

Koroner ektazisi olan hastalarda aortun elastik özellikleri ile serum yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evaluation of the relationship between serum high sensitive C-reactive protein and the elasticity properties of the aorta in patients with coronary artery ectasia

İsa Sincer, Erdal Aktürk¹, Nusret Açıkgöz², Necip Ermiş², Mustafa Feridun Koşar²

Sivas Numune Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Sivas,

¹Malatya Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Malatya,

²İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, Malatya-Türkiye

ÖZET

Amaç: Daha önceki çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklar ile arteriyel sertlik ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Serum hsCRP ve arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı koroner ektazisi (KAE) olan hastalarda aortik sertlik ile enflamatuvar marker olan hsCRP arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmamız enine kesitsel olarak dizayn edildi. Serum hsCRP seviyeleri ve aortik sertlik parametreleri, aynı yaş ve cinsiyette olan 28 koroner ektazili hasta ve 25 kontrol grubunda karşılaştırıldı. Serum hsCRP seviyeleri, immünoyokimetre analiz yöntemiyle ölçüldü. Aortik gerilim (AG) ve aortik distensibilite (AD) sfigmomanometre ile ölçülen kan basınçları ve M-mod ekokardiyografi kullanılarak ölçülen aortik çaplardan hesaplandı. İstatistiksel analizde bağımsız örneklem t-testi, Ki-kare testi ve Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular: Koroner arter ektazisi (KAE) grubunda serum hsCRP seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0.001$). Aortik gerilim (AG) ve AD kontrol grubuna göre KAE'li hastalarda anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Aortik sertlik indeksi ve hsCRP arasında pozitif korelasyon ($r=0.852$; $p<0.001$) ve AD ($r=-0.852$; $p<0.001$) ve AS ($r=-0.862$; $p<0.001$) ile hsCRP arasında negatif korelasyon vardı.

Sonuç: Biz koroner ektazili hastalarda aortik sertlik ve serum hsCRP seviyeleri arasında önemli korelasyon olduğunu gösterdik. Bu bulgular koroner ektazide bozulmuş aortik sertlik patogenezinde hsCRP'nin önemli rolü olduğunu göstermektedir.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 414-20*)

Anahtar kelimeler: Koroner arter ektazisi, yüksek duyarlı C-reaktif protein, aortik sertlik, aortik distensibilite, aortik gerilim

ABSTRACT

Objective: Previous studies have shown an association between high sensitive C-reactive protein (hsCRP) and arterial stiffness in most cardiovascular diseases. High sensitive C-reactive protein and arterial stiffness have been considered as independent predictors of cardiovascular mortality in cardiovascular disease. The aim of this study was to investigate the relationship between hsCRP, a marker of systemic inflammation and aortic stiffness in patients with coronary artery ectasia (CAE).

Methods: Our study was designed as cross-sectional study. Serum hsCRP levels and aortic stiffness parameters were measured in CAE patients (n=28) and age- and gender-matched control subjects (n=25). Serum hsCRP levels were determined by an immunonephelometry assay. Aortic strain (AS) and aortic distensibility (AD) were calculated from the aortic diameters measured using M-mode echocardiography and blood pressure obtained by sphygmomanometry. Independent samples "t" test, Chi-square test and Spearman correlation test were used for statistical analysis.

Results: Serum levels of hsCRP in CAE group were higher than in the controls ($p<0.001$). AS and AD were significantly decreased in CAE patients compared to the controls ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). There were negative correlations between hsCRP and AS ($r=-0.862$; $p<0.001$), and AD ($r=0.852$; $p<0.001$) and a positive correlation between hsCRP and ASI ($r=0.852$; $p<0.001$).

Conclusion: We have demonstrated that there is a significant correlation between serum hsCRP levels and aortic stiffness in patients with CAE. These findings may indicate an important role of hsCRP in the pathogenesis of impaired aortic stiffness in coronary ectasia.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 414-20*)

Key words: Coronary artery ectasia, high sensitive C-reactive protein, aortic stiffness, aortic distensibility, aortic strain

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İsa Sincer, Sivas Numune Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Sivas-Türkiye

Tel: +90 346 341 06 60 Faks: +90 346 223 95 30 E-posta: isasincer@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted Date: 25.01.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 29.06.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2011.108

