Učestalost povišenih serumskih vrijednosti C reaktivnog proteina kod bolesnika s koronarnom bolesti

Kosovec, Dorotea

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:851643

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Dorotea Kosovec

Učestalost povišenih serumskih vrijednosti c reaktivnog proteina kod bolesnika s koronarnom bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Dorotea Kosovec

Učestalost povišenih serumskih vrijednosti c reaktivnog proteina kod bolesnika s koronarnom bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

„Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Eduarda Margetića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017“.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

AHA - od engl. American Heart Association

AKS – akutni koronarni sindrom

CDC – od engl **.** Centers for disease

CRP – c reaktivni protein

C1q – rana komponenta komplementa

CK –MB – izoenzim kreatin kinaze

CMV – citomegalovirus

EU – Europska Unija

EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina

EPC – endotelne prekuzorske stanice

HDL – lipoporotein velike gustoće

Hs CRP – od engl. High sensitivity assay

ICAM-1 - od engl. intercellular adhesion molecule 1

IL 6 – interleukin 6

IL 1 – interleukin 1

IM – infarkt miokarda

KVB – kardiovaskularne bolesti

KBS – koronarna bolest srca

LDL- lipoprotein male gustoće

PCI – perkutana koronarna intervencija

TNF-α – tumor nekrotizirajući faktor alfa

Sadržaj

3. UVOD 8
3.1. KORONARNA BOLEST SRCA 10
3.2. ATEROSKLEROZA 11
3.3. C – REAKTIVNI PROTEIN (CRP) 13
3.3.1. MJERENJE CRP-A 14
3.3.2. CRP POKAZATELJ KARDIOVASKULARNE BOLESTI 15
3.3.3. CRP UZROK KARDIOVASKULARNIH BOLESTI 16
3.3.4. C-REAKTIVNI PROTEIN VISOKO OSJETLJIVI (hsCRP) 21
3.3.5. POLIMORFIZAM GENA CRP-A 23
4. HIPOTEZA 24
5. CILJ 25
6. ISPITANICI I METODE 26
6.1. STATISTIČKA OBRADA 26
7. REZULTATI 27
7.1. Deskriptivna statistika prema dobi 27
7.2. Deskriptivna statistika prema CAD 28
7.3. Deskriptivna statistika rezultata CRP-a prema CAD 29
8. RASPRAVA 30
9. ZAKLJUČAK 33
10. ZAHVALE 34
11. LITERATURA 35
12. ŽIVOTOPIS 39

1. SAŽETAK

Učestalost povišenih serumskih vrijednosti C - reaktivnog proteina kod bolesnika s koronarnom bolesti

Dorotea Kosovec

Kardiovaskularne bolesti su neke od najvažnijih uzroka smrti u moderno doba. Posljedica su procesa ateroskleroze koji, između ostalih, zahvaća i koronarne arterije što rezultira pojavom koronarne bolesti i akutnog infarkta miokarda.

Ateroskleroza se smatra multifaktorijalnom bolesti koju pokreću upalne reakcije.

Upala igra ključnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti, akutnim atero-trombolitičkim događajima i aterosklerozi.

C – reaktivni protein, protein akutne faze, za kojeg je dokazano da potiče aterosklerozu, najmoćniji je upalni prediktor kardiovaskularnog rizika.

HsCRP (high sensitivity assay) je test koji detektira serumsku koncentraciju CRP –a nižih vrijednosti. Povišene vrijednosti HsCRP-a u inače zdravoj populaciji ukazuje ne vaskularne događaje kao što je infarkt miokarda ili moždani udar.

Istraživanje koje je provedeno na 292 ispitanika u KBC -u Zagreb, pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrijednosti CRP-a između bolesnika koji nemaju koronarnu bolest te onima kojima je dokazana koronarna bolest.

ključne riječi: koronarna bolest, c reaktivni protein, HsCRP, učestalost

2. SUMMARY

Incidence of elevated serum C – reactive protein levels in patients with coronary diseases

Dorotea Kosovec

Cardiovascular diseases are one of the leading causes of death nowadays. They usually develop as a result of atherosclerosis, which among other things influences building up plaque inside the arteries. This results in coronary diseases and acute myocardial infarction.

Atherosclerosis is considered to be a multifactorial disease triggered by inflammatory processes. Inflammation plays the key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases, acute atherothrombosis and atherosclerosis.

C- reactive protein, which is an acute-phase protein proven to cause atherosclerosis, is the most significant inflammatory predictor of cardiovascular risks. HsCRP is a test which accurately detects and measures low levels of C-reactive protein. Relatively high levels of HsCRP in otherwise healthy individuals have been found to be predictive of future vascular processes such as myocardial nfarction and stroke.

The research, which has been conducted on 292 subjects in University Hospital Centre Zagreb (KBC), shows that there is a great difference in the levels of C-reactive protein at patients who suffer from coronary diseases and those who do not.

Keywords:coronary disease, C-reactive protein, HsCRP, frequency

3. UVOD

Srčanožilne bolesti uzrok su 17,3 milijuna smrti u svijetu godišnje, a procjenjuje se da će do 2030.godine biti uzrokom 23 milijuna smrti. U Hrvatskoj nalaze se na vrhu ljestvice smrtnosti, a od njih je 2014. godine umrlo 24.112 osoba, odnosno 47,4% ukupno umrlih. Analiza po spolu pokazuje da su uzrok su smrti 53,3% umrlih žena (13 800) 41,3% umrlih muškaraca (10 312). Vodeće dijagnostičke podskupine su ishemijska bolest srca s udjelom od 21,3% (10 831) u ukupnom mortalitetu.
(http://www.hzjz.hr/novosti/svjetski-dan-srca-29-rujna-2015/)
Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti u svakoj od zemalja Europske Unije (EU) što je prikazano u tablici 1. Gotovo 2 milijuna smrtnih slučajeva u EU-28 bile su od bolesti cirkulacijskog sustava što predstavlja značajan teret za zdravstveni sustav i državni proračun.
Diljem EU-28 veći udio (41,4%) žena je umrlo od kardiovaskularnih bolesti nego muškaraca (34,7%).
(http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics)

Tablica 1 : Standardizirane stope smrtnosti – bolesti cirkulacijskog sustava, stanovnici, 2012. (100 000 muških, ženskih stanovnika)

	Ischaemic heart diseases		of which: Acute myocardial infarction including subsequent myocardial infarction		Other ischaemic heart diseases		Other heart diseases		Cerebrovascular diseases		Other diseases of the circulatory system	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
EU-28	181.6	103.4	73.7	36.4	108.0	67.1	102.7	81.6	99.8	86.0	77.4	68.6
Belgium	124.4	54.7	71.6	32.3	52.8	22.5	137.7	111.2	73.6	63.7	41.5	31.1
Bulgaria	286.9	176.7	107.1	49.0	179.8	127.6	420.0	315.3	396.7	315.0	261.5	211.4
Czech Republic	446.0	299.9	108.3	58.5	337.7	241.3	108.9	78.3	157.4	131.1	121.9	101.1
Denmark	132.2	68.5	59.3	30.3	72.9	38.2	85.8	59.3	84.2	65.8	58.3	40.9
Germany	196.6	111.2	87.7	45.2	108.9	66.0	111.4	101.6	70.4	64.1	76.0	78.7
Estonia	528.4	281.6	74.5	27.4	454.0	254.2	100.1	44.8	113.8	79.3	249.6	204.5
Ireland	241.6	123.8	110.7	64.1	130.9	59.6	70.5	54.4	73.6	71.5	46.1	39.7
Greece	144.5	67.9	90.7	39.9	53.8	28.1	169.8	167.3	142.3	139.4	39.6	28.0
Spain	111.4	51.6	55.9	26.1	55.5	25.6	88.2	77.6	72.9	59.1	48.3	42.7
France	84.2	34.6	37.4	16.2	46.9	18.5	98.5	65.5	58.5	45.0	44.7	32.0
Croatia	386.8	267.4	138.6	66.7	248.2	200.7	94.0	76.8	223.5	175.6	96.8	87.6
Italy	153.5	84.2	58.9	28.7	94.6	55.5	85.6	63.3	100.2	84.2	73.8	63.4
Cyprus	167.2	72.9	81.1	28.7	86.2	44.2	132.8	132.6	82.0	81.9	65.2	73.7
Latvia	656.8	383.3	93.0	42.4	563.7	340.9	111.3	57.0	319.3	245.0	110.7	74.7
Lithuania	772.6	484.2	65.4	33.2	707.1	451.0	59.0	25.5	236.5	198.9	70.0	42.3
Luxembourg	130.5	51.2	66.6	26.0	63.9	25.2	146.5	120.7	69.1	69.1	50.0	38.1
Hungary	499.9	335.6	115.3	56.5	384.7	279.1	99.6	63.7	186.9	139.0	157.9	131.8
Malta	386.5	240.1	183.0	111.5	203.5	128.6	132.9	89.1	107.3	83.4	25.9	19.8
Netherlands	103.9	48.6	62.1	32.5	41.7	16.2	136.8	101.9	65.4	61.8	46.9	30.9
Austria	258.9	157.0	94.0	44.9	164.9	112.1	110.1	89.9	73.8	63.7	87.1	83.9
Poland	219.9	115.9	78.9	34.1	141.0	81.9	260.7	165.5	140.8	109.1	192.5	151.5
Portugal	90.6	51.2	60.6	32.4	29.9	18.9	78.4	70.1	151.2	118.6	52.0	46.3
Romania	418.5	291.3	160.8	85.9	257.7	205.3	70.1	44.8	347.9	284.2	355.5	304.4
Slovenia	173.4	84.5	74.7	34.7	98.7	49.8	158.1	141.7	121.7	108.4	80.8	78.0
Slovakia	507.9	371.7	85.2	36.8	422.7	335.0	49.0	29.0	186.9	141.3	92.8	79.3
Finland	319.5	163.1	117.3	61.0	202.2	102.1	53.6	31.4	103.1	83.5	59.5	48.3
Sweden	209.0	107.6	101.1	50.9	107.9	56.7	111.1	83.0	85.4	71.5	55.1	44.8
United Kingdom	182.0	90.6	69.2	36.0	112.7	54.7	42.6	38.0	72.2	72.1	44.5	37.7
Liechtenstein	219.3	54.8	74.5	:	144.7	54.8	88.4	55.9	51.4	35.3	114.4	85.9
Norway	155.6	86.2	99.2	55.7	56.5	30.6	101.0	77.1	80.1	69.3	43.4	26.6
Switzerland	158.4	81.1	48.8	22.9	109.7	58.2	90.1	65.9	55.6	46.7	68.6	61.8
Serbia	220.9	143.2	115.5	62.1	105.4	81.1	488.5	421.5	270.6	235.8	146.7	147.6
Turkey	140.4	75.0	83.2	43.1	57.2	31.9	98.1	83.8	93.9	86.2	53.6	55.2

