vs Delayed Conservative Simvastatin Strategy) 4000 ST yükselmeli ve ya yükselmez AMI li hasta değerlendirilmiş ve artan hsCRP quartillerine paralel olarak kardiyovasküler ölüm, rekürrent AMI, inme ve KY gelişimi daha yüksek saptanmıştır.

Sabatine nonST-elavastonlu MI da hsCRP ve BNP, TnI' nin başvuru anında aynı anda değerlendirilmesinin risk sınıflamasında daha etkin olduğunu göstermiştir. hsCRP için seçilen cut-off değeri bu 15 mg/L olarak kabul edilen bu çalışmada her üç markerin de yüksek olduğu hastaların 6 ayda 8 kat daha fazla KY gelişme riskine sahip oldukları gösterilmiştir.

Kronik kararlı anginada hsCRP düzeyleri yine KY gelişimi ile ilişkili saptanmıştır. Bunun yanı sıra PROGRESS çalışmasında da artan hsCRP düzeyleri ile paralel şekilde KY gelişme riskinin de arttığı gösterilmiştir.

#### **Soru: AMI' de hsCRP incelemesi hangi saatte yapılmalıdır, riski belirleyen cutoff değeri nedir?**

AMI' de CRP' nin semptom başlangıcından itibaren 4 ila 6 saatte yükseldiği ve en yüksek değerine 48-72 saatte ulaştığı bilinmektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmaların hemen hepsinde farklı zamanlarda ölçülen hsCRP değeri de dolayısı ile farklılıklar göstermektedir. Ayrıca hasta grupları (ST-non-ST elevasyonlu MI) ve tedavi yaklaşımları da farklıdır. Sonuç olarak AMI' de cutoff değeri belirlemek oldukça zordur. Ortak görüş AMI hastalarında KY gelişimini predikte edecek olan hsCRP değerinin birincil korumada kullanılan ya da stabil koroner arter hastalığında kullanılan değerden yüksek olması gerektiğidir. Ölüm ve rekürrent iskemik olayları predikte etmede 10-16 mg/L değerleri önerilmektedir.

AMI' deki diğer kardiyovasküler hastalıklar arasında hsCRP yükselmesi açısından önemli farklılıklar da mevcuttur. AMI esnasında akut faz cevabı en azından kısmen de olsa miyokardiyal nekroz tarafından uyarılır. Oysa ateroskleroz, kararlı ve kararsız anginada bu durum yoktur ya da daha az belirgindir. Stabil koroner arter hastalarında ya da AMI den 1. aydan daha sonra 3 mg/L yi KY riskini belirlemede cutoff değeri olarak düşünmek uygundur. Bu görüldüğü üzere genel popülasyon için kullanılan değer ile aynıdır.

#### **Soru: KY olan hastalarda hsCRP nin prognostik değeri var mıdır?**

Pek çok çalışmada yüksek hsCRP değerlerine sahip KY hastalarının hastaneye tekrar yatış veya ölüm açısından neredeyse 2 kat daha yüksek riske sahip oldukları saptanmıştır. hsCRP nin KY morbiditesi üzerine etkisi ile ilişkili en geniş çalışma Val-HeFT çalışmasıdır. Median hsCRP düzeyi 3.23 olan 4000 hastada daha yüksek hsCRP düzeyleri olanların daha ciddi KY belirtileri gösterdikleri (daha düşük EF, daha sık NYHA sınıf 3 ve 4, daha düşük hayat kalitesi ve daha kötü nörohümorale profile sahip oldukları -BNP, NE, ve aldestron seviyeleri ile) saptanmıştır. hsCRP nin prognostik değerinin BNP' den ve KY etyolojisinden bağımsız olduğu da gözlenmiştir.

Yine kötü prognozu öngördürücü hsCRP cutoff değeri oldukça değişkendir. Bu kısmen çalışmalara dahil edilen KY hastalarını farklı ciddiyetteki hastalardan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla beraber çalışmaların çoğunda ve özellikle büyük ölçekli olanlarda 5-10 mg/L cutoff değerine işaret edilmektedir. Multimarker yaklaşımda ise yani BNP ve TnI' da hesaba katıldığında önerilen hsCRP cutoff değeri 5mg/L olarak alınmıştır. Yükselen marker sayısı arttıkça kardiyovasküler istenmeyen olayların da arttığı saptanmıştır

#### **Soru: Akut KY de hsCRP' nin prognostik değeri belirlenmiş midir?**

Akut KY de hsCRP' nin prognostik değeri çok az çalışılmıştır. Birkaç çalışmanın hemen hepsinde yüksek hsCRP düzeylerinin daha kötü sonuçları predikte ettiği gösterilmiştir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde dekompanasyona yol açan mekanizma özellikle infeksiyon olabildiğinden hsCRP sınır değerini belirlemek çok daha zordur. Hiçbir çalışmada bu durum üzerinde durulmamıştır. İnfeksiyonu olan hastaları ayırmadan yapılacak analiz ile cutoff değeri ileri sürmek de yanlış olur.