Giriş

Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arterlerde tıkaçıcı darlık oluşturmadan göğüs ağrısı yapan sebeplerden biridir. Tanım olarak, koroner arterlerin fokal veya diffüz dilatasyonudur. İskemi, göğüs ağrısı, sol ventrikül disfonksiyonu, aritmi ve ani ölüme yol açabileceğinden dolayı önemli bir hastalık tablosudur. KAE'nin varlığı yıllardır bilinmesine rağmen, etiyojisi tam olarak belirlenmemiştir. Hastalığın oluşumunda, %50 oranında ateroskleroz, %20-30 konjenital nedenler, %10-20 ise enflamasyon veya kollajen doku hastalıkları sorumlu tutulmaktadır (1, 2). Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda KAE gelişiminde hipertansiyon (1-3) ve ailesel hiperkolesterolemi (4) önemli risk faktörü olarak görülmesine karşılık, halen KAE gelişimindeki risk faktörlerinin varlığı tam olarak ortaya konulamamıştır.

Aortik sertlik aort duvarının mekaniksel gerilimini, elastikiyetini ve aortun elastikiyet oranını yansıtır (5, 6). Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diyabetes mellitus, aterosklerozis, Marfan sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aortik sertliğin arttığı gösterilmiştir (7-15). Yine aortik sertliğin kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu ve kardiyovasküler hastalığın işareti olabileceği de öne sürülmektedir (16-18).

Kardiyovasküler hastalıklar ve arteryel sertlik arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (7, 9-11, 13, 14, 16-18). Ayrıca, etiyojisinde aterosklerozun önemli rol aldığı KAE'li hastalarda da aortik sertliğin artmış olduğu gösterilmiştir (19-21).

Aterosklerozun tüm evrelerinde enflamasyonun rol aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar bir enflamatuvar protein olan hsCRP ateroskleroz için önemli bir belirteç olduğunu desteklemektedir (10, 17, 21). Etiyojisinde enflamasyonun önemli rol aldığı düşünülen aterosklerozda olduğu gibi bir çok enflamatuvar hastalıklarda artmış arteryel sertliğin olduğu gösterilmiştir (22-24). KAE'li hastalarda hem artmış aortik sertlik, hem yüksek CRP düzeyleri bildirilmiş olsa da, bu iki parametre arasında ilişki olup olmadığı araştırılmamıştır veya bulgular yeterli değildir (21, 24).

Bu çalışmanın amacı koroner ektazili hastalarda aortik sertlik ile enflamatuvar protein olan hsCRP ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntemler

Çalışma dizaynı ve hastalar

Çalışma enine-kesitli olarak dizayn edildi.

Çalışma grubu: Çalışmaya Mayıs 2002 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi, Kardiyoloji kliniğinde koroner anjiyografi yapılan 5287 hastadan sağ koroner arter ektazi saptanan 28 (21 erkek, 7 kadın; ortalama yaş 59±10 yıl) hasta alındı. Sağ ve sol koroner arterlerinden herhangi birinde %50 üzerinde önemli stenozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca ektazik damarların çoğunluğunda önemli olmayan stenotik lezyonlar vardı (<%50). Valvüler kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, periferik arter hastalığı, sol ya da sağ ventri-

kül hipertrofisi veya dilatasyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ya da kor pulmonale, hiperlipidemi, ritim bozuklukları, aortik kapak hastalığı (anevrizma, Marfan sendromu), aortik ya da kardiyak cerrahi geçiren hastalar, sepsis, aktif lokal ya da sistemik enfeksiyonu olanlar, immünolojik ve enflamatuvar hastalığı olanlar, malignensisi olanlar ve yetersiz ekojenik rezolüsyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu: Çalışmamızın kontrol grubu, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsten olan koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan fakat koroner arterleri normal saptanan sağlıklı 25 birey (17 erkek, 8 kadın, ortalama yaş 57±12 yıl) dâhil edildi. Kontrol grubundaki bireylere hasta grubuna uygulanan tüm tetkikler yapıldı.

Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Hastaların seçimi ve değerlendirilmesi

Ekokardiyografi deneyimli kardiyolog tarafından yapıldı, fakat kardiyolog hastalar hakkında bilgiye sahip değildi. Tüm hastalara ölçüm gününden önce ya da ölçüm gününde alkol almaması ve çay, kahve, sigaradan kaçınılması söylendi. Ayrıca hastalar yatar pozisyonundan önce 10 dakika dinlendirildiler.

