



Viti i XIV-të i Botimit, Nr. 2,  
Dhjetor 2022

## VLERESIMI I PROTEINES C REAKTIVE ME SENSIBILITET TE LARTE NE SEMUNDJEN KORONARE DHE LIDHJA E SAJ FAKTORET E TJERE TE RISKUT ATROSKLEROTIK

Nevila Heta (Alliu)<sup>1</sup>; Anyla Bulo<sup>1</sup>; Etleva Refatllari<sup>1</sup>; Irena Korita<sup>1</sup>; Artan Godo<sup>2</sup> ; Albana Doko<sup>2</sup> ; Leonard Simoni<sup>2</sup>; Indrit Temali<sup>2</sup>

\*Departamenti i Laboratoreve, Qendra Spitalore Universitare "Nënë Tereza"

\*Departamenti i Kardiologjise, Qendra Spitalore Universitare "Nënë Tereza"

### Përmbledhje

**Qëllimi:** Proteina C-reaktive me sensibilitet të lartë është një proteinë e fazës akute e cila në ditët tona konsiderohet si një markues i rëndësishëm i inflamacionit ateroklerotik. Qëllimi ynë është vlerësimi i Hs-CRP si një markues i inflamacionit sistemik në procesin ateroklerotik dhe relacioni i Hs-CRP me ashpërsinë e lezioneve ateroklerotike të dedektuara me anë të angiografisë.

**Materiali dhe metoda:** Ne investiguam 381 pacientë të cilët iu nënshtuan ekzaminimeve kardiale komplete përfshirë angiografinë koronare dhe analizat biologjike ( Kolesterol, HDL-c, LDL-c, HCY, hs-CRP). Pacientët që paraqiten një stenoze signifikante të arterieve koronare (>50% e lumenit vaskular) u konsideruan si raste (301). Ata pa stenoze ose stenoze insignifikante u konsideruan si kontrolle (80). Pacientet u ndanë në 4 grupe në varësi të numrit të vazave të prekura (G0, G1, G2, G3)

**Rezultatet:** Nivelet e Hs-CRP rezultuan më të larta në grupin e rasteve krahasuar me kontrollet ( $0.6682 \pm 0.475$  vs  $0.4987 \pm 0.436$  mg/L),  $p=0.005$ ). Ekziston një diferencë signifikante ndërmjet niveleve të hs-CRP në grupin G0 krahasuar me grupet e tjera. Nuk u vu re ndonjë diferencë e rëndësishme statistikore ndërmjet grupeve të tjera. G0-G1  $p=0.223$ ; G0-G2  $p=0.008$ ; G0-G3  $p=0.001$ ; G1-G2  $p=0.091$ ; G2-G3  $p=0.387$ ; G1-G3  $p=0.011$ . Një korrelacion i dobët u vu re ndërmjet hs-CRP dhe numrit të vazave të prekura ( $r=0.218$ ), u vu re një risk më i lartë në pacientet në nivele të rritura si të hs-CRP dhe të LDL-C, ODDS RATIO 3.9 (CI 1.68- 11.76).

**Konkluzion:** Nivelet e larta të hs-CRP janë të lidhura me praninë e procesit ateroklerotik por nuk janë të lidhura qartësisht me ashpërsinë e sëmundjes koronare. Midis niveleve të larta hs-CRP dhe të lipideve ekziston një bashkëveprim i cili rrit riskun ateroklerotik.

**Fjalë çelës:** *Proteine C reaktive me sensibilitet të lartë, aterokleroze, angiografi koronare, risk*

**EVALUATION OF HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN IN CORONARY DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH OTHER ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS****Abstract**

**Purpose:** High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a circulating acute-phase protein that nowadays is considered as a marker of atherosclerotic inflammation. The aim of the study is the evaluation of hs-CRP as a marker of systemic inflammation in atherosclerotic process and investigation of the relationship between hs-CRP and the severity of angiographically detectable coronary atherosclerotic lesions.

**Materials and Methods:** We investigated 381 patients who underwent complete cardiac examination, comprising coronary angiography and biological analysis (Cholesterol, HDL-c, LDL-c, HCY, hs-CRP). Patients presenting a significant stenosis of the coronary artery (>50% of the vascular lumen) were considered as cases (301). Those without stenosis or with insignificant stenosis (<50% of the vascular lumen) are considered as controls (80). The patients were divided into 4 groups according to the number of affected vessels (G0, G1, G2, G3).

**Results:** Hs-CRP level results higher in the cases group compared with the control group ( $0.6682 \pm 0.475$  vs  $0.4987 \pm 0.436$  mg/L,  $p=0.005$ ). There was a significant difference between hs-CRP levels in the G0 group compared with other groups. We did not observe any statistically significant difference between other groups. G0-G1  $p=0.223$ ; G0-G2  $p=0.008$ ; G0-G3  $p=0.001$ ; G1-G2  $p=0.091$ ; G2-G3  $p=0.387$ ; G1-G3  $p=0.011$ . A weak correlation between hs-CRP and the number of vessel stenoses was observed ( $r=0.218$ ). We observed a high risk in patients with both elevated hs-CRP and LDL-C, ODDS RATIO 3.9 (CI 1.68- 11.76).

**Conclusion:** Elevated levels of hs-CRP are related with the presence of coronary arteriosclerosis but are not clearly associated with the angiographic severity of coronary artery disease. Between elevated levels of hs-CRP and elevated lipid levels, there exists an interaction that increases atherosclerotic risk.