Source: Eurostat (online data code: hlth_cd_asdr2)

Preuzeto: (http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/d/d0/Standardised_death_rates_%E2%80%94_diseases_of_the_circulatory_system%2C_residents%2C_2012_%28per_100_000_male_female_inhabitants%29_Health2015B.png)

Na temelju baze podataka stopa smrtnosti iz 2011., više od 2150 Amerikanaca umire od kardiovaskularnih bolesti svaki dan, što je u prosjeku jedna smrt svakih 40 sekundi. Oko 155 tisuća koji su umrli od kardiovaskularnih bolesti u 2011. bili su mlađi od 65 godina.
Koronarna bolest srca prouzrokuje ≈1 od svakih 7 smrti u Sjedinjenim Američkim Državama u 2011. Približno svake 34 sekunde jedan Amerikanac ima neki koronarni događaj, a skoro svaku minutu i 24 sekunde jedan umre od nje.
(http://circ.ahajournals.org/content/131/4/e29)

3.1. KORONARNA BOLEST SRCA

Koronarna bolest srca je skup kliničkih sindroma nastalih zbog ishemije miokarda kao posljedice nesrazmjera potrebe i dopreme kisika miokardu zbog promjene koronarne cirkulacije. Ateroskleroza koronarnih arterija najčešći je uzrok koronarne bolesti srca jer ona primarno sužava ili okludira lumen koronarne arterije ili potiče trombozu. U rjeđim slučajevima uzrok leži u suženju koronarnog ušća kao posljedica aortitisa nastalog zbog luesa, ankilozantnog spondilitisa, Takayasuove bolest ili temporalnog arteritisa. Uzrok ishemije može biti i spazam zdrave ili aterosklerotski promijenjene koronarne arterije, aortna stenoza ili hipertrofijska kardiomiopatija. (Miletić 2014)
Ishemijska bolest srca klinički se očituje tek kada su potrebe miokarda za kisikom veće od mogućnosti koronarnog protoka. Klinički simptomi ovise o veličini i sijelu ishemije miokarda, te o učestalosti i trajanju ishemije. Najčešće kliničke manifestacije jesu: angina pektoris, akutni infarkt miokarda, poremećaji srčanog ritma i provođenja, dekompenzacija srca, nagla smrt. Dio bolesnika s ishemijskom bolesti srca nemaju simptome i ne mogu se uklopiti ni u jednu od ovih kliničkih slika te predstavljaju grupu asimptomatskih bolesnika s ishemijskom bolesti srca. (Čustović et al 1995)
Koronarna bolest srca (KBS) odgovorna je za većinu smrti od kardiovaskularne bolesti (KVB). *(* Margetić & Baričević 2016 *)*
Kardiovaskularne bolesti i dalje su vodeći uzrok smrti u industrijaliziranim zemljama.
(Shavelle 2016)

3.2. ATEROSKLEROZA

Ateroskleroza je bolest kod koje dolazi do lokalnih zadebljanja stijenke arterija koje se nazivaju ateromi ili plakovi (od franc. plaque – ploča, jer na stijenci žile aterosklerotične naslage često izgledaju kao masne ploče). Aterom se sastoji od meke, kašaste jezgre građene od masnoća (lipida), poglavito kolesterola i raspadnutih stanica te upalnih stanica, koju prekriva „kapa“ sastavljena od izmijenjenih glatkih mišićnih stanica i veziva. (Reiner 2012)
Ateroskleroza je obilježena međudjelovanjem leukocita s intaktnim ali disfunkcionalnim endotelom arterija. Endotelna disfunkcija uzrokovana različitim čimbenicima ima za posljedicu urušaj protuupalnih i antitrombotskih svojstava endotela koji u normalnim okolnostima održava kardiovaskularnu homeostazu. Posljedični razvoj proupalnog i protrombotskog okružja dovodi do povećanog nakupljanja leukocita, lipida, glatkih mišićnih stanica, fibroblasta, i trombocita u stijenku krvne žile, s posljedičnom hiperplazijom intime i medije te razvojem aterosklerotskog plaka. (Vrsalović 2009)

Posljednjih se godina pokazalo da endotel nije samo pasivni sloj stanica unutarnje stijenke arterija, već da izlučuje veliki broj aktivnih molekula. Zdravi endotel važna je barijera slobodnom prolasku različitih molekula i stanica u intersticij, a ujedno je i dinamički endokrini organ koji posreduje u vazodilataciji ovisnoj o endotelu, inhibira adheziju i migraciju leukocita, adheziju i agregaciju trombocita, te proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica. Također inhibira koagulaciju, potiče fibrinolizu i aktivno sudjeluje u imunološkom i upalnom odgovoru. (Vrsalović 2009)

Upala ima središnju ulogu u pokretanju, napredovanju i destabiliziranju ateroma.
(http://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=323467)
Upala je skup ranih reakcija stanica nespecifične imunosti (posebice makrofaga) na opasne signale iz tkiva u odgovoru na zarazu ili drugo tkivno oštećenje. Podraženi lokalni makrofagi i dendritičke stanice, ali i mastociti luče brojne proupalne čimbenike, odnosno molekulske glasnike upale od kojih su najvažniji vazoaktivni amini, derivati arahidonske kiseline, proupalni citokini i kemokini, reaktivni radikali kisika i dušika te produkti proteolize. Te su molekule odgovorne za lokalnu vazodilataciju, povećanu propustljivost krvnih žila, lokalno nakupljanje proteina plazme (fibrinogena) i kemotaksiju upalnih stanica (neutrofila i monocita) . Osim stanica nespecifične imunosti, važnu ulogu u lokalnome akutnom procesu

imaju i biokemijski aktivne tvari iz krvi. Najznačajniji upalni čimbenici iz plazme jesu komplement (važan za opsonizaciju, fagocitozu i lizu ciljnih mikroorganizama), proteini akutne faze (CRP i fibrinogen , važni za aktivaciju sustava kinina, koagulacijske i fibrinolitičke čimbenike), sustav kinina , koagulacijski čimbenici, fibrinolitički čimbenici.
U proteine akutne faze ubrajaju se proteini plazme čija se koncentracija tijekom zaraze ili traume znatno povećava zbog njihove pojačane sinteze u jetri. Razlog njihovoj pojačanoj sintezi jesu proupalni citokini, posebice interleukin 1 (IL -1), interleukin 6 (IL-6), i čimbenik tumorske nekroze α (TNF - α) koji se tijekom upale i/ili traume pojačano stvaraju i izlučuju iz podraženih makrofaga. Najznačajniji protein akutne faze je C – reaktivni protein.
(Kalenić et al. 2013)