#### **Soru: Diyastolik KY de ve noniskemik KY de hsCRP' nin prognostik değeri var mıdır?**

hsCRP diyastolik kalp yetmezliğinde de araştırılmış ve bu grup hastalarda prognostik sınıflamada değeri olmadığı saptanmıştır. İlginç olarak sistolik ve diyastolik disfonksiyonda hsCRP düzeyleri farklı saptanmamıştır. Hemen hemen tüm çalışmalarda iskemik kalp hastalığı, idiyopatik dilate kardiyomiopati veya valvüler kalp hastalığı gibi tüm KY etyolojilerinde hsCRP yükseldiği ve kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu durum KY' de görülen inflamatuvar aktivasyonun etyolojiden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

KY hastalarında hsCRP yüksekliğinin temel sebepleri hem kardiyak dekompanasyonla hem de düşük kardiyak debi ve venöz konjesyon diğer organlardaki devam eden hasarla ilişkilidir. Bu mekanizmalar IL-6 üretimi uyarılır. Bu anahtar sitokin CRP ve takiben oluşan kompleman aktivasyonu ve TNF alfa aracılığıyla giderek büyüyen inflamatuvar cevaba yol açar ve bu da miyokardiyal hasar ve/veya disfonksiyona sebep olur. CRP' nin KY' nin ilerlemesine katkısı ayrıca kalp dışı organlar üzerindeki etkileriyle de ilişkili olabilir. Kas erimesi, anemi, renal disfonksiyon gibi KY' de görülen morbiditeler kısmen de olsa inflamatuvar aktivasyon aracılığıyla olabilir.

#### **Soru: Kötü prognozla ilişkili olan hsCRP nin JY hastalarında düşürülmesi faydalı mıdır?**

Statin tedavisinin sağlıklı genel popülasyonda ve akut koroner sendromlarda kardiyak olayları azalttığı gösterilirken, bu etkinin kısmen hsCRP' deki düşüş sayesinde olduğu ileri sürülmektedir. Bununla beraber yeni sonuçlanan iki çalışma inflamatuvar reaksiyonun oldukça alevli olduğu KY' de bu tedavinin klinik bir faydası olmadığını göstermiştir. Bu durum için ileri sürülen açıklamalar akut koroner sendromlar ve inflamatuvar aktivasyonun sanılanın aksine KY progresyonunda önemli katılımcılar olmayabileceği veya statinlerin ileri KY de olduğu gibi büyük inflamatuvar aktivasyonları durduramadığı şeklindedir. Ayrıca düşük kolesterol seviyeleri de inflamatuvar aktivasyonu indirekt olarak uyarabildiği (lipoprotein endotoksin hipotezi) ve statinlerin tüm KY hastalarında değil sadece hsCRP düzeyleri yüksek olan KY hastalarında etkili olduğu da ileri sürülmüştür.

#### **Soru: hsCRP ve KY konusunda Kalvuzların önerisi nedir?**

Koroner kalp hastalığı varlığında hsCRP ile KY gelişimi ve mevcut KY prognozu ile hsCRP arasındaki bağlantıya işaret eden pek çok kanıt olmasına rağmen güncel klavuzlar hsCRP' nin ne zaman ölçülmesi ya da yüksek hsCRP' si olan hasta saptandığında ne yapılması gerektiği konusunda bir öneride bulunmamaktadırlar. Her iki klinik durum için de en iyi cutoff değerini ve farmakolojik girişimlerle CRP' yi düşürmenin daha iyi sonuçları sağlayıp sağlamadığını gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bilgiler elde edildiğinde CRP' nin ne zaman ölçülmesi ve elde edilen sonucun nasıl değerlendirilmesi ve hatta nasıl bir tedavi ile düşürülmesi gerektiği de açıklığa kavuşacaktır. Bu bilgiler elde edilene kadar CRP' nin deki kalp yetmezliğinin gelişiminde, ilerlemesinde ve kötü prognozunda rolü olduğunu kabul etmek ve yüksek hsCRP' si olan hastaların uygun tedavi ile yakından takip edilmesi yanlış olmaz.