**Key words:** *High-sensitivity C-reactive protein, arteriosclerosis, coronary angiography, risk*

**Hyrje**

Megjithëse, nga ana formale, ateroskleroza është konsideruar si një grumbullim thjesht i lipideve, të dhëna të rëndësishme dhe të konsiderueshme eksperimentale-shkencore kanë treguar se, proceset inflamatorë ndërmjetësojnë fillimin, zhvillimin e lezioneve aterosklerotike dhe gjithashtu kontribuojnë në mënyrë decisive, në zhvillimin dhe prognozën e sëmundjeve kardiovaskulare. Duke u bazuar në këto të dhëna studiuesit kanë kërkuar të zbulojnë nëse, nivelet plazmatike të markuesve të inflamacionit kanë implikime klinike dhe a mundet ato të parashikojnë riskun kardiovaskular.<sup>1</sup> Markuesit e inflamacionit janë proteina të fazës akute, të cilat prodhohen në melçi, në përgjigje të prodhimit të citokinave gjatë demtimeve indore, inflamacionit apo infeksionit. Proteinat kryesore të fazës akute janë : serum amiloid A, proteina C-reaktive, fibrinogjeni, citokinat si IL-6 dhe molekulat adezive. Një nga markuesit më të rëndësishëm të inflamacionit aterosklerotik sot konsiderohet *Proteina C-reaktive (CRP)*.<sup>2</sup>

*Proteina C-reaktive (CRP)* i perket familjes së proteinave pentamerike të njohura si “pentraxins” me një masë molekulare 118000 kDa. Geni i cili kodon për CRP është i lokalizuar në krahun e gjatë proksimal të kromozomit 1, ashtu si edhe gene të tjera të lidhura me inflamacionin.<sup>3</sup> Në përgjigje të demtimeve indore apo të infeksionit, nxitet aktivizimi i faktorit nuklear kappa-B, i cili nxitet IL 6. Kjo e fundit, krahas IL-1 dhe TNF-alfa, nxitet sintezën hepatike të CRP. Në prezencë të  $Ca^{+2}$ , CRP lidhet në muret polisaharidike të shumë bakterieve, fungeve dhe të disa parazitëve. Në këtë mënyrë, CRP bëhet një aktivues i fuqishëm

i rrugës klasike të komplementit duke filluar nga C1q. CRP është një nga proteinat e fazës akute me reagimin më të shpejtë dhe jëtëgjatësi të gjatë (gjysmëjeta biologjike 19 orë). Koncentrimet e saj mund të rriten 1000 herë ose më shumë gjatë 24-48 orëve të para të dëmtimit indor. Pra, roli kryesor i CRP, është të njohë substancat autogene potencialisht aktive të çliuara nga indet e dëmtuara, t'i lidhë ato, t'i detoksikojë ose t'i pastrojë nga gjaku.

Të dhenat e fundit tregojnë se, CRP nuk është vetëm një markues i inflamacionit, por ajo luan një rol aktiv në aterogenezë. CRP stimulon çlirimin nga monocitet të citokinave inflamatore si : IL 1b, IL 6, TNF $\alpha$ ; rrit shprehjen e ICAM1 dhe të VCAM1 nga qelizat endoteliale; ndërmjetëson veprimin e MCP1 në qelizat endoteliale; agregon LDL dhe IDL në pllakat e hershme ateriosklerotike.<sup>4</sup> Mund të themi se CRP luan një rol të rëndësishëm qendror në efektet e dëmshme të inflamacionit, duke nxitur fillimin dhe përhapjen e ateriosklerozes, si dhe duke zgjeruar dëmtimet indore pas çarjes së pllakave .<sup>5</sup>

#### *Proteina C-Reaktive me ndjeshmëri të lartë (high-sensitivity CRP)*

Sot në praktikën laboratorike përdoren dy tipe dozimesh të CRP, pasi ajo ekziston normalisht në plazëm në përqëndrime shumë të ulta , të cilat janë të pavarura nga infeksionet akute, por të cilat mund të ndryshojnë gjatë sëmundjeve kardiovaskulare që shoqërohen me një inflamacion kronik të shkallës së ulët. Në rast të inflamacioneve akute, që zhvillohen në trauma, operacione, infeksione bakteriale dhe artrite, nivelet e CRP matën me metodat e zakonshme laboratorike, pasi këto gjëndje shkaktojnë një rritje shumë të madhe të përqëndrimeve të CRP me të larta se 10 mg/L, ndërsa inflamacioni kronik në shkallë të ulët i shkakton nga aterioskleroza shoqërohet me rritje të CRP në vlera me të ulta se 10 mg/L.<sup>6</sup> Metodot klinike standarte për dozimin e CRP kanë një limit dedektimi 3-8mg/L duke humbur ndjeshmërinë në nivelin e ulët normal dhe nuk mund të përdoren në menyër efektive për parashikimin e riskut vaskular. Në ditët e sotme janë përpunuar dhe janë në përdorim një sërë metodash të quajtura “high-sensitivity” ose “ultra-sensitive”, *hs-CRP* ,të cilat mbulojnë vlerat 0.1-10mg/L, dduke na dhënë një vlerësim shumë të mirë të një inflamacioni kronik dhe latent.<sup>7,8</sup>