Ateroskleroza se smatra multifaktorijalnom bolesti koju pokreću upalne reakcije. Mehanizmi upale su glavni u posredovanju pri svim fazama ateroskleroze, od početnog nakupljanja cirkulirajućih leukocita na stijenke arterija do eventualne rupture nestabilnog plaka.
Upala igra ključnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti, akutnim aterotrombotičkim događajima i aterosklerozi. C- reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze i njegova koncentracija u serumu odražava upalno stanje pacijenta. Razine CRP-a su dosljedno povezane s kardiovaskularnim bolestima. Budući da je CRP prisutan u aterosklerotskoj leziji, može aktivno doprinijeti napredovanju i/ili nestabilnosti aterosklerotskog plaka. Većina kliničkih studija pokazuju da je CRP neovisni prediktor rizika od ateroskleroze, kardiovaskularnih događanja, hipertenzije i infarkta miokarda.
Rani pokazatelj da CRP može biti puno više nego samo faktor rizika bilo je promatranje nekoliko upalnih markera kao što su P-selektin, interleukin-6, interleukin-1, fibrinogen, tumor nekrotizirajući faktor α (TNF-α), topljivu molekulu intercelularne adhezije -1 (ICAM-1) i CRP koji se pojavio kao najmoćniji upalni prediktor kardiovaskularnog rizika. (Paffen et al 2006)

Budući da je dokazano da CRP potiče aterosklerozu, njegove povišene vrijednosti mogu pomoći u objašnjenju razloga zbog kojih neke osobe dožive akutni infarkt srčanog mišića ili moždani udar iako su im koncentracije lipida u krvi normalne. Prema brojnim istraživanjima, CRP se pokazao kao visoko prediktivan u smislu najave mogućega sljedećeg infarkta, moždanog udara ili bolesti perifernih arterija.
http://hucuk.hr/c-reaktivni-protein-crp/

3.3. C – REAKTIVNI PROTEIN (CRP)

C-reaktivni protein (CRP) je protein primitivne akutne faze upale, otpušta se kao odgovor na akutnu ozljedu, infekciju ili drugi upalni poticaj kao što su hipersenzitivna reakcija, upalne bolesti, reakcija na alograft, malignitet, nekroza i trauma, a također se nalaze povišene vrijednosti u trudnoći. (Wilson et al.2006)

Neovisni je pokazatelj faktora rizika u mnogim kardiovaskularnim bolestima, posebno u nestabilnom koronarnom sindromu. (Jian-Jun Li et al.2004)

C-reaktivni protein su prvi otkrili Tillet i Frances 1930.godine, a supstancu su identificirali u serumu bolesnika akutno zaraženih pneumokoknom pneumonijom koja tvori precipitat u kombinaciji s polisaharidom C Streptococcus pneumoniae . (Jian-Jun Li et al.2004)

Ime je dobio po svojoj sposobnosti da precipitira pneumokokni C-polisaharid u prisutnosti kalcija. (Wilson et al.2006)

Zatim se pokazalo da ova reakcija nije jedinstvena za pneumokoknu pneumoniju već se može pronaći u mnoštvu drugih akutnih infekcija. Ovo je bio rani dokaz tjelesnog kemijskog odgovora na upalna stanja i dovelo je do karakterizacije drugih 'proteina akutne faze'. (Jian-Jun Li et al.2004)

Dokazano je da se CRP veže na niz liganda uključujući pneumokokne polisaharide, fosfolipidne membrane, apoptotične stanice, fibronektin i ribonukleinske dijelove. CRP vezan na C1q (rana komponenta komplementa) vodi do aktivacije klasičnog sustava komplementa i Fcγ receptora, što vodi u indirektnu (preko klasičnog sustava komplementa) i direktnu opsonizaciju (preko Fcγ) . Preko ovih mehanizama, CRP može imati direktni utjecaj u širokom rasponu upalnih procesa. (Wilson et al.2006)

CRP se sintetizira u hepatocitima s ukupnom molekularnom težinom od otprilike 11,800 kDa. U odgovoru na infekciju ili upalu tkiva, proizvodnju CRP-a stimulira nekoliko citokina, osobito interleukin 6 (Il-6), interleukin 1(Il-1) i faktor tumorske nekroze –alfa (TNF-α). Kao mnogi proteini akutne faze, CRP je normalno prisutan u tragovima u serumu, ali vrijednosti rastu ubrzano i dramatično kao odgovor na različita zarazna ili upalna stanja.(Jian-Jun Li et al.2004)

Normalne vrijednosti CRP-a u zdravih pojedinaca su jednake ili manje od 2mg/L; kod bolesti poput reumatoidnog artritisa ili sepse, ove vrijednosti porastu u prvih 6-8 h i mogu dostići max. vrijednosti približno 300mg/L nakon aproksimativno 48h . Nakon rezolucije infekcije ili destrukcije tkiva, vrijednosti CRP-a ubrzano padaju s poluvremenom eliminacije od približno

4-9 h . Dokazano je da srednja serumska vrijednost CRP-a blago raste s godinama . Ne postoji razlika u srednjim koncentracijama kod muškaraca i žena iako su povišene vrijednosti zabilježene u kasnoj trudnoći . (Jian-Jun Li et al.2004)

CRP ima dug poluživot i koncentracija mu je prilično stabilna tijekom dugog razdoblja.(Koenig 2005)

Nekoliko je istraživanja pokazalo da su koncentracije CRP-a zapravo relativno konstantne kod pojedinaca, kako s obzirom na dio dana, kroz dane u mjesecu tako i kroz mjesece i godine. Istraživanje dokazuje da vrijednosti CRP-a u zdravih pojedinaca kroz 24 h mjeren svaki sat nema značajne individualne dnevne varijacije što omogućuje mjerenje CRP-a u bilo koje doba dana . Ockene i suradnici su dokazali da je 63% vrijednosti CRP-a u zdravih pojedinaca bilo u jednakim kvartilima kao kada su ponovno mjereni nakon tri mjeseca. Relativno stabilne vrijednosti CRP-a su vjerojatno zbog poluvremena života koje je određeno samo sintetiziranjem, ne katabolizmom. (Jian-Jun Li et al.2004)

Egzaktna funkcija CRP-a je većinom nepoznata. Ali dokazane su dvije funkcije CRP-a: sposobnost aktiviranja komplementa preko klasičnog puta komplementa i sposobnost modulacije funkcije fagocitnih stanica. Također, glavno mjesto produkcije CRP-a je jetra. Međutim, nedavni podatci su pokazali kako arterijsko tkivo može proizvoditi CRP kao i proteine komplementa. (Jian-Jun Li et al.2004)

Dvije studije su pokazale kako epitelne stanice dišnih puteva i bubrežnog epitela mogu proizvesti CRP, a čini se da su i neuronske stanice sposobne za sintezu reaktanata akutne faze koji su uključeni u patogenezu neurodegenerativne bolesti. (Edward T.H. 2005)

3.3.1. MJERENJE CRP-A

CRP se prvotno mjerio kod stanja ekstremne aktivne upale poput sepse ili artritisa te vrijednosti od 50 do 100 mg/L su bile najrelevantnije. Do kasnih 1970. godina CRP se mjerio koristeći kvalitativne ili semi-kvantitativne laboratorijske tehnike, najčešće lateks aglutinaciju, što nije omogućavalo uporabu CRP-a kao diferencijalni dijagnostički test jer bilo kakav stupanj upale daje pozitivne rezultat. (Jian-Jun Li et al. 2004)

Precizno i brzo kvantitativno mjerenje CRP-a je dobiveno imunoturbidimetrijskom metodom na česticama lateksa (uređaji Olympus AU2700 i AU400). Razvoj visoko osjetljivih metoda koje bilježe vrijednosti niže od 0.2mg/L omogućavaju diferencijaciju upalna stanja s nižim vrijednostima koja su važna u procjeni rizika koronarnih bolesti srca. (Sertić 2011)

CRP ne smije biti koristan pokazatelj u određenim ograničenim situacijama, kao što su traume ili velike operacije jer razina može biti kratkotrajno povišena 2 – 3 tjedna. (Koenig 2005)

3.3.2. CRP POKAZATELJ KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Važnost povišenih vrijednosti upalnih markera u kardiovaskularnim bolestima dobiva sve više na važnosti. Od svih plazmatskih parametara vaskularne upale, CRP je najintenzivnije istraživan u kliničkim studijama. Mjerenje vrijednosti CRP-a predviđaju budući rizik kod bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom, u kroničnoj fazi infarkta miokarda (IM) i kod bolesnika koji će biti podvrgnuti revaskularizirajućim procedurama. (Jian-Jun Li et al.2004)

Nekoliko istraživanja je dokazalo da bi CRP, mjeren bilo kod prezentacije bolesti, bilo kod otpuštanja, mogao imati prognostičku važnost kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom. Jedna od ranijih studija, iz 1982.godine je pokazala kako vršak vrijednosti CRP-a korelira sa MB izoenzimom kreatin kinaze (CK-MB) i pojedinci s kompliciranim IM su imali prolongirano povišene vrijednosti CRP-a. Sličan je zaključak i male intervencijske studije koja je potvrdila vezu između CRP-a i IM. Tijekom prvog IM, bolesnici koji su liječeni trombolitičkom terapijom imali su vrijednosti CRP-a 4 h nakon početka bolesti koje su korelirale s veličinom infarkta izmjerenom radioizotopima i mjerenjem CK-MB. (Jian-Jun Li et al.2004)

