

Revaskülarizasyon sonrası restenozun efor testi ile değerlendirilmesi ve restenoz için bir risk olarak fibrinojen ve C-reaktif proteinin değeri

Ekrem Yeter¹, Nazif Aygöl², Mehmet Kayrak², Mehmet Tokaç², Hasan Gök²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Biz bu çalışmada revaskülarize edilen hastalarda restenoz tespitinde egzersiz testinin önemini ve restenoz için bir risk olarak fibrinojen ve CRP'nin değerini araştırdık. **Yöntem:** Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında 2001-2002 yılları arasında revaskülarize edilen 100 hasta alındı. 20 hasta çeşitli nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar egzersiz stres testi (EST), C reaktif protein (CRP), fibrinojen ve diğer biokimyasal ölçümler ile 6. ayda kontrol edildi. Elli hastaya kontrol koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografisi yapıp restenoz tespit edilmiş olanlar grup 1 ve koroner anjiyografi sonrası restenoz tespit edilmeyenlerle maksimal efor testi negatif olup asemptomatik olan olgular grup 2 olarak ayrıldı. **Bulgular:** Fibrinojen ve CRP değerleri arasında grup 1'de, grup 2' e göre anlamlı yükseklik belirlendi. Grup 1'de hastaların % 78' inde efor testi pozitif iken; grup 2'de hastaların % 21'inde pozitif olarak bulundu ($p<0.01$). Çalışmamızda; efor testinin duyarlılığı % 78, özgüllüğü % 79 olarak belirlendi. **Sonuç:** Revaskülarizasyon sonrası restenozu belirlemede egzersiz testi yeni tanı metotlarına rağmen önemli bir testtir. Diğer tanı metotları ile duyarlılığı artırılabilir. CRP ve plazma fibrinojen düzeyi de restenoz riskini öngörmeye bize yardımcı olabilecek önemli biyokimyasal parametrelerdir.

Anahtar kelimeler: Revaskülarizasyon, restenoz, C reaktif protein, fibrinojen, egzersiz testi

Evaluation of restenosis by the exercise testing in revascularized patients and value of C-reactive protein and fibrinogen as a risk for restenosis

Objective: This study was designed to investigate; (i) the importance of exercise stress testing (EST) for detection of restenosis, (ii) value of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen as a risk factor for restenosis in the revascularized patients. **Methods:** One hundred revascularized patients were enrolled to the study but 20 of the subjects were excluded from the study due to the various reasons that may affect the results of study. All patients were reevaluated 6 month after revascularization by the EST, CRP, fibrinogen and blood parameters. Fifty patients were underwent control coronary angiography. Patients were divided into two groups according to restenosis. Patients with restenosis in control coronary angiography were assigned as group 1, and patients without restenosis and having maximal negative EST were assigned as group 2. **Results:** Fibrinogen and CRP values were significantly high in group 1 than group 2 ($p<0.05$). The sensitivity, specificity of the EST was 78%, and 79% respectively. **Conclusion:** Although other new diagnostic methods, exercise testing is also an important test for detection of restenosis after revascularization. Sensitivity of EST may be increased with other diagnostic tests. C-reactive protein and fibrinogen may help physician in detection of risk of restenosis in revascularized patients.

Key words: Revascularization, restenosis, CRP, fibrinogen, exercise testing

Genel Tıp Derg 2005;15(3):111-115

Yazışma adresi: Dr.Ekrem Yeter, Çukurambar mah 44.cad. 457. sok. Açelya apt No:2/40 Balgat, Ankara.

e-posta: ekremyeter@hotmail.com

Kardiyovasküler hastalıklar; gelişmiş ülkeler ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, tüm etnik gruplarda ve cinsiyetlerde başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle hastalığın erken tanınması ve değiştirilebilir risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir (1). Koroner arter hastalığının (KAH) tanınmasında yeni metodlar geliştirilmiş olmakla birlikte, halen EST hastalığın tanısı, prognozu ve tedavinin etkinliği ve revaskülarizasyon sonrası takip ve restenoz tespitinde kullanılmaktadır (2). Revaskülarizasyon; daralan veya tıkanan koroner arterler nedeniyle yetersiz beslenen miyokard dokusunun tekrar beslenmesinde uygulanan işlemlerin geneline denmektedir. Kliniğe yansımaları daha çok balon anjioplasti, stentleme ve koroner bypass cerrahisidir.