#### CRP si markues i inflamacionit dhe i sëmundjeve kardiovaskulare

Në bazë të asaj që përshkruam më lart mund të themi se, sëmundja e arterieve koronare sot konsiderohet si manifestim i një procesi inflamator. Pacientët, të cilët janë më të predispozuar për të pasur ngjarje të ishemiakute, kanë pllaka ateriosklerotike jo të qëndrueshme. Këta paciente, janë nën një risk të lartë të zhvillimit të fisurave, rupturave, dhe trombogenezës.<sup>9</sup> Këto dukuri, me kalimin e kohës, çojnë në bllokime trombotike akute në pjesën më të madhe të vazave koronare dhe në rritjen e procesit inflamator. Ky inflamacion nuk qendron i lokalizuar vetëm në vazat e dëmtuara, por shfaqet edhe sistematikisht, sugjeruar kjo nga rritja e nivelit të markuesve të inflamacionit, siç janë: citokinat dhe CRP.<sup>10</sup>

Si rezultat, përdorimi i një markuesi inflamator sistemik lehtësisht të matshëm siç është *hs-CRP*, me një gjysmëjetë relativisht të gjatë 19h dhe i pavarur nga ritmi cirkadian, mund të përcaktojë se cilët pacientë janë në risk më të lartë ateriosklerotik dhe cilët ndër ata me sëmundje koronare, kanë riskun më të lartë për të zhvilluar ngjarje të ardhshme kardiovaskulare.<sup>11</sup>

Dozimi i CRP sot rekomandohet të realizohet së bashku me faktore të tjerë të rinj laboratorik të riskut ateriosklerotik si lipoproteina (a) Lp(a) dhe homocysteina Hcy kombinimi i këtyre faktoreve rrit aftësinë parashikuese të *hs-CRP*.<sup>12</sup> Gjithashtu kombinimi i një markuesi të inflamacionit me testet lipidike konsiderohet i një rëndësie të lartë klinike pasi përmirëson parashikimin e riskut ateriosklerotik krahasuar me marrjen në konsideratë vetëm të lipideve.<sup>13</sup> Me qëllim vlerësimin e riskut të sëmundjeve kardiovaskulare tek personat në dukje të shëndetshëm dozimi i *hs-CRP* është zgjedhja e duhur. Në bazë të dhënave të shumta American Heart Association, ka përpunuar një guidë për përdorimin e këtij markuesi në të sëmurët me sëmundje koronare të stabilizuar dhe me sindrom koronar akut. Kështu, përqëndrimet e CRP <1mg /l konsiderohen të ulta, 1-3 mg /l të mesme, ndërsa > 3 mg /l risk relativisht i lartë.<sup>14,15</sup>

## Materiali dhe metoda

**Studimi Klinik** :Në këtë studim janë përfshirë 381 paciente, prej të cilëve 131 ishin femra dhe 250 meshkuj, të shtruar dhe trajtuar pranë Departamentit të Kardiologjisë në Qendrën Spitalore Universitare «Nene Tereza», Tiranë. Të gjithë pacientet e seleksionuar, i janë nënshtruar angiografisë koronare. Bazuar në të dhënat e koronarografisë, pacientet e përfshirë në studim u ndanë në katër grupe sipas shtrirjes së procesit aterosklerotik :

Grupi 0 - pacientë me koronarografi normale. Ky grup është konsideruar si grup kontrolli.

Grupi 1 - pacientë me prani të stenozeve sinjifikante në një arterie koronare

Grupi 2 - pacientë me prani të stenozeve sinjifikante në dy arterie koronare

Grupi 3 - pacientë me prani të stenozeve sinjifikante në tre arterie koronare

Për secilin pacient është plotësuar pranë klinikës së kardiologjisë një kartelë tip, në të cilën janë përfshirë të dhënat demografike si :mosha dhe seksi, të dhënat anamnesticke e klinike si, informacioni mbi historinë e angines, infarkt të miokardit të kaluar, hipertensionit, praninë e diabetit, përdorimit të duhanit (kohëzgjatja dhe sasia ditore), përdorimit të alkoolit, BMI (llogaritur me formulën  $[\text{peshë}(\text{kg})/\text{gjatësi}^2(\text{m}^2)]$ ), historisë familiare për sëmundje të arterieve koronare të parakohshme, menopauzës për gratë, prania ose jo e sëmundjeve shoqëruese dhe përdorimi i medikamenteve.

Pjesa e dytë e kartelës është plotësuar pranë Shërbimit të Laboratorit Biokimik-Klinik dhe në të përfshihen ekzaminimet biokimike të rutinës, numri i leukociteve dhe ekzaminimet specifike të studimit.

**Të dhënat angiografike**:Ekzaminimi i koronarografisë u realizua pranë Klinikës së Kardiologjisë në Qendrën Spitalore Universitare "Nënë Tereza". Janë bërë të gjitha përpjekjet për një vlerësim sa më objektiv të angiogramës. Për këtë arsye, kardiologu nuk ka qënë në dijeni të faktorëve të tjerë të riskut të pacientit.

Për çdo pacient koronarografia u realizua sipas një procedure standarte e cila përfshinte: Koronarografinë e majtë, koronarografinë e djathtë, ventrikulografinë e majtë.