Her hastanın, vücut kitle indeksi (kg/m²) hesaplandı. Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik (DKB) kan basıncı ve nabız basıncı (NB), ekokardiyografik muayeneden önce ölçüldü. Kan basıncı aynı hekim tarafından cıvalı sfigmomanometre ile ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla Korotkoff 1 ve 5 sesleri süresince belirlendi.

Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi 6-French sağ ve sol kalp kateteri ile (Philips Medical Systems Integris H 3500 ve 5000, The Netherlands) Judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Sol koroner arterler en az 5 ve sağ koroner arter en az 2 kez 30 saniye kaydedildi. Koroner arter ektazisi olan tüm hastaların filmleri 3 araştırmacı tarafından gözlemlendi ve sonuçlara klinik ve laboratuvar bilgileri olmaksızın ulaşıldı.

Koroner arter ektazisi, Falsetti'ye (4) göre komşu normal koroner damar çapından >1.5-2 koroner arter dilatasyonu olarak tanımlandı. Normal segment, koroner anjiyografiye göre stenoz ve ektazi olmaksızın koroner arter segmenti olarak tanımlandı.

Ekokardiyografik inceleme

Transtorasik ekokardiyografi değişik frekansta düzenlenen (2.5-3.5 MHz) transdüserle yüksek rezolüsyonlu ekokardiyografi aletiyle (HDI-5000; ATL, Borhell, Washington, USA) lateral dekübitus pozisyonunda yapıldı. Asenden aortanın internal çapları 2 boyutlu ekokardiyografi ile M-mode yöntemi kullanılarak ölçüldü. Parasternal uzun aks görüntüde aortaya dik çizilen açılı intima dikkate alınarak, internal çaplar aortik kapağın 3 cm ötesinden ölçüldü. Sistolik çap (AoSÇ) aortanın maksimal öne hareketi ve diyastolik çap (AoDÇ) simultane elektrokardiyogram kayıtlarında pik QRS kompleksi olarak ölçüldü (Şekil 1).

Ortalama sistolik ve diyastolik ölçümler arka arkaya 3 ölçümden sonra hesaplandı. Aortik fonksiyon parametreleri Sahn ve ark. (19) ve Lacombe ve ark. (20) tarafından önceden tanımlanan formül kullanılarak hesaplandı:

- Aortik Çap Değişimi (AÇD) : AoSÇ-AoDÇ
- Aortik Gerilim (AG) (%) : AÇD/AoDÇ
- Aortik Distensibilite (AD) ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$) : $2 \times \text{AG} / \text{NB} (\text{nabız basıncı})$
- Aortik Stiffness Index (ASI) : $(\text{SKB} / \text{DKB}) / [(\text{AÇD}) / \text{AoDÇ}]$.

Bu parametrelere ek olarak, tüm hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol atriyal çap (SAÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (SVSÇ), sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDÇ), sol ventrikül posteriyor duvar kalınlığı (SVPDK) ve interventriküler septum kalınlığı (İVSK) gibi ekokardiyografik parametreler ölçüldü.

Laboratuvar değerlendirme

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda plazma hsCRP seviyesi ölçmek için, kan örnekleri venöz staz olmaksızın antekübital venlerin birinden steril ve antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Serum hsCRP konsantrasyonları nefelometrik Siemens Dade-Behring NBI cihaz ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg/Germany). Normal serum hsCRP seviyeleri 0-3.1 mg/L olarak ölçüldü. Varyasyon kat sayısı gün içi ve günler arası sırasıyla; %3.6 ve %4.1 olarak hesaplandı. Tüm kontrol grubunda poliklinik tetkikleri sırasında aynı yöntemle kanlar alındı ve çalışıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel işlemler SPSS 11 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi içinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. P değeri ≤ 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