Sağlıklı kişiler üzerinde gerçekleştirilen gözleme dayalı epidemiyolojik çalışmalarda; daha sonra koroner arter hastalığının ortaya çıkışı ile ilgili olduğu saptanan bazı özellikler söz konusudur. Bu özellikleri tanımlamak için, sıklıkla kullanılan risk faktörü (RF) terimi; genel anlamda yaşam biçimi, biyokimyasal ve fizyolojik karakteristikler gibi değiştirilebilir nitelikteki faktörler ile yaş, cinsiyet ve kalıtım gibi değiştirilmesi olanaksız faktörleri kapsar (3). Fibrinojen artışı, diğer risk faktörleri ile birlikte görülse de, koroner olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4).

CRP akut faz reaktanıdır. İnflamasyon için ileri derecede duyarlı bir belirteçtir. Koroner olayları belirlemede CRP'nin güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir (5).

Yöntem

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında 2001-2002 yılları arasında revaskülarize edilen 100 hasta alındı. Yaşamı tehdit edici ve/veya revaskülarizasyona engel teşkil eden hastalığı, revaskülarizasyon sonrası \geq % 30 rezidü darlığı, Wolf Parkinson Wight Sendromu, sol dal bloğu, elektronik pacemakerı olan, efor testi yapmak istemeyen veya efor testine mani ortopedik veya mental problemi, istirahatatta 1 mm'den fazla ST segment depresyonu 20 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 35'i kliniğimize ST elevasyonlu MI (STEMI), 34'ü unstabil anjina pectoris (UAP) tanısıyla, 11'i ST elevasyonsuz MI (NSTEMI)

tanısıyla yatırılmıştı. Uygun projeksiyonlarda Judkins tekniği ile selektif koroner anjiyografileri yapılan ve en az 2 kardiyolog tarafından değerlendirilen 7 hastaya primer perkütan transkoroner anjiyoplasti (PTKA), 42 hastaya PTKA+stent, 3 hastaya primer stent, 9 hastaya birden fazla PTKA ve/veya stent, 19 hastaya da koroner arter bypass operasyonu uygulanmıştı. Klinik olarak asemptomatik olan 80 hastaya 6. ve 12. aylarda EST, treadmill egzersiz testi kullanılarak yapıldı. Olguların tamamında "Marquette Electronics Inc. Case Treadmill 50 Hz" cihazında Bruce protokolü ile egzersiz testi yapıldı. Test başlangıcında, test sırasında her 3 dakikada bir, dinlenme döneminin 2. dakikasında birer kez 12 derivasyonlu elektrokardiyografi kaydı alındı. Başlangıç elektrokardiyografisine oranla; 1 mm ve daha fazla ST depresyonu, 1 mm ve üzerinde ST segment yükselmesi, sistolik kan basıncında % 10'dan fazla azalma, kalp hızında artış olmaması veya bradikardi oluşması, kan basıncının 250/130 mmHg'nin üzerine çıkması, klas 3-4 angina oluşması, ciddi aritmi gelişmesi, belirlenen hedef kalp hızına ulaşılması ve teste devam edemeyecek kadar yorulma, testi sonlandırma kriterleri olarak kabul edildi. EST'yi pozitif olan 33 hastaya ve EST'yi şüpheli pozitif olarak kabul edilen 17 hastaya da, (toplamda 50 hastaya) kontrol koroner anjiyografi yapıldı. Negatif efor testine sahip diğer 30 hastaya rıza göstermedikleri için kontrol koroner anjiyografi yapılmadı. Kontrol koroner anjiyografisi yapıp restenoz tespit edilenler Grup I ve kontrol koroner anjiyografi sonrası restenoz tespit edilmeyenler ile maksimal efor testi negatif olup kontrol koroner anjiyografi yapılmayan olgular Grup II olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal ve diğer laboratuvar parametreleri için venöz kan örnekleri brakial venden kontrol koroner anjiyografi öncesi 6. ayda alındı. Fibrinojen seviyeleri mechanical cold detection (ST4 coagulation analyzer-Diagnostica Stago) ile; CRP değeri nefelometrik metodla (BN ProSpec System, Malburg Germany) belirlendi.

İstatistiksel analiz

Olguların istatistiksel analizi SPSS bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplar arasındaki ortalamaların ve standart sapmaların karşılaştırılmasında Student'ın t testi, değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson

korelasyon analizi ve oransal ifadelerin kıyaslanmasında ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde P<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubumuzdaki olgular yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzerdi (Tablo 1). Çalışmamızda klinikte sık karşılaşılan risk faktörleri ve lipid profili açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 2). Fibrinojen ve CRP değerleri arasında Grup I'de Grup II'ye göre anlamlı yükseklik bulundu (Tablo 3).