Për vlerësimin e pemës koronare, u përdor klasifikimi në koronare të majtë dhe të djathtë, i ndarë në 18 segmente në përputhje me CASS (Coronary Artery Surgery Study). Vlerësimi standart për çdo segment u karakterizua nga kritere anatomike dhe morfologjike:

Një lezion i cili e kompromenton lumenin  $\geq 50\%$  është konsideruar si stenoze sinjifikante. Sëmundja është konsideruar në bazë të prekjes së eneve kryesore nga stenoza sinjifikante dhe është klasifikuar si:

0 –kur nuk kemi prani të stenozeve, 1 –vazale, 2 –vazale, 3 –vazale

**Studimi laboratorik** :Eksplorimi i parametrave specifike të punimit si homocysteina, hs CRP, është realizuar në sistemin e automatizuar DPC, IMMULITE 1000. Principi i punës së këtij sistemi është, formimi i komplekseve imune antigen- antikorp, të cilat dedektohen me ndjeshmëri të lartë nga sinjali kemilumineshent i ardhur nga këto komplekse, të markuara me enzime (fosfataze alkaline) , pas bashkeveprimit me substratin kemilumineshent.

Vlera referente e metodikës për hs-CRP 0.1-1.1mg/dl . Para çdo cikli dozimesh është realizuar procesi i axhustimit.Dozimi i lipoproteinës (a) Lp(a) është realizuar me metodën Elisa. Dozimi i i parametrave të profilit lipidik në autoanalizatorin Olympus AU 640, Fibrinogjeni u dozua në sistemin e automatizuar ACL 9000.

**Analiza statistikore :** Të dhënat e vazhdueshme u paraqitën në vlerë mesatare dhe në deviacion standard, ndërsa të dhënat diskrete u paraqiten në vlerë absolute dhe në përqindje.

Për të analizuar lidhjet mes variableve u përdorën koeficientet e korrelacionit të Kendal, Spearman dhe Pearson ,ndërkohë që për të parë diferencat mes variableve ,u përdor testi Hi-square.. Për krahasimin midis grupeve, u përdor testi t i studentit dhe analiza satatistikore ANOVA. Vlerat e p më te vogla se 0.05 u konsideruan statikisht të rëndësishme. Analiza statistikore u realizua kryesisht me anë të programit SPSS version 15 dhe pjeserisht me anë të programit MS Excel.

## Rezultatet

### 1. Proteina C- reaktive dhe sëmundja aterosklerotike

Vlerësuam përqëndrimin e hs-CRP në grupin e pacienteve dhe të kontrollit:

Testi T ,u përdor për të krahasuar mesataret ndërmjet grupeve të kontrollit dhe grupit të pacienteve dhe ndryshimi i vlerave ndërmjet mesatareve ishte statikisht i rëndësishem.

**Tabela 1 :Përqëndrimi i hs-CRP në grupin e pacienteve dhe të kontrollit**

Parametri i Dozuar	NR	Mesatarja	Dev.i Standart	Diapazoni i vlerave		
				Minimum	Maksimum	p
Hs-CRP Kontroll mg/dl	80	0.4987	0.436	0.01	1.48	
Hs-CRP Paciente mg/dl	301	0.6682	0.475	0.02	1.91	0.005

Për të studiuar ndryshimin e vlerave të hs-CRP në varësi të numrit të koronareve të ngushtuara pacientet janë ndarë në katër grupe përkatësisht G0, G1 ,G2, dhe G3 sipas numrit të koronareve.Përpunimi është realizuar në secilin grup.

**Tabela 2: Vlerat e hc-CRP sipas grupeve të numrit të koronareve.**

Parametri	Nr.koronar	NR	Mesatarja	SD	Diapazoni i vlerave	
					Minimum	Maksimum
Hs-CRP	0	80	0.4987	0.436	0.01	1.48
	1	103	0.5788	±0.434	0.03	1.70
	2	93	0.6918	±0.488	0.02	1.81
	3	105	0.7355	±0.493	0.08	1.92

Për të studiuar ndryshimet e vlerave të hs-CRP ,në varësi të numrit të koronareve të prekura, përdorëm Testin-t nga i cili morëm përkatësisht këto vlëra : G0-G1 p=0.223; G0-G2 p= 0.008 ; G0-G3 p=0.001 G1-G2 0.091; G2-G3 p=0.387; G1-G3 p= 0.011.

Gjatë krahasimit të mesatareve u vu re se, ndryshimi ishte statikisht i rëndësishëm vetëm ndërmjet grupit të kontrollit dhe grupeve me dy dhe tre koronare të prekura. Gjithashtu ndryshime të rëndësishme u vunë re ndërmjet grupit me një koronare dhe atij me tre koronare.

Për të thelluar analizën tonë në gjetjen e ndryshimeve ndërmjet grupeve , përdorëm analizën ANOVA, pa përfshirë në analizë grupin e kontrollit. Kështu Analiza Anova midis grupeve ishte  $F=2.612$  me një vlerë  $p=0.075$ , siç shihen ndryshimi nuk është statistikisht i rëndësishëm.