Neke su studije ispitivale procjenu rizika samo mjerenjem CRP-a ili mjerenjem i CRP-a sa srčanim troponinima. Luizzo i suradnici su pokazali da kod 31 pacijenta s ozbiljnom nestabilnom anginom, bez dokaza o nekrozi miokarda, a kod kojih se bolest manifestirala odsustvom porasta srčanog troponina T, koncentracija CRP-a veća od 3 mg/L kod primitka je povezana s povećanom učestalošću povratka angine, koronarne revaskularizacije, IM i kardiovaskularnom smrti. (Jian-Jun Li et al.2004)

Istraživanje Wintera i suradnika je pokazalo da su vrijednosti CRP-a koje su veće od 5 mg/L kod prijema u 150 bolesnika bez ST elevacije u akutnom koronarnom sindromu bile povezane s povećanom učestalošću velikih srčanih događaja unutar 6 mjeseci, neovisno o vrijednostima srčanog troponina. (Jian-Jun Li et al.2004)

Osnovne vrijednosti CRP-a su jaki neovisni pokazatelj rizika budućeg IM, moždanog udara, periferne vaskularne bolesti i vaskularne smrti kod zdrave populacije uključujući i muškarce i žene bez poznatih vaskularnih bolesti dokazano od više istražitelja. Mnogo je podataka koji podržavaju ulogu CRP-a kao pretkazatelja kardiovaskularnog rizika kod naizgled zdravih pojedinaca te su značajno konzistentni u nekoliko europskih i američkih kohortnih studija. 10 prospektivnih studija, 6 u Americi i 4 u Europi su dokazale da je CRP snažan pretkazatelj budućeg prvog koronarnog događaja u naizgled zdravih muškaraca i žena. (Jian-Jun Li et al. 2004)

Dostupne studije navode da koncentracija CRP-a mjerena zajedno s uobičajenim lipidnim profilom može značajno potvrditi predviđanje kardiovaskularnog rizika, osobito kod niskih vrijednosti LDL-a. (Jian-Jun Li et al. 2004.)

CRP može odražavati upalu stijenki arterija patogenima kao što su citomegalovirus (CMV) Chlamydia pneumoniae ili infekciju Helicobacter pylori što je dokazano izmjerenim protutijelima u serumu i dokazani su patogeni u aterosklerotskim promjenama. Iako je bilo kontroverzno da je povišenje CRP-a povezano sa stenozom koronarnih arterija, koje je dokazano angiografijom, CRP može odražavati upalu povezanu s produljenom i ozbiljnom aterosklerozom povezano s oštećenjem miokarda, CRP može odražavati upalu povezanu s produljenom ishemijom miokarda ili s produljenom nekrozom miokarda, u konačnici CRP može odražavati vrijednost i aktivnost cirkulirajućih proupalnih citokina.(Jian-Jun Li et al.2004)

3.3.3. CRP UZROK KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

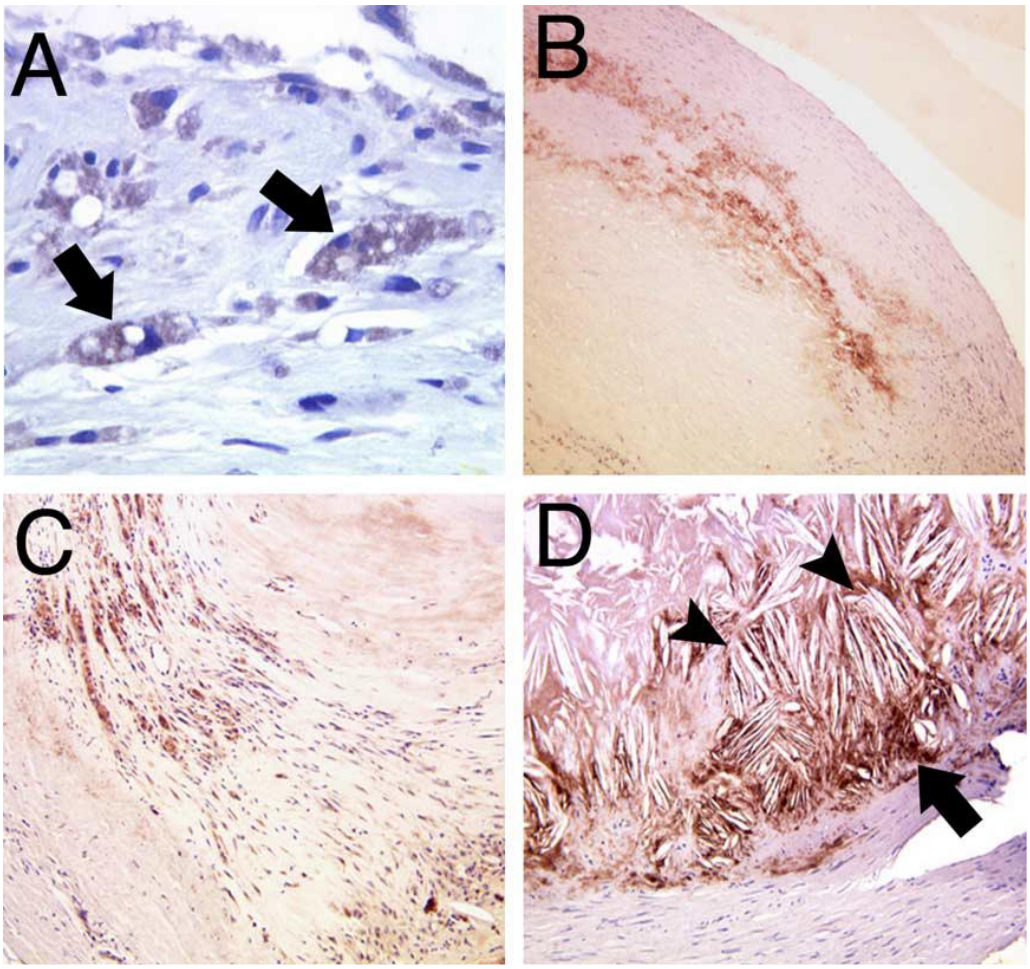
Do 1985. godine CRP je bio ekstrahiran i kvantificiran iz ljudske aterosklerotične intime aorte pružajući tako prve dokaze o postojanju CRP-a u aterosklerotskim promjenama. Rowe i suradnici su lokalizirati CRP u aterosklerotskim promjenama, ali CRP nisu mogli dokazati.

Nasuprot tome, Reynold i Vance te Hatanaka i suradnici su dokazali CRP u aterosklerotskim lezijama ljudskih aorti pa su oba istraživanja izvijestila kako je CRP lokaliziran oko pjenušavih stanica, u dubokom fibroelastičnom i dubokom fibromuskularnom sloju koji se nalazi uz mediju krvne žile. (Jian-Jun Li et al.2004)

Posljednjih nekoliko godina, porast je dokaza koji upućuju o mogućnosti kako CRP izravno sudjeluje u proupalnom stanju, implicirajući da CRP izravno sudjeluje u procesu vaskularne ozljede. Nekoliko istraživanja je dokazalo lokalizaciju CRP-a unutar ateromatoznog plaka te da na takav način posreduje u nakupljanju monocita. CRP je aktivator komplementa te se spaja s kompleksom koji razara membranu u ranu aterosklerotičnu leziju. (Jian-Jun Li et al.2004)

CRP je pronađen u ljudskom aterosklerotičnom plaku i pokazano je da CRP uzrokuje disfunkciju endotelnih stanica, oksidativni stres i hipertrofiju intime u eksperimentalnim modelima. (Wilson et al.2006)

U nedavnoj studiji, lokalizacija CRP-a i terminalnog kompleksa koji razara membranu (C5b-9) je ispitivana imunohistokemijskom metodom u 15 uzoraka rane aterosklerotične lezije ljudskih koronarnih krvnih žila dobivenih nakon obdukcije . U toj studiji, CRP je široko rasprostranjen u ranim aterosklerotičnim lezijama s predominantno dva učinka. Kao prvo, većina pjenušavih stanica ispod endotela su pozitivne na bojanje za CRP. Ovo bojenje je jasno stanično povezano, primarno na površini stanice. Kao drugo, CRP se odlaže difuzno umjesto fokalno u dubokom fibroelastičnom i fibromuskularnom sloju intime do medije. Nije uočeno odlaganje C5b-9 u blizini pjenušavih stanica. Kontrastno, nekoliko sekcija i dupla imunohistokemija protutijelima na CRP i C5b-9, na mjestima rane aterosklerotične lezije, pokazali su učestalo nakupljanje oba antigena u fibromuskularnom sloju intime koji predominantno sadržava stanice glatkog mišića. Tako se CRP, C5b-9 i stanice glatkog mišića mogu pronaći jedni uz druge u dubokom sloju intime ranih koronarnih lezija.
(Jian-Jun Li et al.2004)



Slika1. Karakterističan uzorak imunohistokemijskog bojenja CRP *(CRP se boji smeđe) u uznapredovalom aterosklerotičnom plaku iz karotidne arterije. (A) Prikaz velikog povećanja (x1000) citoplazmatski CRP u pjenastim stanicama (strelica). (B) Difuzno (smeđe) bojenje CRP duboko u fibroelastičnoj i fibromuskularnoj intimi. (C) stanični CRP obojen u lozi makrofagnih stanica plaka iz ramenog područja. (D) Izvanstanični CRP obojen (strelica) povezan s kolesterolskim pukotinama u jezgri lipida (vrh strelice).* (Wilson et al. 2004)