Kontrol koroner anjiyografi yapılan 50 hastanın 28'inde restenoz tespit edilirken; 22 hastada restenoz tespit edilmedi. 30 hastada maksimal efor testi negatif olması nedeniyle Grup II'ye dahil edildi. Grup I'deki 28 hastanın 22'sinde EST pozitifliği. Grup II'deki 52 hastanın 11'inde EST pozitif olmasına rağmen restenoz tespit edilmedi. Bu çalışmada; efor testinin duyarlılığı % 78, özgüllüğü % 79, pozitif prediktif (+PD) değeri % 66, negatif prediktif (-PD) değeri % 87 olarak bulundu (Tablo 4).

Tartışma

Yüksek fibrinojen düzeyinin, koroner anjioplasti sonrası restenoz gelişimindeki rolü halen tam olarak bilinmemekle beraber restenozun patogenezinde trombositlerin ve trombozisin katkısı olduğu bilinmektedir. Yayınlanmış birkaç klinik çalışmada fibrinolitik sistem ve koagülasyon proteinleri ile restenoz arasında ilişki bulunmuştur (6). Yapılan çalışmalar, yüksek plazma fibrinojen düzeyinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (7). İskoçyada gerçekleştirilen ve yaklaşık on bin kişiyi kapsayan The Scottish Heart Healty Study'de fibrinojen düzeyi yaklaşık 8 yıl izlenmiş ve her iki cinsiyette de fatal ve nonfatal koroner kalp hastalığının ve herhangi bir nedene bağlı ölüm için güçlü bir prediktör olduğu saptanmış olmakla birlikte, revaskülarizasyon sırasında bakılan fibrinojen düzeyi ile restenoza bağlı hedef damar revaskülarizasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır(8,9). Ancak başka bir çalışmada (6) revaskülarizasyon sonrası yükselen fibrinojen seviyeleri ile restenozis arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda fibrinojen

Tablo 1. Çalışma grubundaki olguların yaş ve cinsiyet özellikleri

	n	Cinsiyet (Erkek)	Yaş ort.(yıl)
Grup 1 restenoz(+)	28	21 (% 75)	57.8±8.5
Grup 2 restenoz(-)	52	43 (% 82)	56.5±7.2

Tablo 2. Grupların klinik risk faktörleri ve lipid profili yönünden karşılaştırılması

	Grup I (n=28)	Grup II (n=52)	p
Hipertansiyon	14 (%50)	23 (%44)	AD
Diyabetes mellitus	3 (%11)	12 (%23)	AD
Sigara içme	15 (%53)	28 (%59)	AD
Aile anamnezi	6 (%21)	12 (%23)	AD
Total kolesterol(mg/dl)	183±57	189±54	AD
Trigliserit(mg/dl)	160±96	164±145	AD
HDL-K(mg/dl)	37±6	34±9	AD
LDL-K(mg/dl)	118±56	125±47	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 3. Grupların Fibrinojen CRP değerleri yönünden karşılaştırılması

	Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=52)	p
Fibrinojen(mg/dl)	381±92	328±92	<0.01
CRP (mg/L)	10.0±7.8	5.0±3.5	<0.01

P< 0.05 İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4. E ST pozitifliği ile restenozis arasındaki ilişki

	Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=52)	P
EST (+)	%78 (n=22)	%21 (n=11)	<0.001
EST (-)	%21 (n=6)	%79 (n=41)	<0.001

P< 0.05 İstatistiksel olarak anlamlı

yüksekliği ile restenozis gelişimi arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı bir ilişki bulduk.

KAH, kronik inflamasyonun tüm özelliklerini gösterdiğinden, KAH'ın tüm şekillerinde CRP yüksek olarak belirlenir. Ancak akut olaylarda, hem

etiyojik bir faktör ve hem de akut faz reaktanı olarak belirgin şekilde artar. Bu artış, risk artışı ve olumsuz prognozla yakın ilişkilidir (10,11). Ritker ve arkadaşları (12) 27,939 sağlıklı kadını LDL-K ve CRP ölçümleri ile, MI, iskemik inme, koroner revaskülarizasyon ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm gelişimi açısından ortalama 8 yıl izlemiş ve CRP'nin kardiyovasküler olaylar için LDL-K düzeyine oranla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir. Elektif koroner anjiyoplasti geçirmiş SAP'li 501 hastalık bir çalışmada (13) plazma CRP seviyesi ölçülmüş, 2 yıllık takip boyunca MI ve ölüm insidansında CRP seviyesi yüksek olan hastalarda artma bulunmuş, yüksek CRP seviyesinin kardiyak olaylar için bağımsız güçlü bir prognostik gösterge olduğu belirlenmiştir (13). Bir çalışmada (14) perkütan girişim geçiren hastalarda 24 saat içinde bakılan CRP değerinin restenoz gelişimini tahmin ettirmede anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada (15) CRP'nin, revaskülarizasyon gerekliliğini tahmin ettirmede önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, kontrol koroner anjiyografi öncesi bakılan CRP değerini Grup I'de, Grup II'ye göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Yüksek CRP değeri inflamasyonu yansıtmayı, endotel harabiyetini göstermesi bakımından da restenozla pozitif bir uyum göstermektedir.