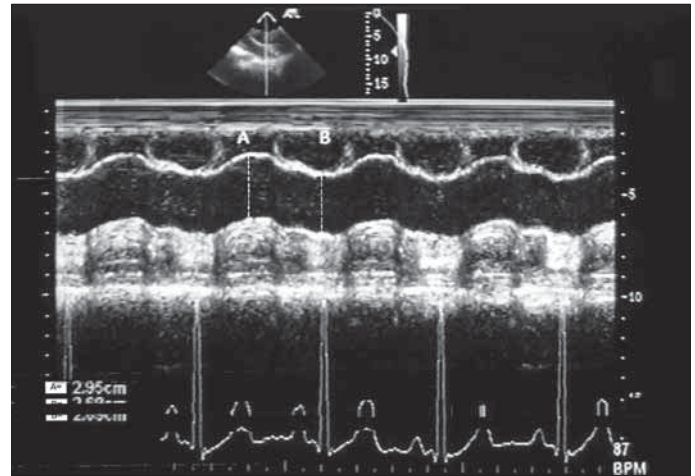
Hastaların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri (Tablo 1)

Gruplar arasında klinik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.005$).

Ekokardiyografik çalışma süresince, hasta ve kontrol grubunda aspirin, statinler, nitratlar, kalsiyum antagonistleri, β -blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE) kullanım sıklığı benzer düzeydeydi. Aynı zamanda hastaların hiçbir antiinflamatuar ajanlar ve antibiyotik almıyordu.

Hastaların aort elastisite özellikleri (Tablo 2)

İki grup arasında aortik sistolik, diyastolik çaplar, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. Aortik sistolik ve diyastolik çapların ölçülmesi aort kapağın 3 cm üstünde M-mode trasesinden alındı

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunun klinik verileri

Değişkenler	KAE grup (n=28)	Kontrol grup (n=25)	p*
Yaş, yıl	59±10	57±12	0.51
VKİ, kg/m ²	27.2±2.8	27.0±3.2	0.80
KH, vuru/dakika	70±9	71±10	0.70
Erkek, n (%)	22 (66.6)	19 (63.3)	0.91
Sigara kullanımı, n (%)	13 (39.3)	12 (37.5)	0.75
Hipertansiyon, n (%)	5 (15.1)	4 (12.5)	0.39
Diyabetes mellitus, n (%)	3 (9.0)	3 (9.3)	0.16
Total kolesterol, mg/dl	185±35	180±41	0.63
LDL, mg/dl	107±32	100±37	0.46
HDL, mg/dl	36±7	39±9	0.18
TG, mg/dl	145±31	138±34	0.43
SVDÇ, cm	4.5±0.7	4.4±0.5	0.56
SVSÇ, cm	2.0±0.3	1.8±0.3	0.09
SAÇ, cm	3.4±0.3	3.2±0.2	0.06
EF, %	55±7	59±9	0.08

Veriler ortalama ±SS ve yüzde olarak sunulmuştur

*Ki-kare testi ve bağımsız örneklem t-testi

EF - sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, HDL - düşük dansiteli lipoprotein, KAE - koroner arter ektazi, KH - kalp hızı, LDL - düşük dansiteli lipoprotein, SAÇ - sol atriyal çap, SVDÇ - sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSÇ - sol ventrikül sistol sonu çap, TG - trigliserit, VKİ - vücut kitle indeksi

fark bulunmadı ($p > 0.005$). Buna rağmen, çalışma ve kontrol grubu arasında nabız basıncı anlamlı olarak farklıydı ($p < 0.05$).

Yine aortik çap değişkenliği koroner ektazi grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$).

Aortik distensibilite ve aortik gerilim kontrol grubuna göre, koroner ektazili hastalarda anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Buna karşın, aortik sertlik indeksi, koroner ektazi grubunda anlamlı olarak artmıştı ($p < 0.001$).

Gruplar arasında hsCRP değerlerine göre karşılaştırılınca, KAE grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu istatis-

tiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Gruplardaki hsCRP düzeyleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Aort elastisite ile hsCRP arasındaki ilişki

Koroner arter ektazi grubunda hsCRP seviyeleri ile aortik sertlik parametreleri birlikte değerlendirildiğinde, AG ve AD ile negatif ($r=-0.862$; $p<0.001$; $r=-0.699$; $p<0.001$), ASİ ile pozitif ($r=0.852$; $p<0.001$) ilişki vardı.

Yüksek duyarlı CRP ile distensibilite ve ASİ arasındaki ilişki sırası ile Şekil 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızın en önemli sonucu enflamatuvar bir protein olan hsCRP seviyeleri ile aortik sertlik arasında pozitif lineer bir korelasyon olduğunun gösterilmesidir.