## 2. Vlerësimi i riskut për Proteinën C-Reaktive

Me anë të raportit të gjasave (odds ratio) ,OR, vlerësuam riskun e pranisë së sëmundjes në personat me nivel të hs-CRP mbi 0.3 mg/L

**Tabela 3: Vlerësimi i riskut**

	ODDS RATIO	Intervali i besimit 95%	
		I poshtëm	I sipërm
<i>Hs-CRP</i>	<b>2.909</b>	1.749	4.840
<i>Normal</i>	1.955	1.460	2.617
<i>Patologjik</i>	0.672	0.534	0.845

Meqenëse vlera e OR është me e lartë se 1(nje), konkludojmë se në grupin e personave me nivel të HS-CRP më të lartë se 0.3 mg/L kemi risk më të lartë të pranisë së patologjisë.

Gjithashtu u realizua vlerësimi i riskut aterosklerotik në bazë të percentileve të nivelit të proteinës C-reaktive.

**Tabela 4: Vlerësimi i riskut në bazë të quintileve**

Quintilet per hs-CRP	Vlera e quintilit	Odds ratio per quintil	Intervali I besimit (95% CI)
1	<0.21	1	
2	0.21-0.37	1.723	0.321-3.123
3	0.68	2.121	1.233-5.232
4	1.06	3.121	2.234-7.564
5	>1.06	2.934	1.345-5.678

Për të vlerësuar lidhjen e riskut së sëmundjes koronare me nivelin në rritje të proteinës C-reaktive, ekzaminuam ndryshimin e vlerave të OR në pacientet, të cilët i përkisnin quintileve të ndryshme të proteinës C-reaktive.

Rezultatet tregojnë se nivelet e larta të proteinës C-reaktive ,pra mbi vlerën e quintilit të parë, kanë një efekt të shkallëzuar në riskun e sëmundjes aterosklerotike. Personat, të cilët janë në quartilet më të larta kanë një propabilitet shumë të lartë për të zhvilluar sëmundje aterosklerotike, se ato që ndodhen në quartilet më të ulta.

## 3. Proteina C- reactive dhe faktorët tradicionale laboratorik dhe anamnestik të riskut

Me anë të koeficientit të korrelacionit Pearson ,u përpoqem të gjëjmë korrelacione ndërmjet vlerave të hs-CRP dhe faktorëve të tjere laboratorik të riskut.

Nevila Heta (Alliu), Anyla Bulo, Etleva Refatllari, Irena Korita, Artan Godo ,

Albana Doko, Leonard Simoni, Indrit Temali

**Tabela 5: Hs-CRP dhe faktorët e tjerë laboratorik të riskut.**

Të prekur		Hcy	Lp(a)	LEU	FIB	CHT	LDL-C	HDL-C	TG	BMI
<i>hs-CRP</i>	<i>Pearson</i>	<b>0.146(*)</b>	<b>0.215(*)</b>	0.090	<b>0.230(**)</b>	0.063	0.027	<b>-0.13(*)</b>	0.204(**)	-0.080
	<i>p</i>	<b>0.011</b>	<b>0.014</b>	0.084	<b>0.000</b>	0.276	0.647	<b>0.021</b>	0.001	0.168
N		301	131	301	282	301	295	301	282	301

Në tabelën e mëposhtme (Tab.5) paraqitet korrelacioni i hs-CRP me faktorët e tjerë laboratorik të riskut pjesë e punimit tonë:

**Tabela6: Hs-CRP dhe faktorët anamnestik të riskut**

Të prekur		APP	Infarkt	Diabet	Duhan	Alkol	HTA	HFam
<i>hs-CRP</i>	<i>K o e f . Spearman</i>	<b>0.191(*)</b>	<b>0.116(*)</b>	0.035	0.044	<b>-0.124(*)</b>	<b>0.160(*)</b>	0.065
	<i>p</i>	<b>0.025</b>	<b>0.048</b>	.540	0.446	<b>0.046</b>	<b>.048</b>	.258

\* Korrelacioni është sinjifikant në nivelin 0.05 (2-tailed).

\*\* Korrelacioni është sinjifikant në nivelin 0.01 (2-tailed).

Në grupin e personave të prekur ,kemi korrelim pozitiv me nivelet e fibrinogjenit, Lp(a) dhe Hcy dhe negativ me nivelet e HDL-C. Lidhje pozitive u vu re ndërmjet pranisë së APP,infarkt të miokardit, HTA dhe negativ me përdorimin e alkoolit.

**Tabela 7: Vlerësimi i riskut për lidhjen hs-CRP - obezitet**

JO OBEZE	ODDS RATIO	Intervali i besimit 95%		OBEZE	O D D S RATIO	Intervali i besimit 95%	
		I poshtëm	I sipërm			I poshtëm	I sipërm
<i>Hs-CRP</i>	<b>2.333</b>	1.225	4.444	<i>Hs-CRP</i>	<b>3.993</b>	1.689	<b>11.762</b>
<i>Normal</i>	1.784	1.183	2.692	<i>Normal</i>	2.261	1.430	<b>3.574</b>
<i>Patologjik</i>	<b>0.765</b>	<b>0.601</b>	<b>0.973</b>	<i>Patologjik</i>	<b>0.453</b>	<b>0.230</b>	<b>0.892</b>

**Hs-CRP dhe profili lipidik:** U studiua efekti i mundshëm ndëraktiv i hs-CRP me LDL-C.

**Tabela 8: Vlerësimi i riskut për lidhjen Hs-CRP – LDL-C**

GRUPI I LDL <160mg/dl	O D D S RATIO	Intervali I besimit 95%		GRUPI I LDL >160mg/dl	O D D S RATIO	Intervali I besimit 95%	
		I poshtëm	I sipërm			I poshtëm	I sipërm
Hs - CRP	<b>2.467</b>	1.366	4.458	Hs - CRP	<b>2.944</b>	0.912	<b>7.664</b>
Patologjik	1.721	1.245	2.379	Patologjik	1.865	0.988	<b>3.521</b>
Normal	<b>0.697</b>	<b>0.529</b>	<b>0.920</b>	Normal	<b>0.705</b>	<b>0.450</b>	<b>1.107</b>

Gjithashtu vlerësuam riskun e pranisë së CAD ,në varësi të niveleve të CRP ,përkatësisht ,në grupin e pacienteve me nivel normal dhe me nivel të lartë të LDL-C.