Anjiyografi ile değerlendirilen 2249 hastayı kapsayan 15 treadmill egzersiz çalışmasının meta-analizinde egzersiz testinin duyarlılığı % 49, özgüllüğü % 79, +PD % 50 ve - PD % 78 olarak tespit edilmiştir (16). Başka bir meta-analizde, PTKA sonrası restenoz tesbitinde, 6. ayda uygulanan stres ekokardiyografik görüntüleme, stres nükleer görüntüleme ve egzersiz treadmill testi (ETT) çalışmalarının sonuçları toplanmıştır. Toplanan analiz sonuçları göstermiştir ki; ETT'nin yalnız başına restenoz göstermedeki duyarlılığı % 46 ve özgüllüğü % 77'dir. Nükleer görüntüleme yöntemlerinin kullanımı, duyarlılığı (% 87) ve özgüllüğü (% 78) artırmaktadır. Ekokardiyografik görüntüleme de duyarlılığı (% 63) ve özgüllüğü (% 87) artırmaktadır. ETT, PTKA sonrası restenoz tesbitinde, nükleer ve ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri ile birlikte daha başarılı sonuçlar vermektedir. Buna rağmen, restenoz tesbitinde rutin fonksiyonel testlerin değeri azalmaktadır. Çünkü restenoz oranları azalmaktadır (17). Vaka sayısının sınırlı olması ve maksimal efor

testi negatif olup da, etik açıdan kontrol koroner anjiyografi yapamadığımız hastalar çalışmamızı sınırlayan önemli faktörlerdendi. Bu nedenle çalışmamızda EST'nin duyarlılığını, yayınlanmış çalışmalardaki sonuçlara göre daha yüksek bulduk.

Sonuç

Revaskülarize edilen hastalarda restenozu belirlemede, egzersiz stres testi klinikte kullanılan önemli bir testtir. Yardımcı testlerle duyarlılığı artırılabilir. CRP ve plazma fibrinojen düzeyi de restenoz riskini öngörmeye yardımcı olabilecek önemli biyokimyasal parametrelerdir.

Kaynaklar

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
2. Dinçer İ, Çağlar N. Egzersiz stres testi. Ed, Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji*, Ankara, Antip AŞ, 2002;210-1.
3. Soydan İ. Risk faktörleri. Ed, Kültürsay H. *Koroner kalp hastalığı primer ve sekonder koruma*. Dogos, İstanbul, 2001;13:111-2.
4. Ernst E. Plasma fibrinogen an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med*. 1990;227:365-72.
5. Strong JP, Restrepo C, Guzman M. Coronary and aortic atherosclerosis in new Orleans: II. Comparison of lesions by age, sex, and race. *Lab invest* 1978;39:364-9.
6. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
7. Montalescot G, Ankri A, Vicaut E, Drobinski G, Grosgeat Y. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995;92:31-8.
8. Wilhelmsen L. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
9. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. *Eur Heart J* 1998;19:55-62.
10. Monraats PS, Rana JS, Zwinderman AH, de Maat MP, Kastelein JP, Agema WR, et al. -455G/A polymorphism and preprocedural plasma levels of fibrinogen show no association with the risk of clinical restenosis in patients with coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2005;93:564-9.
11. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 96: 778-84.
12. Ritker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Trocy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997;336:973-9.

13. Ritker 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;347:1615-17.
14. de Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, Fischer J, van Straalen JP, Bax M, et al. The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002; 23: 960-6.
15. Kubica J, Kozinski M, Krzewina-Kowalska A, Zbikowska-Gotz M, Dymek G, Sukiennik A, et al. Combined periprocedural evaluation of CRP and TNF-alpha enhances the prediction of clinical restenosis and major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int J Mol Med* 2005;16:173-80.
16. Luigi M, Biasucci MD. Application to clinical and public health practice: Clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;110:e560-e567.
17. Moliterno DJ. Restenosis: Epidemiology and treatment. Ed, Topol EJ. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002:1719.
18. Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001;17:41-8.