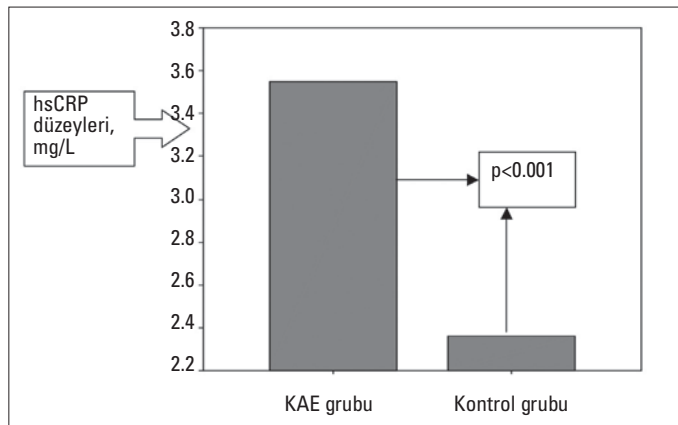
Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun aortik sertlik parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	KAE grup (n=28)	Kontrol grup (n=25)	p*
SKB, mmHg	136±10	128±9	AD
DKB, mmHg	68±8	70±8	AD
NB, mmHg	68±10	58±6	<0.05
AoSÇ, cm	3.1±0.3	3.3±0.4	AD
AoDÇ, cm	2.8±0.2	2.5±0.4	AD
AÇD, cm	0.4±0.1	0.8±0.2	<0.001
AG, %	14±4	32±9	<0.001
Ad, cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³	4.1±1.9	10.4±1.8	<0.001
ASİ	14.2±2.6	5.9±1.8	<0.001
hsCRP, mg/L	3.9±0.7	2.2±0.3	<0.001

Veriler ortalama±SS olarak sunulmuştur

*bağımsız örneklem t testi kullanıldı

AÇD - aortik çap değişikliği, Ad - aortik distensibilite, AoDÇ - aortik diastolik çap, AG - aortik gerginlik, AoSÇ - aortik sistolik çap, ASİ - aortik sertlik indeksi, CRP - C-reaktif protein, DKB - diastolik kan basıncı, KAE - koroner arter ektazi, NB - nabız basıncı, SKB - sistolik kan basıncı



Şekil 2. KAE grubu ile kontrol grubu hsCRP düzeyleri

Bağımsız örneklem t-testi

KAE - koroner arter ektazisi, hsCRP - yüksek duyarlılık C - reaktif protein

Arteriyel elastikiyetin değerlendirilmesinde, aortik sertlik basit ve önemli bir metottür. Aortik sertlik damar duvarının elastikiyetini ya da distensibilitesini gösterir. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara ve yaşlanma ile arteriyel sertlik artmaktadır (7-16). Ayrıca yapılan çalışmalarda, arteriyel sertlikteki artışın kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir (17-19, 25, 26).

Ekokardiyografi büyük arterlerdeki distensibiliteyi belirlemek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmada, aortik distensibiliteyi değerlendirmek için daha önceden Lacombe ve ark. (20) ile Sahn ve ark. (19) tarafından kullanılan transtorasik ekokardiyografi tekniğini kullandık.

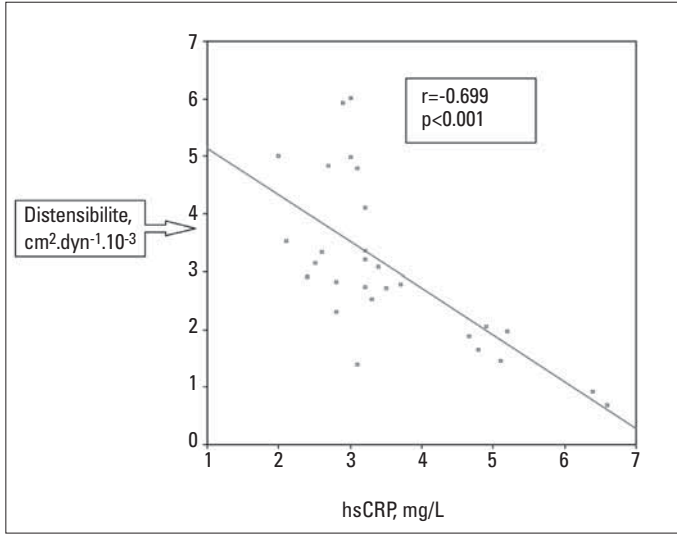
Tüm vakaların ekokardiyografik görüntüleri iyi kalitedeydi. Çalışmamızda, aortik çaplar transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Aortik sertlik kardiyovasküler hastalıklarda arteriyel duvar bütünlüğüne, koroner perfüzyona ve sol ventrikül fonksiyonu üzerinde zararlı etkiye sahiptir. Arteriyel sertlik sistolik kan basıncı artışına bağlı olarak artar. Diğer bir deyişle, distensibilite sertliği ölçer, büyük arterlerin mekaniksel gerilimleri hakkında bilgi verir (5, 6). Sonuç olarak, artmış arteriyel sertlik veya azalmış distensibilite sol ventrikül yükünü ve miyokardiyal oksijen talebini artırarak, sol ventriküler fonksiyonlarını ve koroner kan akımını bozar.