**Tabela 9:Hs-CRP në anginën e qëndrueshme dhe të paqëndrueshme**

Parametri i Dozuar	Mesatarja	SD	Diapazoni i vlerave		p
			Minimum	Maksimum	
<b>Hs-CRP AP(172)</b>	0.7003	±0.552	0.01	1.6	<b>0.038</b>
<b>Hs-CRP AQ(192)</b>	0.5920	±0.442	0.02	1.9	
<b>Hs-CRP AP të Prekur(136)</b>	0.7439	±0.551	0.01	1.6	<b>0.041</b>
<b>Hs-CRP AQ të Prekur(159)</b>	<b>0.6249</b>	<b>±0.433</b>	<b>0.02</b>	<b>1.9</b>	

Niveli i hs-CRP ishte me i lartë në personat me anginë të paqëndrueshme krahasuar me personat me anginë të qëndrueshme. Kjo vlen ,si në rastin kur në perpunim futen të gjithë pjesmarresit në punim, ashtu dhe ne rastin kur përpunimi kryhet vetëm në personat e prekur. Në dyja rastet ndryshimi ishte statistikisht i rëndësishëm.

### Diskutimi

Në studimin tonë u vu re, një lidhje e rëndësishme ndërmjet sëmundje së arterieve koronare dhe niveleve të hs-CRP .

Niveli i hs-CRP ishte më i lartë në grupin e personave, të cilët kishin në të dhenat koronarografike, stenoze në masën mbi 50%, në të paktën në njërën prej vazave, krahasuar me ata me koronarografi normale  $P < 0.001$ . Nivelet e larta të hs-CRP lidhet mirë me praninë e sëmundjes aterosklerotike, kështu në punimin tonë, morëm një odds ratio 2.999CI(1.749-4.840). Personat, të cilët ishin në quintilin më të lartë të hs-CRP paraqisnin një risk më të lartë se personat, të cilët ishin në quintilin më të ulët.

Rezultatet tona janë të ngjashme me ato të studimeve të tjera klinike, laboratorike dhe epidemiologjike, të cilat sugjerojnë se, ateroskleroza është një gjëndje inflamator kronike e cila zhvillohet si, rezultat i kombinimit të proceseve biokimike, fizike dhe ndoshta infektive.<sup>16</sup> Në këtë aspekt edhe rezultatet tona mbështesin faktin se procesi inflamator në muret e vazave merr pjesë në procesin aterosklerotik.<sup>14</sup> Sipas American Heart Association përqëndrimet e CRP  $< 0.1$ mg /dl konsiderohen të ulta, 0.1-0.3 mg /dl të mesme, mbi 0.3 mg /dl risk relativisht i lartë.<sup>17</sup>

Për sa i përket punimit tonë,vlera mesatare e hs-CRP, në pacientët pa sëmundje të koronareve ishte 0.49 mg/dl, vlerë kjo më e lartë se kufiri i sipërm i riskut, i përcaktuar në punimet epidemiologjike për popullsinë e shëndoshë. Ne mendojmë se këto vlera të larta lidhen me llojin e mostres së zgjedhur në punimin tonë. Kështu, guida e përcaktuar nga American Heart Association, është përpunuar në bazë të të dhënave të studimeve prospektive, të realizuar në popullsi në dukje të shëndoshë, pa shqetësime kardiake. Ndërsa, grupi ynë i kontrollit është i përbërë nga persona, të cilët në një përqindje kanë pasur ngjarje kardiake, prani të faktorëve të tjerë të riskut dhe gjithashtu në këtë grup janë klasifikuar persona me ngushtim të lumenit  $< 50\%$ , por pa përjashtuar mundësinë e pranisë së pllakave aterosklerotike. Ndërsa, për sa i përket vlerës mesatare të hs-CRP të marrë në grupin e të prekurve, ajo ishte brenda kufinjve të vlerave të përcaktuara (0.3-2.55 mg/dl), ashtu si dhe në shumë punime të realizuara në pacientë me CAD. Në studimin tonë janë përjashtuar nga përpunimi statistikor pacientet, të cilët kishin vlera të CRP  $> 20$ mg/dl, pasi vlera të tilla të larta të CRP mendojmë se na orientojne drejt proceseve të tjera inflamatorë akute.