CRP pri agregaciji stimulira proizvodnju tkivnog faktora i aktivira komplement. (Jian-Jun Li et al. 2004)

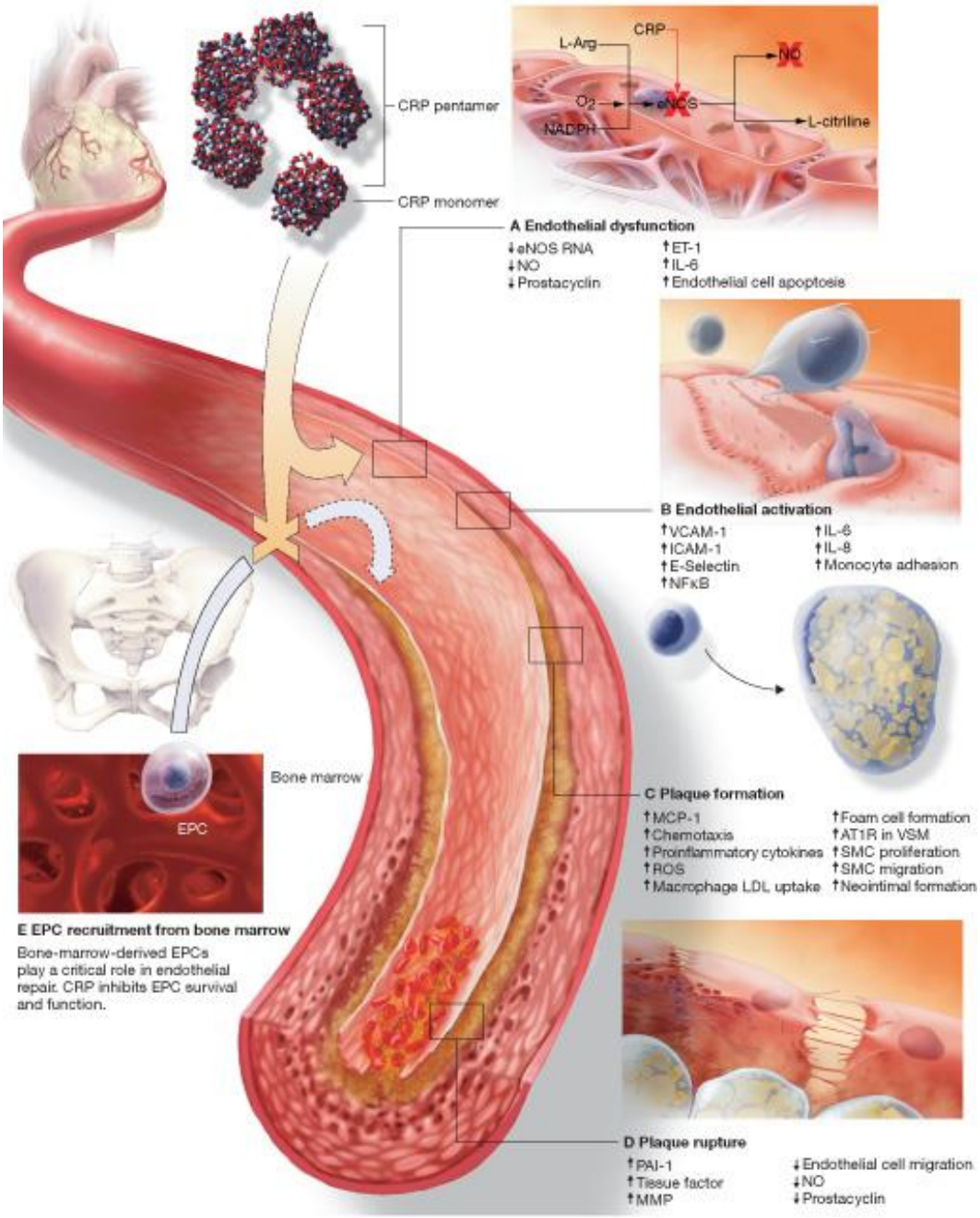
Slični su zaključci da CRP potiče otpuštanje upalnih citokina (Il-1, Il-6 i TNF-α) iz monocita te da bi mogao djelovati kao izravni proinflamatorni stimulus na fagocite da se vežu na receptor FcyRII . (Jian – Jun Li et al. 2004)

In vitro istraživanja su dokazala vezivanje agregiranog CRP-a na lipoprotein male gustoće (LDL) i lipoprotein velike gustoće (HDL) što opet aktivira komplement, stimulira makrofage na proizvodnju tkivnog faktora i tako započinje proces koagulacije. (Jian-Jun Li et al.2004)

Nedavno je dokazana prisutnost CRP-a u serumu koja posreduje ulasku LDL u makrofage koji se onda nazivaju pjenastim stanicama. CRP opsonizira LDL posredujući ulazak LDL-a u makrofage. (Jian-Jun Li et al.2004)

CRP je važan pokazatelj rizika od kardiovaskularnih bolesti i odlaže se na stijenkama arterija tijekom aterogeneze zajedno s krajnjim kompleksom komplementa i pjenušavim stanicama. (Jian-Jun Li et al.2004)

Ishemija miokarda osigurava snažan poticaj angiogeneze, mobilizaciju i diferencijaciju endotelnih prekuzorskih stanica (EPC). CRP inhibira preživljavanje, diferencijaciju i funkciju EPC-a, čime inhibira važan mehanizam angiogeneze i kompenzacijski odgovor u kroničnoj ishemiji.



Slika 2: Uloga C – reaktivnog proteina kod aterogeneze *: A) disfunkcija endotela. (B) aktivacija endotelnih stanica. (C) formiranje plaka (D) rupture plaka. (E) CRP inhibira preživljavanje i funkciju EPC* (Subodh, Szmitko et al. 2005)

3.3.4. C-REAKTIVNI PROTEIN VISOKO OSJETLJIVI (hsCRP)

HsCRP je termin koji se odnosi na test koji detektira serumsku koncentraciju CRP-a nižih vrijednosti nego što je to određivala prethodna generacija laboratorijskih testova. HsCRP detektira istu molekulu CRP-a kao i stariji testovi za određivanje CRP-a, ali je njegov najniži limit detekcije CRP-a značajno niži i stoga može zabilježiti niže vrijednosti upale.

Mjerenje serumskih vrijednosti CRP-a koristeći test visoke osjetljivosti (*high sensitivity assay* - hsCRP) može dokazati subkliničke stadije upale koji odražavaju vaskularnu upalu. Kliničke studije su pokazale da povišene vrijednosti hsCRP u zdravoj populaciji ukazuju na vaskularne događaje kao što su infarkt miokarda (IM) i moždani udar kao i na razvoj dijabetesa. U pacijenata s akutnim koronarnim sindromom, više vrijednosti hsCRP su povezane s lošijim ishodom i narednim vaskularnim događajima. (Wilson et al.2006)

Povišena serumska vrijednost CRP-a, izmjerena hsCRP testom, je snažniji prediktor slučajnog kardiovaskularnog događaja u zdravih muškaraca nego povišene vrijednosti LDL kolesterola. (Wilson et al.2006)

U meta analizi sedam prospektivnih studija, pokazalo se da su povišene vrijednosti hsCRP-a prediktor ishemijskog moždanog udara, periferne arterijske bolesti i koronarne bolesti srca. (Wilson et al.2006)

Infarkt miokarda rezultira nekrozom srčanog mišića što je stimulus za produkciju CRP-a. Vrijednost HsCRP-a raste paralelno s količinom nekrotiziranog mišića, najveće vrijednosti (peak) se bilježe oko dva dana nakon IM nakon čega vrijednosti padaju. Perzistentna povišena vrijednost hsCRP-a 14 dana nakon IM ukazuje na neprekidnu upalu što je pokazatelj ponovnog (rekurentnog) događaja. (Wilson et al. 2006)

Kod nestabilne angine vrijednosti hsCRP-a mogu poslužiti u vođenju liječenja tako što pacijente svrstava u skupine višeg ili nižeg rizika. Povišene vrijednosti hsCRP-a pri prezentaciji akutnog koronarnog sindroma (AKS) svrstavaju pacijente u viši rizik za povrat bolesti. Troponin T i I su se koristili godinama u procjeni rizika kod ACS, vrijednosti hsCRP-a dodaju se prognostičkim informacijama neovisno o vrijednostima troponina i dva mjerenja zajedno mogu dati veći uvid u bolesnikov općeniti kardiovaskularni rizik i tako voditi način liječenja. (Wilson et al.2006)

3.3.4.1. HsCRP U PERKUTANOJ KORONARNOJ INTERVENCIJI (PCI)

Trenutno ne postoje podatci koji podržavaju mjerenje vrijednosti hsCRP kao prediktora restenoze nakon perkutane koronarne intervencije (PCI). Nekoliko studija pokazuje kako je hsCRP zapravo prediktor pojavljivanja restenoze nakon stentiranja koronarnih arterija, dok druge studije pokazuju suprotno. Čini se da bilo kakav stimulus koronarnih arterija (angiografija, angioplastika ili stentiranje) dovodi do porasta vrijednosti hsCRP kod onih pojedinaca s povišenim osnovnim vrijednostima. Suprotno, čini se kako oni pojedinci s normalnim početnim (baseline) vrijednostima nemaju takav porast što ukazuje da postoji upalno stanje koje može biti pojačano intervencijom na koronarnim krvnim žilama. (Wilson et al.2006)

3.3.4.2. MJERENJE hsCRP

Za mjerenje hsCRP koristi se imunoturbidimetrijska metoda na česticama lateksa. Uzorak je serum, etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA) i Li – heparinizirana plazma.