Bu çalışmada, kullanılan eko tekniği ile normal koroner arterlere sahip kontrol grubu ile KAE grubu karşılaştırıldığında, koroner ektazili hastalarda aortik gerginlik ve distensibilitenin bozulmuş olduğu gösterildi. Başka bir deyişle, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığında olduğu gibi arteriyel sertlikteki artış koroner ektazisi olan hastalarda da tespit edildi (21). Koşar ve ark. (21) etiolojisinde aterosklerozun da suçlandığı KAE'nin lokalize bir hastalık olmaktan çok diffüz bir hastalık olduğunu ve artmış aortik sertlikle birlikte olduğunu gösterdiler.

Ateroskleroz, endotelial disfonksiyona ve bozulmuş endotelial bağımlı vazodilatasyona sebep olan enflamatuvar bir hastalıktır (23, 27-30).

Aterosklerozun tüm evrelerinde enflamasyonun rol aldığına dair artan kanıtlar vardır. Bir enflamatuvar protein olan hsCRP, aterosklerotik sürece direkt olarak katkıda bulunmaktadır (23). Aksine artmış aterosklerotik yükte hsCRP seviyesini artırmaktadır. Yüksek duyarlı-CRP, erken aterosklerotik lezyonların intima-sında depolanır ve monositler için kemotaktiktir (23). Yüksek duyarlı-CRP erken monosit aracılığıyla erken ateroskleroza rol oynar. Yedi prospektif çalışmanın meta-analizinde, artmış hsCRP koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve iskemik stroke'un gelecekte risk tahmininde faydalı olduğunu göstermektedir. Artmış hsCRP seviyeleri, diyabet ve hipertansiyon gelişmesinde, karotis intima-media kalınlığından bağımsız stroke (22, 30, 31) ve miyokardiyal enfarktüsünde prediktif değere sahiptir. Tüm popülasyonlarda bazal hsCRP seviyesi ile gelecekte kardiyovasküler olay riski arasında tutarlı bir ilişki vardır. Yüksek duyarlı-CRP'nin ortaya çıkması koroner arter hastalığında enflamasyonun rolünün anlaşılmasında büyük katkı sağlamıştır. Çok



Şekil 3. Koroner arter ektazisi grubunda distensibilite ve hsCRP arasındaki ilişki

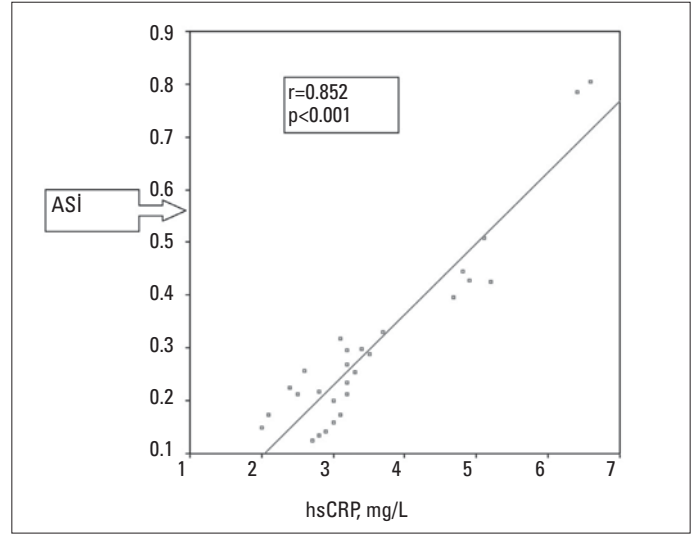
Spearman korelasyon testi
hsCRP - yüksek duyarlılıklı C - reaktif protein