Nevila Heta (Alliu), Anyla Bulo, Etleva Refatllari, Irena Korita, Artan Godo ,

Albana Doko, Leonard Simoni, Indrit Temali

Në punimin tonë, u gjetën nivele më të larta të hs-CRP në grupin e pacientëve me anginë të paqëndrueshme, krahasuar me grupin me angine të qëndrueshme. Rritja e nivelit të CRP në AP është demonstruar në shumë punime,<sup>13</sup> të cilat konkludojnë se, nivelet e larta të CRP demonstrojnë praninë e një inflamacioni progresiv në pllakat ateromatoze, në paqëndrueshmërinë e pllakes dhe në përparimin e sindromës së AP.<sup>17,18</sup> Ne mund të sugjerojmë se, rritja e riskut për evente të ardhshme vaskulare, në pacientet me nivele të larta të CRP lidhet direkt me sasinë e pllakave të paqëndrueshme ateriosklerotike, të cilat janë të prirura ndaj çarjes. Gjetja në punimin tonë e një korrelimi pozitiv ndërmjet, niveleve të larta të CRP dhe AP, përforcon mendimin tonë për rolin e rëndësishëm të CRP, si një faktor risku madhor në zhvillimin e manifestimeve klinike të sëmundjes ateriosklerotike.

Në punimin tonë u vu re se nivelet e hs-CRP korrelojnë pozitivisht me shtrirjen e procesit ateriosklerotik, por ky korrelacion ishte shumë i dobët. Nivele më të larta të hs-CRP, u vunë re në grupet e pacienteve me numër më të madh vazash të prekura, por ndryshimi nuk arrinte nivele sinjifikante statistikore. Ndryshime të rëndësishme u arriten vetëm ndërmjet G1 dhe G3. Relacioni ndërmjet niveleve të CRP dhe shtrirjes e ashpërsisë së lezioneve ateriosklerotike sot është një çështje shumë e diskutueshme dhe me të dhëna kontradiktore. Studimet, të cilat kanë arritur të tregojnë një korrelacion ndërmjet hs-CRP dhe pranisë së procesit ateriosklerotik, nuk evidentojnë ndonjë korrelim sinjifikant të niveleve serike të saj, me shtrirjen dhe ashpërsinë e procesit ateriosklerotik.<sup>19</sup>

Ne mendojmë se, rritja e nivelit të CRP, mund të reflektojë praninë e pllakave ateriosklerotike të paqëndrueshme dhe të irrituara (përflakura), të cilat mund të jenë të dukshme dhe të padukshme, në një kohë që në angiografi përshkruhet vetëm shtrirja e pllakave ateriosklerotike okluzive të dukshme, qofshin këto të qëndrueshme apo të paqëndrueshme. Për më tepër në punimin tonë u vunë re nivele më të larta të hs-CRP, në AP se në AQ, fakt i cili na e përforcon mendimin se CRP është indikator i paqëndrueshmërisë së pllakave dhe në të njëjtën kohë i progresionit të anginës së paqëndrueshme. Kështu, në mund ta konsiderojmë hs-CRP më tepër si, një parashikues të ngjarjeve të ardhshme koronare dhe me pak si një tregues i shtrirjes së ateriosklerozës. Në studimin tonë, u vunë re nivele më të larta të hs-CRP, në personat me BMI > 27 se në ata me BMI < 27. Rezultati ynë përputhet me atë të shumë studimeve të tjera, ku është demonstruar se, hs-CRP është dy herë më e lartë në personat me BMI të lartë krahasuar me ata me BMI normale.<sup>20,21</sup> Mekanizmi, me anë të cilit shkaktohet rritja e hs-CRP në obezitet, nuk është plotësisht i qartë. Nga të dhënat e literatures në sugjerojmë se: kjo lidhje qendron në faktin që indi dhjamor është prodhues i rëndësishëm i IL 6, e cila nga ana e saj është stimuluesja hepatike kryesore e CRP. Gjithashtu nivelet e CRP në duhanpirësit ishin më të larta se në jo duhanpirësit, në grupin e personave të prekur, por pa arritur në vlera sinjifikante. Përfundimet tona janë pjesërisht të përputhshme me ato të studimeve të tjera të cilat kanë dokumentuar një korrelacion sinjifikant midis hs-CRP dhe duhanpirjes.<sup>22</sup> Ky korrelacion është i pavarur nga ndërprerja, duke sugjeruar se disa nga dëmtimet e shkaktuara nga duhani janë të pakthyeshme. Në punimin tonë gjetëm nivele më të ulura të hs-CRP në grupin e përdoruesve të alkolit krahasuar me jo përdoruesit. Në shumë punime është demonstruar se konsumimi i moderuar i alkolit shoqërohet me ulje të nivelit të hs-CRP krahasuar me mosmarrjet apo me marrjet okazionale të alkolit, duke sugjeruar se, alkoli mund të ulë riskun e CAD edhe me anë të një mekanizmi antiinflamator.<sup>23</sup> **CRP dhe lipidet:** Në punimin tonë studiuam gjithashtu edhe lidhjen e hs-CRP me lipidet. Me anë të korrelacionit Pearson, nuk vumë re ndonjë korrelacion sinjifikant, ndërmjet nivelit të lipideve dhe atij të hs-CRP. Nga ana tjetër, vumë re se personat, të cilat kishin njëkohësisht nivele të larta të hs-CRP dhe të LDL-C, ishin në risk më të lartë për të zhvilluar sëmundje ateriosklerotike se personat, të cilët kishin nivele të larta vetëm të hs-CRP, ODDS RATIO, ndryshonte nga 2.3 (CI 1.22-4.44) në 3.9 (CI 1.68- 11.76). Përfundimet tona janë të ngjashme me ato të studime të tjera, në të cilat demonstrohet se hs-CRP është me superiore se LDL-C në parashikimin e ngjarjeve të ardhshme vaskulare.<sup>25</sup> Gjithashtu mendohet se hs-CRP rrit aftësinë parashikuese të LDL-C, duke identifikuar grupe individësh në risk, të cilët ishin të humbur si rezultat i vlerësimit tradicional Framingham Risk Score.<sup>26</sup> Krahasuar me markuesit e tjere tradicional të riskut, CRP tregon një parashikim më të mirë për ngjarjet e ardhshme. Po ashtu kur kombinohet me kolesterolin total, HDL-C, dhe LDL-C, aftësia parashikuese rritet.