Referentni interval: <1mg/L mali rizik
1-3 mg/L srednji rizik
>3 mg/L veliki rizik

Stabilnost u uzorku: 20 – 25 °C (15 dana) , +4°C (2 mjeseca), -20°C (3 godine).
(Sertić 2011)

Uzorci su neovisni o jelu i stabilni su na sobnoj temperaturi kroz relativno duže vrijeme i ne postoji jasna varijacija ovisno o dobu dana.

Centar za kontrolu bolesti i Američko udruženje za srce (CDC/AHA) preporučuju da se pojedincima s povišenim vrijednostima >10mg/L mjerenje treba ponoviti kako bi se isključilo akutno upalno stanje i ako je hsCRP konstantno povišenih vrijednosti da bi se istražila ne kardiovaskularna etiologija. (Wilson et al. 2006)

3.3.5. POLIMORFIZAM GENA CRP-A

Polimorfizam gena je pojava više od jednog alela na genskom lokusu.
(http://www.genetika.biol.pmf.unizg.hr/pogl19.html)

C-reaktivni protein je dio filogenetski drevne i očuvane pentraksinske obitelji proteina. Ljudski CRP sadržava 5 nekovalentno vezanih podjedinica 206 aminokiselina, svaka simetrično posložena oko centralne pore. Molekula ima ligand prepoznavajuće lice koje sadrži Ca^{2+} ovisno mjesto vezanja.

Spoznaja da postoji genski polimorfizam CRP-a i da izravan i predvidivi utjecaj na uobičajene vrijednosti CRP-a mogu biti od kliničke važnosti zato što genetska predispozicija višim osnovnim vrijednostima CRP-a mogu biti značajan razmjer za one s višim rizikom od srčanih oboljenja . Postoje dovoljno izravni dokazi da neki polimorfizmi CRP gena djeluju na količinu proizvedenog CRP-a te neizravni dokazi da bi ovo moglo imati utjecaja na vaskularna oboljenja.(Fadi et al. 2007)

4. HIPOTEZA

Povišene vrijednosti C – reaktivnog proteina bit će učestalije kod bolesnika kojima je dokazana koronarna bolest.

5. CILJ

Pratiti vrijednosti C – reaktivnog proteina kod bolesnika koji nemaju koronarnu bolest te bolesnika kojima je koronarna bolest dokazana.

6. ISPITANICI I METODE

Za ovaj diplomski rad korišteni su podatci iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb.
U istraživanju je sudjelovalo 292 ispitanika.

6.1. STATISTIČKA OBRADA

Kolmogorov-Smirnovljevim testom nije dokazana normalna raspodjela varijabli u uspoređivanim podskupinama bolesnika. Stoga su za statističku analizu odabrane neparametrijske metode. Kontinuirane varijable prikazane su pomoću medijana i interkvartilnog raspona. Za usporedbu raspodjela kontinuiranih varijabli korišten je Mann-Whitney U-test. Statistička značajnost postavljena je na $\alpha=0.05$.

7. REZULTATI

7.1. Deskriptivna statistika prema dobi

Tablica 2. Usporedba skupina prema dobi ispitanika

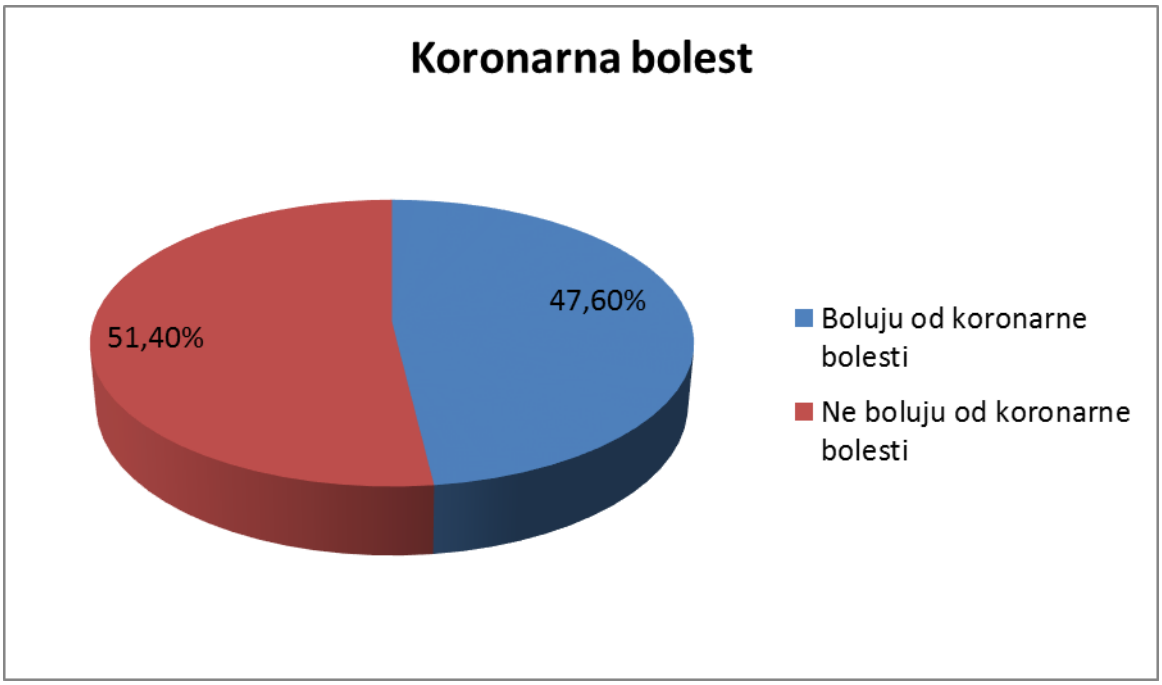
Koronrna bolest	N	Min	Max	Median	P
DA	139	40	85	62,00	0.813
NE	153	19	87	62,00	

Podaci u tablici 2 pokazuju kako najmlađi ispitanik koji boluje od koronarne bolesti ima 40 godina, a najstariji 85 godina. S druge strane, najmlađi ispitanik koji ne boluje od koronarne bolesti ima 19 godina, a najstariji 87 godina.

Ne postoji statistički značajna razlika u dobi ispitanika s i bez koronarne bolesti.

7.2. Deskriptivna statistika prema CAD

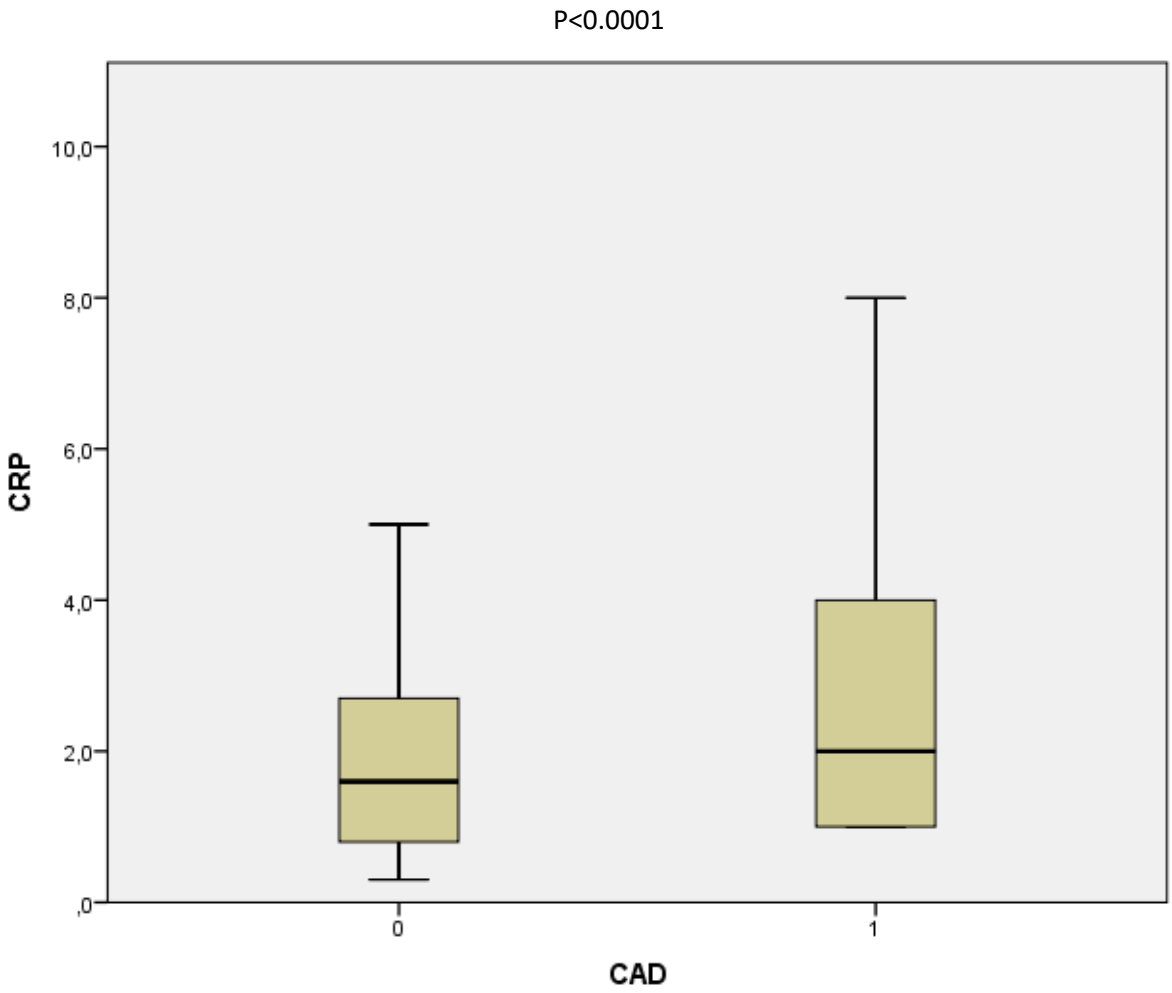
U istraživanju je sudjelovalo 292 ispitanika, od čega ih 139 (47.6%) boluje od koronarne bolesti, dok 153 (52.4%) ispitanika ne boluju od koronarne bolesti.