sayıda prospektif epidemiyolojik çalışmalarda, artmış hsCRP seviyesinin kardiyovasküler riski arttırdığı açıkça gösterilmiştir (22, 23, 30-33). Koroner arter hastalığında altta yatan enflamatuvar mekanizmaları bilinmesine rağmen, izole KAE'nin patogenezinde enflamasyonun rolü hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu konu ile ilgili yapılmış histopatolojik çalışmalar göz önüne alındığında, KAE'li hastaların postmortem histopatolojik sonuçları, KAE hastalarında koroner arter hastalığından daha geniş ve daha şiddetli vasküler enflamasyonun olduğunu göstermiştir. Muhtemelen bu durum koroner dolaşımdaki vasküler tabakaların tümünü içermekte ve KAE'nin patogenezinde rol oynamaktadır.

Turhan ve ark.larının (24) yapmış olduğu bir çalışmada anjiyografik olarak normal koroner artere sahip olan grup ile koroner arter hastalığı olanlar ve izole koroner ektazi olan hastalardaki hsCRP seviyeleri karşılaştırılmış ve hsCRP seviyesinin KAE'li, koroner arter hastalıklı grupta kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde ektazili hastalarda kontrol grubuna göre serum hsCRP seviyelerinin artmış olduğunu gösterdik. Bu durum koroner arter hastalığında olduğu gibi KAE'de de kronik bir enflamatuvar durumun olduğunu göstermektedir.

Koroner arter ektazili hastalarda daha önceden yapılan çalışmalarda, aortik sertlik ve hsCRP seviyeleri kontrol grubuna göre artmış bulunmuştu (24). Dolayısı ile bizim bulgularımız şaşırıcı değildir. Bu çalışmada artmış hsCRP seviyelerine paralel olarak, arteriyel damar duvarı fonksiyonlarını gösteren önemli bir parametre olan arteriyel sertliğin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, literatüre kazandırdığımızı düşündüğümüz yeni bir bulgudur.

Daha önceden Senen ve ark.ları (34) tarafından diffüz bir hastalık olduğu belirtilen KAE'sinde artmış serum hsCRP seviyeleri, önceki çalışmalara paralel olarak, endotel disfonksiyonun patogenezinde enflamasyonun rolünü göstermektedir. Plazma



Şekil 4. Koroner arter ektazisi grubunda aortik sertlik indeksi (ASI) ve hsCRP arasındaki ilişki

Spearman korelasyon testi
hsCRP - yüksek duyarlılıklı C - reaktif protein

hsCRP seviyeleri koroner endotel disfonksiyonuna ve endotelial hücre aktivasyonuna paralel olarak arttığı bilinmektedir. Endotelial disfonksiyon vasküler düz kas hücre proliferasyonuna, sonuçta bu durum intima-media kalınlığının artmasına ve erken ateroskleroza neden olur (29, 35).

Artmış plazma hsCRP seviyeleri koroner olaylar ve kompleks koroner lezyonlarla birlikte olduğu rapor edilmiştir (24, 30). Böylece, artmış yüksek hsCRP seviyesine sahip KAE'li hastalar normal koroner arterlere sahip gruba göre, kardiyovasküler olaylar için artmış riske sahiptir.

Duprez ve ark. (36) büyük arterlerdeki sertlik ile aterosklerozun erken markeri olan hsCRP arasında önemli ilişki olduğunu gösterdiler.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu benzer medikal tedavi almaktaydı. Çünkü değişik antihipertansif ajanlar, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri ve vazodilatörler (nitratlar vs.) gibi ajanlar arteriyel mediada düz kas gevşemesi ya da kalp hızı ve ön yükte değişiklik yaparak kan basıncı aracılığıyla aortik elastik parametreleri etkileyebilir (37-40). Ayrıca, aspirin, fibratlar, niasin ve statin gibi bazı ilaçlar hsC-reaktif proteini azaltabilirler, bu protein sistemik enflamasyon markeridir, sistemik inflamasyon göstergeleri büyük arterlerde aortik sertlik parametrelerini etkileyebilir. Ancak çalışmamızda, bu medikasyonların hsCRP ve arteriyel sertliğe etkileri göz önüne alınmadı.