## Përfundime

Niveli i proteinës C- reaktive me ndjeshmeri te larte, është më i lartë në individët e prekur nga sëmundja aterosklerotike, krahasuar me ato që paraqiten me koronarografi normale. Individët, të cilët kanë vlera të larta të hs-CRP, janë në risk më të lartë aterosklerotik se individët, që kanë nivele të ulura të hs-CRP. Roli i hs-CRP, si një faktor risku aterosklerotik, nuk varet nga prezenca e faktoreve të tjerë të riskut. Ajo e ruan vlerën e saj parashikuese edhe pas axhustimit, nga faktorët e tjerë të riskut. hs-CRP është një faktor i pavarur risku. Nivelet plazmatike të hs-CRP bashkëveprojnë edhe me faktoret lipidike të riskut, duke shtuar riskun aterosklerotik. Nivelet e hs-CRP, janë më të larta në pacientet me anginë të paqëndrueshme, krahasuar me pacientët me anginë të qëndrueshme. Në përfundim, mund të themi se, inflamacioni luan një rol shumë të rëndësishëm në aterotrombozë dhe dozimi i markuesve të inflamacionit, luan një rol shumë të rëndësishëm në zbulimin e personave me risk të lartë. Meqënëse, sot në përdorim janë metoda të lira të dozimit të hs-CRP, klinikistët është mirë që të njohin shpërndarjen në popullatë të vlerave të hs-CRP, madhësisë së riskut vaskular të pritshem për çdo nivel të hs-CRP si dhe përdorimin e strategjive parandaluese, që zbusin riskun inflamator.

## Referenca

1. Russell Ross, Atherosclerosis- An Inflammatory Disease. The New England Journal Of Medicine. 340 (2) 115-126; 1999
2. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. Ann Clin Biochem;35:745-753; 1998.
3. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. Lancet;1:653-657; 1981.
4. Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. Atherosclerosis;162:217-219; 2002.
5. Peter Libby, Paul M. Ridker, Attilio Maseri. Inflammation and Atherosclerosis American Heart Association Circulation;105:1135-1143;2002.
6. Johnson AM, Rohlfs E, Silverman LM. Proteins. Burtis CA Ashwood ER eds. Tietz textbook of clinical chemistry, 3rd ed:477-540; B Saunders Philadelphia. 1999.
7. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. Ann Clin Biochem;35:745-753; 1998.
8. Sakamoto M, Farrow G, Law T, Rifai N. Analytical evaluation of three second-generation high-sensitivity CRP assays [Abstract]. Clin Chem;48:A31; 2002.
9. High-Sensitivity C-Reactive Protein Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Paul M. Ridker, Circulation.;103:1813-1818;2001.
10. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions Sarah de Ferranti, Nader Rifai. Clinica Chimica Acta 317;2002.
11. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population distribution of high-sensitivity C-reactive protein among US men: findings from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. Clin Chem;49:686-690; 2003.
12. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a

13. statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association: ACC/AHA Scientific Advisory. *Circulation.*;99:178–182; 1999
- 14.
15. Ridker 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*;347:1557-1565; 2002.
16. 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. *Clin Chem*;47:444-450; 2001.
17. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J*;20:954-959; 1999.
18. Clearfield MB. C-Reactive Protein: A New Risk Assessment Tool for Cardiovascular Disease *J Am Osteopath Assoc*, September 1,; 105(9): 409 – 416; 2005.
19. Köenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*;99:237-242; 1999
20. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*;107:499-511; 2003
21. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*;342:836-843; 2000.
22. Gavin J. Blake, Paul M. Ridker Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation *Circ Res.*;89: 763-771;2001.
23. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*;105:564-569; 2002.
24. Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K, Yoshida Y et al CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Preventive Medicine*. Volume 41, Issue 2, 651–65; 2005.
25. Stewart SH<sup>1</sup>, Mainous AG 3rd, Gilbert G. Relation between alcohol consumption and C-reactive protein levels in the adult US population. *J Am Board Fam Pract.* 15(6):437-42. 2002
26. Herrington DM, Brosnihan KB, Pusser BE, Seely EW, Ridker PM, Rifai N, et al. Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*;86:4216-4222; 2001.
27. Robert Blackburn, Philippe Giral, Eric Bruckert, Elevated C-Reactive Protein Constitutes an Independent Predictor of Advanced Carotid Plaques in Dyslipidemic Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;21:1962-1968;2001.
28. P. W. F. Wilson, B.-H. Nam, M. Pencina, R. B. D’Agostino Sr, E. J. Benjamin, and C. J. O’Donnell. C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women From the Framingham Heart Study *Archives of Internal Medicine*, November 28, ; 165(21): 2473 – 2478; 2005.