Slika 3. Grafički prikaz udjela ispitanika koji boluju i ne boluju od koronarne bolesti.

7.3. Deskriptivna statistika rezultata CRP-a prema CAD

Medijan serumske koncentracije CRP-a kod ispitanika koji boluju od koronarne bolesti iznosi 2.00, a kod ispitanika koji ne boluju od koronarne bolesti iznosi 1.60. Statističkom obradom utvrđeno je da je ova razlika statistički značajna ($p<0.0001$), što znači da ispitanici koji boluju od koronarne bolesti imaju više vrijednosti CRP-a od onih koji ne boluju od koronarne bolesti srca. (slika 4)



Slika 4. *Usporedba serumske koncentracije CRP-a između skupine bolesnika bez koronarne bolesti (0) i skupine bolesnika s dokazanom koronarnom bolesti (1). Središnja vodoravna crta označava medijan, gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu.*

8. RASPRAVA

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzrok smrti u razvijenom svijetu. Koronarna bolest srca je jedna od najčešćih bolesti srca, to je zbog koronarne stenoze arterije, nedovoljne opskrbe krvlju, disfunkcije miokarda i (ili) uzrokovana organskom bolesti.
(Miansheng et al. 2015)

Ateroskleroza, ishodišni uzrok većine KVB, je upalni proces koji započinje rano u životu, a napreduje sporo i potiho dekadama. Upalni procesi su od glavnog značaja u patogenezi ateroskleroze i posrednici u mnogim razvojnim stadijima ateroma, od početnog nakupljanja leukocita do moguće rupture nestabilnog aterosklerotičnog plaka.

Najozbiljniju i potencijalno životno ugrožavajuću manifestaciju ateroskleroze predstavljaju akutni koronarni sindromi koji nastaju kao posljedica rupture ili erozije aterosklerotskog plaka, sa superponirajućom akutnom trombozom. (Vrsalović 2009)

CRP, jetreni reaktant akutne faze stvara se u odgovoru na IL-6, čini se najsnažnijim prediktorom budućeg kardiovaskularnog rizika. Sam za sebe može direktno pridonositi aterosklerotičnom procesu i dokazan je u arterijskom plaku, uzrokuje štetne promjene u kultiviranim endotelnim stanicama.

U humanom aterosklerotskom plaku CRP je prisutan zajedno s terminalnim kompleksom komplementa u blizini izvanstaničnih lipidnih depozita. In vitro studije pokazale su da se CRP veže za promijenjeni LDL , poglavito za neesterificirani kolesterol u LDL –u. Tako bi se mogao odlagati i intimi ranih aterosklerotskih lezija , a kako je kemotaktičan za monocite , koji izražavaju receptor za CRP , mogao bi imati ulogu u ranim fazama aterogeneze . (Vrsalović 2009)

Akumulacijom istraživanja, dokazano je da bi CRP mogao biti izravan uzrok KVB. (Jian – Jun Li et at. 2004), a dvije studije objavljene 06. siječnja 2005. godine u New England Journal of Medicine pružaju najbolji dokaz do sada da je razina C-reaktivnog proteina u krvi neke osobe važan i vrlo precizan pokazatelj budućih bolesti srca. (Gale Encyclopedia of Medicine)

Od svih plazmatskih parametara vaskularne upale, CRP je najintenzivnije istraživan u kliničkim studijama.

Nekoliko istraživanja je dokazalo da bi CRP, mjeren bilo kod prezentacije bolesti bilo kod otpuštanja, mogao imati prognostičku važnost kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom. Nedavno istraživanje Wintera i suradnika je pokazalo da su vrijednosti CRP-a

koje su veće od 5 mg/L kod prijema u 150 bolesnika bez ST elevacije u akutnim koronarnim sindromima bile povezane s povećanom učestalošću velikih srčanih događaja unutar 6 mjeseci, neovisno o vrijednostima srčanog troponina I. (Jian-Jun Li et al. 2004)

Noviji dokazi ukazuju na dodatnu i bitnu genetsku ulogu. Spoznaja da postoji genski polimorfizam CRP-a i da izravan i predvidivi utjecaj na uobičajene vrijednosti CRP-a mogu biti od kliničke važnosti zato što genetička predispozicija višim osnovnim vrijednostima CRP-a mogu biti značajan razmjer za one s višim rizikom od srčanih oboljenja. (Fadi et al.2007)

CRP je visokostabilan, što omogućuje mjerenje i u svježoj i u smrznuto plazmi bez procedure specijalnog sakupljanja. To je omogućeno zbog stabilne pentraksinske strukture i dugog poluživota u plazmi. CRP je stabilan tijekom dugog vremenskog perioda , a na njega ne utječe ishrana i ne pokazuje dnevne varijacije, tako da ne postoji potreba za uzimanjem krvi za određivanje CRP -a nakon gladovanja. U većini kliničkih studija , praćenje CRP-a je adekvatno sve dok je nivo manji od 10mg/L jer većina infekcija, trauma i akutna hospitalizacija može dovesti do povećanja razine CRP-a (100 puta i više), tako da nivoi viši od 10mg/L trebaju biti ignorirani, a testiranje ponovljeno kada je bolesnik stabilan. Preporučuju se dva mjerenja CRP-a, s nižom vrijednošću ili prosjekom koji određuje kardiovaskularni rizik. U rijetkim slučajevima kada je nivo CRP-a značajno povišen moraju biti razmotreni alternativni izvori upale (endokarditis, lupus…)

U kliničkoj primjeni CRP se čini jačim faktorom predviđanja kardiovaskularnih bolesti nego LDL kolesterol. (Mirjanić – Azarić et al. 2006)

Nedavno uvođenje testova visoke osjetljivosti CRP-a (hsCRP), tehnologije koja omogućava kliničarima da detektiraju niske vrijednosti CRP-a u prividno zdravih ljudi, rezultiralo je nakupljanjem goleme količine podataka koji povezuju CRP u krvi s različitim oblicima kardiovaskularne bolesti. (Fadi et al. 2007)

HsCRP je poznat kao sustavni upalni marker ateroskleroze i smatra se kao jedan od prediktora budućih srčanih događaja. Neki izvještaji prezentiraju povezanost razine hsCRP –a s vulnerabilnosti plaka. (Se-Jun P et al. 2013)

U meta analizi sedam prospektivnih studija, pokazalo se da su povišene vrijednosti hsCRP-a prediktor ishemijskog moždanog udara, periferne arterijske bolesti i koronarne bolesti srca. (Wilson et al.2006)

Vrijednosti hs-CRP-a iznad 3 mg/L upućuju na povećan rizik od pojave kardiovaskularnih događaja u zdravih osoba, a također na povećan rizik od nepovoljnih događaja u bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom, akutnim infarktom miokarda te u bolesnika koji se podvrgavaju zahvatima revaskularizacije koronarnih arterija. (Fabijanić et al. 2006)