Sonuç olarak, koroner arter hastalığında olduğu gibi koroner ektazili olgularda da hsCRP düzeyleri ve aortik sertlik kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu artışlar birbiriyle paraleldi. Bu sonuçlar hsCRP düzeyleri ile aortik sertlikteki bozulmanın ilişkili olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle; koroner arter ektazisi olgularında, hem hsCRP düzeyleri, hem de aortik sertlikteki artış, endotel disfonksiyonu ve sublinik aterosklerozu yansıtmaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının az olması ve hastaların aldıkları tedavinin aortik sertlik parametrelerini ve hsCRP düzeyini ne kadar etkileyip, etkilemediğinin bilinmemesiydi. Bu nedenle çalışmamızdan çıkan sonucu doğrulamak için, geniş sayıda hastaları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışmada daha önceki çalışmamızda belirttiğimiz gibi, KAE'de artmış aortik sertliğe ek olarak, enflamatuvar marker olan hsCRP arasındaki ilişki değerlendirildi. Her iki parametredeki artışın da istatistik olarak kontrol grubuna göre anlamlı olduğu saptandı. Koroner arter ektazisi olan hasta grubunda, kontrol grubuna göre hsCRP ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi. Koroner arter ektazisi olan hastalarda aortun elastik özellikleri ile hsCRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Befeler B, Aranda MJ, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977; 62: 597-607.
2. Falsetti HL, Carrol RJ. Coronary aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest* 1976; 69: 630-6.
3. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-22.
4. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Bhushan V, Kane JP, et al. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995; 91: 1375-80.
5. Peterson LN, Jensen RE, Parnell R. Mechanical proper-ties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960; 8: 622-39.
6. Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall. *McDonald's blood flow in arteries*. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988.
7. O'Rourke MF, Mancina G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999; 17: 1-4.
8. Toutouzas K, Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Tousoulis D, Tsioufis C. Aortic pressure-diameter relation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: new insights. *Diabetologia* 2000; 43: 1070-5.
9. Christensen T, Neubauer B. Arterial wall stiffness in insulin-dependent diabetes mellitus. An in vivo study. *Acta Radiol* 1987; 28: 207-8.
10. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
11. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78-86.
12. Nollen GJ, Meijboom LJ, Groenink M, Timmermans J, Barentsz JO, Merchant N, et al. Comparison of aortic elasticity in patients with the Marfan syndrome with and without aortic root replacement. *Am J Cardiol* 2003; 91: 637-40.
13. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Pitsavos C, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1911-7.
14. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41: 183-7.
15. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119-29.
16. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669-82.
17. Stefanadis C, Dornellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390-6.
18. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
19. Sahn D, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
20. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992; 13: 1040-5.
21. Koşar F, Sincer İ, Aksoy Y, Topal E, Çehreli Ş. Increased aortic stiffness in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 499-504.
22. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently co-localizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-92.
23. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094-9.
24. Turhan H, Erbay A, Yaşar AS, Balcı M, Biçer A, Yetkin E. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1303-6.
25. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
26. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
27. Geer JC, McGill HC Jr, Strong JP. The fine structure of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1961; 38: 263-87.
28. Hansson G, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. New York: Lippincott-Raven; 1996. p.557-68.
29. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
30. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 108: 166-70.
31. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 2003; 107: 2016-20.

32. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 916-24.
33. 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* 2001; 47: 444-50.
34. Senen K, Yetkin E, Turhan H, Atak R, Sivri N, Battaloğlu B, et al. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame counts in patients with isolated coronary artery ectasia. *Heart Vessels* 2004; 19: 23-6.
35. Arroyo-Espliguero R, Mollichelli N, Avanzas P, Zouridakis E, Newey VR, Nasirski DK, et al. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2003; 24: 2006-11.
36. Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G, Hoke L, Florea N, Cohn JN. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 515-9.
37. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
38. Fitchett DH, Simkus GJ, Beaudry JP, Marpole DG. Reflected pressure waves in the ascending aorta: effect of glyceryl trinitrate. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 494-500.
39. Yaginuma T, Avolio A, O'Rourke M, Nichols W, Morgan JJ, Roy P, et al. Effect of glyceryl trinitrate on peripheral arteries alters left ventricular hydraulic load in man. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 153-60.
40. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17: 103-11.