

BRONŞİYAL ASTIMLI HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI PREVALANSI

(The Prevalance of Coronary Heart Disease in Patients with Bronchial Asthma)

Tayyibe Saler*, Gülfidan Çakmak**, Yeşim Gürkan***, Esra Ataoğlu*, Mustafa Yenigün****,
Zuhal Sağlam*****, Aylin Ayer***, Makbule Ulusoy***, Macit Koldaş*****, Levent Ümit Temiz,
Süleyman Ahbab*****, Fuat Şar

Özet

Son yıllarda koroner kalp hastalığının fizyopatolojisinde kronik inflamasyon da sorumlu tutulmaktadır. Biz de çalışmamızda kronik inflamatuvar bir hastalık olan bronşial astımlı hastalarda koroner kalp hastalığı görülme sıklığını egzersiz elektrokardiografi testi ile araştırdık. Göğüs hastalıkları polikliniğimizden takip edilen, koroner kalp hastalığı için herhangi bir riske sahip olmayan, hafif-orta derece bronşial astımlı 52 hasta (K:36, ort yaş:33.03±9.91, E:16, ort yaş: 26.00±9.72) çalışmaya alındı. Hastaların yakın zamanda geçirilmiş astım atağı mevcut değildi. 8 hasta astım için herhangi bir tedavi almazken 31'i inhaler β_2 agonist, 12'si inhaler β_2 agonist+inhaler kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Hastaların 29'unda ev tozlarına karşı deri testi pozitif olup ortalama Ig E düzeyi 319.66±574.22 IU/ml idi. C-reaktif protein (CRP): 4.22±5.16 mg/dl, ferritin:73.66±31.57 ng/ml, eozinofilik katyonik protein (ECP):11.22±11.16 μ g/l idi. İstirahat elektrokardiyografisi değerlendirilen hastalara modifiye Bruce protokolüne göre efor testi yapıldı. Hastalarımızın hepsinde efor testi iskemik açıdan negatif olarak değerlendirildi. Sonuç olarak her iki hastalığın fizyopatolojisinde inflamatuvar olayların da rolü olduğu kabul edilse de, çalışmamızda bronşial astımlı hastalarda artmış bir koroner kalp hastalığı prevalansı saptamadık.

Summary

Recently, chronic inflammation is held responsible in the pathogenesis of coronary heart disease. We assessed the prevalence of coronary heart disease in patients with bronchial asthma which is also a chronic inflammatory disease by exercise electrocardiography test. 52 patients Female (F):36, mean age:33.03±9.91, Male (M):16, mean age: 26.00±9.72 with mild to moderate bronchial asthma without any risk for coronary heart disease who have been regularly attending to the outpatient clinic of chest disease are enrolled into the study. None of the patients had acute asthmatic attack recently. As 8 patients were not receiving any treatment, 31 of them were receiving inhaler β_2 adrenergic agonist therapy and 12 were receiving both inhaled β_2 adrenergic agonists and inhaler corticosteroids. Skin tests for 29 of the patients revealed positivity for house dusts while mean levels of Ig E were 319.66±574.22 IU/ml. The levels of CRP was measured as 4.22±5.16 mg/dl. Serum levels of ferritin was 73.66±31.57 ng/ml, and eosinophilic cationic protein (ECP) was 11.22±11.16 μ g/l. After the assessment of resting electrocardiography tests, the patients were reevaluated by exercise testing according to modified Bruce protocol. Exercise testing did not result with ischemia in any of the patients. In conclusion, although it is accepted that inflammation plays a major role in the pathophysiology of both diseases, we did not find an increase in the prevalence of coronary heart disease in patients with bronchial asthma in our study.

- * Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıklar Kliniği Dahiliye Uzmanı
- ** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıklar Kliniği Göğüs Hastalıkları Kliniği
- *** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıklar Kliniği Dahiliye Uzmanı
- **** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıklar Kliniği Klinik Şefi
- ***** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıklar Kliniği Aile Hekimliği
- ***** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Şef Muavini
- ***** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıklar Kliniği Asistanı

GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan sıklıkta mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın gelişimindeki risklerin belirlenmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Koroner kalp hastalığı gelişiminde genetik yatkınlık, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, obezite, ileri yaş bilinen risk faktörleri iken son yıllarda kronik inflamasyonun da önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (10,11).