Infarkt miokarda ima za posljedicu nekrozu srčanog mišića, što je poticaj za stvaranje CRP-a. Vrijednosti hsCRP-a rastu proporcionalno količini miokardne nekroze, s vršnim vrijednostima oko drugog dana po infarktu , te potom padaju. Povišene vrijednosti hsCRP-a 14 dana nakon infarkta upućuju na trajno upalno zbivanje i pretkazatelj su ponovnog događaja.
U slučaju nestabilne angine, odnosno bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST – elevacije, vrijednosti hsCRP-a mogu odrediti terapijske postupke stratificirajući bolesnike u skupinu s visokim i niskim rizikom. Povišene vrijednosti hsCRP-a pri dolasku bolesnika a akutnim koronarnim sindromom (ACS) upućuju na povišeni rizik glede budućih kardiovaskularnih događanja. Troponini T i I koriste se već nekoliko godina u stratifikaciji rizika bolesnika s ACS . HsCRP ima aditivnu prognostičku vrijednost neovisno o vrijednostima troponina . U studiji FRISC II najveću korist od ranog invazivnog pristupa imali su bolesnici s ACS s povišenim upalnim biljezima. U bolesnika s ACS u kojih je primijenjena rana invazivna strategija, povišene vrijednosti hsCRP-a pri dolasku bile se povezane s većim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom. (Vrsalović 2009)

U istraživanju koje smo proveli sudjelovalo je 292 ispitanika, prosječna dob svih uključenih u istraživanje iznosi 61 godine i 5 mjeseci, najmlađi ispitanik ima 19 godina, a najstariji 87 godina. Od ukupno 292 ispitanika njih 139 boluje od koronarne bolesti dok preostalih 153 nema koronarnu bolest. Najmlađi ispitanik koji boluje od koronarne bolesti ima 40 godina, a najstariji 85 godina, najmlađi ispitanik koji ne boluje od koronarne bolesti ima 19 godina, a najstariji 87 godina. Ne postoji statistički značajna razlika u dobi ispitanika s i bez koronarne bolesti.
Medijan serumske koncentracije CRP-a kod ispitanika koji boluju od koronarne bolesti iznosi 2.00, a kod ispitanika koji ne boluju od koronarne bolesti iznosi 1.60. Statističkom obradom utvrđeno je da je ova razlika statistički značajna ($p<0.0001$), što znači da ispitanici koji boluju od koronarne bolesti imaju više vrijednosti CRP-a od onih koji ne boluju od koronarne bolesti srca.

9. ZAKLJUČAK

Postoje jasni dokazi da upala ima ulogu u kaskadi ateroskleroze, od samog početka do razvoja nestabilnog plaka i rupture plaka. Povišene vrijednosti upalnih medijatora, osobito CRP-a je pokazatelj kardiovaskularnog događaja. HsCRP je snažan pokazatelj vaskularnog rizika u širokom krugu populacije i kao takav je snažan istraživački alat u rizičnoj populaciji.

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze koji odražava različite stupnjeve upale, neovisni je pokazatelj faktora rizika u mnogim kardiovaskularnim bolestima , posebno u nestabilnom koronarnom sindromu.

10 prospektivnih studija, 6 u Americi i 4 u Europi su dokazale da je CRP snažan pretkazatelj budućeg prvog koronarnog događaja u naizgled zdravih muškaraca i žena.

Ovim istraživanjem utvrdili smo kako razlika vrijednosti CRP-a između onih koji boluju od koronarne bolesti i onih koji ne boluju je statistički značajna ($p<0.0001$), što znači da ispitanici koji boluju od koronarne bolesti imaju više vrijednosti CRP-a od onih koji ne boluju od koronarne bolesti srca.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Eduardu Margetiću što je prihvatio biti moj mentor te na svoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada. Ujedno se zahvaljujem svim suradnicima koji su me iskreno podupirali u školovanju na diplomskom studiju sestrinstva osobito, osobito djelatnicima Kliničke jedinice za ehokardiografiju i srčanu hemodinamiku.

11.LITERATURA

Circulation, Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. Pristupljeno : 17. 08. 2016. http://circ.ahajournals.org/content/131/4/e29

Čustović F, Goldner V, Čikeš I i suradnici (1995), Klinička kardiologija, Medicinska naklada, Zagreb

Edward T.H. Yeh; A New Perspective on the Biology of C-Reactive Protein. Cirkulation Research. 2005;97:609-611

Eurostat statistics, Cardiovascular diseases statistics (2015) Pristupljeno : 18.08.2016. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics

Fadi G. Hage, MD, Alexander J. Szalai, PHD (2007) C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive ,Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. Journal of the American College of Cardiology 2007:1115.22

Fabijanić, Damir; Banić, Marko; Kardum, Duško (2006) C-reaktivni protein u procjeni kardiovaskularnog rizika. Liječnički vjesnik 128: 167-174

Gale Encyclopedia of Medicine, 3rd ed, Pristupljeno : 27.11.2016. http://www.encyclopedia.com/medicine/anatomy-and-physiology/anatomy-and-physiology/c-reactive-protein

http://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=323467 Pristupljeno: 12.03. 2016.

http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/d/d0/Standardised_death_rates_%E2%80%94_diseases_of_the_circulatory_system%2C_residents%2C_2012_%28per_100_000_male_female_inhabitants%29_Health2015B.png Pristupljeno; 14.04.2016

http://www.genetika.biol.pmf.unizg.hr/pogl19.html, Pristupljeno: 12.02.2016.

Hrvatsko udruženje za Chronovu bolest i Ulcerozni kolitis, C reaktivni protein, Pristupljeno: 15.03. 2016. http://hucuk.hr/c-reaktivni-protein-crp/

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan srca – 29. rujna 2015. Pristupljeno : 27.04.2016. http://www.hzjz.hr/novosti/svjetski-dan-srca-29-rujna-2015/

Jian – Jun Lia, Chun – Hong Fanga (2004) C – reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. Medical Hypotheses 62; 499 – 506

Koenig W, (2005), Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C – reactive protein, International Journal of Cardiology 98 : 199 – 206

Kalenić S. i suradnici (2013), Medicinska mikrobiologija. Medicinska naklada Zagreb

Margetić E, Baričević Ž (2016), Koronarna bolest u Hrvatskoj – trenutačna situacija i budući izazovi. Cardiol Croat ;11(5-6):186.

Miansheng Y, Huifang L, Dubo C (2015) GW26-e2337 Clinical significance of serum C-reactive protein and blood homocysteine detection in patients with coronary heart disease. 66 : 16 http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2462841&_ga=1.178926180.1117926343.1466959149

Mirjanić – Azarić B, Đerić M, Vrhovac M, Maleš – Bilić LJ (2006) Povezanost nivoa C – reaktivnog proteina sa vodećim faktorima rizika kardiovaskularnih bolesti kod muškaraca. Med.pregl 164 – 168

Miletić M (2014) Alkohol i koronarna bolest srca, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, str. 1

Paffen E, deMaat Moniek P.M. (2006) C – reactive protein in atherosclerosis: A casual factor?, Cardiovascular Research 71 : 30 – 39

Reiner Ž (2012) Ateroskleroza – bolest od koje umire svaki drugi Hrvat, Radovi Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Požegi, 1 str. 169-174

Shavell M D (2016), Almanah: Koronarna bolest srca, Cardiol Croat 11(5-6):188–200.

Sertić J (2011) Katalog dijagnostičkih laboratorijskih pretraga s primjerima iz kliničke prakse. Medicinska naklada. Zagreb

Se-Jun P, So-Yeon C, You-Hong L, Yong-Woo C, Jeoung-sook S, Kyoung-Woo S, Jin-Sun P, Hyoung-Mo Y, Hong-Seok L, Byoung-Joo C, Gyo-Seung H, Seung-Jea T (2013) TCT-650 The high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) level represents the disease burden and the age but not vulnerability of coronary atherosclerosis: a study of volumetric plaque composition by 3-vessel virtual histology-intravascular ultrasound. J Am Cardiol 62:197 -198

Subodh V, Kuliszewski M A, Shu-Hong Li et al.; C-Reactive Protein Attenuates Endothelial Progenitor Cell Survival, Differentiation, and Function. Circulation. 2004; 109:2058 – 2067

Subodh V, Szmitko P E, Ridker P M ; C- reactive protein comes of age. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2005; 2, 29-36

Vrsalović M, (2009) Sezonske promjene pojedinih upalnih i hemostatskih pokazatelja i njihova povezanost s klimatskim faktorima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Wilson M Andrew, Ryan C Marno, Boyle J Andrew (2006) The novel role of C –reactive protein in cardiovascular disease:Risk marker or pathogen. International Journal of Cardiology 106 : 291 - 297

12. ŽIVOTOPIS

Dorotea Kosovec, rođena 03.09.1987. godine u Varaždinu.

Pohađala sam Medicinsku školu u Varaždinu. Studij sestrinstva upisala sam 2006. godine na Medicinskom fakultetu u Rijeci kojeg završavam 2009. godine. Akademske godine 2014./2015. upisujem sveučilišni diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu kojeg završavam akademske godine 2016./2017. Od 2010. – 2014. godine zaposlenik sam Zavoda za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava. Od 2014. – 2015. godine radim na Klinici za bolesti srca i krvnih žila na Zavodu za opću kliničku kardiologiju. Od 2015. godine radim u Kliničkoj jedinici za ehokardiografiju i srčanu hemodinamiku.