Bronşial astım kronik inflamatuvar bir hastalık olup, bu inflamasyonda birçok hücre özellikle mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler önemli role sahiptirler. Hava yolu inflamasyonu, hava yollarının değişik uyaranlara karşı aşırı cevabına (bronşiyal hiperreaktivite)ve yaygın değişken hava akımı obstrüksiyonuna neden olmaktadır. Mast hücresi veya benzeri hücrelerin duvarlarında bulunan fosfatidil serinden fosfatidil etanolamin oluşur. Fosfatidil etanolaminden ise metil transferaz I ve II enzimi aracılığı ile fosfatidil kolin, bundan da fosfolipaz A₂ enziminin etkisi ile araşidonik asit oluşur. Bu aşamada araşidonik aside lipooksijenaz enziminin etki etmesi halinde lökotrienler (LT-B₄, LT- C₄, LT-E₄), siklooksijenaz enziminin etki etmesi halinde ise prostoglandinler (PG D₂, PG E₂, PG F₂, PG I₂, Tromboksan A₂, PAF=platelet activating factor) oluşur. Tüm bunların etkisi ile mukoza ve submukozada inflamasyon, ödem, mukus hipersekresyonu gelişir. Eosinofil granül metaboliti olan major basic protein (MBP), eosinophilic cationic protein (ECP) ve eosinophilic derived neuropeptid (EDN) hücrelerde sitolizle birlikte doku yıkımı ve degranulasyon oluşturur. Sentezledikleri lipid mediyatörler, sitokinler ve nöropeptidler inflamasyonu ve kronikleşmeyi arttırmırlar (1,2). Genellikle antijen sunan hücrelerden, mast hücrelerinden ve Th 2 lenfositlerden salınan TNF- α , IL₁, IFN- γ ve IL₄ endotel ve epitel hücreleri üzerindeki özgül reseptörlerle etkileşime girerek adhezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına, inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine göçünü yönlendiren bazı kemotaktik mediatörler de (LT-B₄, PAF, IL-5,IL-8) sekrete edilmesine neden olmaktadır. Bütün bu maddelerin etkisi ile hava yollarında obstrüksiyon oluşmakta ve bu obstrüksiyon kendiliğinden ya da ilaç tedavisi ile düzelmektedir.

Endotel arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan, tek sıra halinde dizilmiş hücrelerden oluşmuş bir tabakadır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen, trombus oluşumuna dirençli, pek çok vasoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının üretiminden sorumlu metabolik olarak etkin bir dokudur. Endotel hücresi hasar gördüğünde inflamatuvar yanıt olarak TNF- α ve IL-1 salgılanır. Bunların etkisiyle de T lenfosit, makrofaj ve düz kas hücrelerinden TNF- α , IL-1, IFN- γ salınır. Böylece endotelin vasodilatatör salgılama yeteneği azalır, tromboza eğilim artar.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğinden takip edilen 52 hafif-orta dereceli bronşial astım hastası (K :36, yaş ortalaması:33.03 $\pm$ 9.91, E:16, yaş ortalaması :26.00 $\pm$ 9.72) çalışmaya alındı. Ortalama vücut kitle indeksi 24.67 $\pm$ 5.41 kg/m², ortalama kan basıncı diastolik TA:75.19 $\pm$ 6.56 mm/Hg, sistolik TA:122.02 $\pm$ 9.81 mm/Hg idi. Hastaların hiçbirinde sigara içme anamnezi ve koroner kalp hastalığına yönelik aile hikayesi mevcut değildi. Tüm bireylerin açlık kan şekeri, ürik asit, lipid düzeylerine bakıldı ve normal sınırdaki olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların allerji öyküleri sorgulanıp kan Ig E düzeyleri bakılıp cilt testleri yapıldı. Ig E düzeyleri Immulite 2000 cihazında fotometrik yöntemle çalışıldı. Erişkinlerdeki değerleri 0-87 IU/mL arasında normal olarak değerlendirildi. Ayrıca hemogram analizleri yapıldı, serumda inflamasyon belirteçlerinden C reaktif protein (CRP), ECP ve ferritin düzeyleri incelendi. Serum CRP ve ferritin düzeyleri nefelometrik yöntemle incelendi. Hastaların solunum fonksiyon testleri hastanemiz solunum laboratuvarında Master Jaeger (4.5 versiyonu) cihazı ile yapıldı. İstirahat elektrokardiografileri değerlendirilen çalışma hastalarına koroner kalp hastalığı açısından ileri tetkik edilmek üzere egzersiz EKG ünitesinde modifiye Bruce protokolüne göre egzersiz testi yapıldı.

Egzersiz EKG testi: Koroner arter hastalığının varlığının, ağırlığının ve prognozunun değerlendirilmesinde egzersiz elektrokardiografisi en yaygın kullanılan ve en çok çalışılmış olan noninvaziv

testtir (3,4,5,6). Koroner kalp hastalığı tanısı için egzersiz EKG'sinde en yararlı değişken egzersiz sırasında ve toparlanma dönemindeki ST segment değişikliğidir. Egzersiz sırasında 1 mm veya daha fazla horizontal ya da downsloping ST segment depresyonuna tipik göğüs ağrısının eşlik etmesi durumunda, koroner arter hastalığı tanısında testin prediktif değeri %90'dır (7). ST segment depresyonunun 2 mm veya daha fazla olması ciddi koroner hastalığı için hemen hemen diagnostiktir (8). Egzersizle ilişkili QRS uzaması da egzersizle ilişkili iskeminin sonucudur ve egzersizle ilişkili segmental kontraksiyon kusuru ile olmaktadır (7,9). Egzersiz EKG'si için treadmill protokollerinden en sık Bruce protokolu kullanılmaktadır (7,10,11).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm parametreler sayısal ve sınıfsal olarak gruplandırılıp genel özellikler belirlendi. Gruplar arası ortalama değerlerin karşılaştırılmasında t-testi, kategorik parametrelerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 52 hastanın cinsiyet ve yaş ortalama dağılımı sırasıyla K:36, yaş: 33.03±9.91, E:16, yaş: 26.03± 9.91 yıldır. Ortalama vücut kitle indeksi 24.67±5.41 kg/m², ortalama kan basıncı diyastolik:75.19±6.56 mm/Hg, sistolik 122.02±9.81 mm/Hg idi. İstirahat EKG'sinde iskemi düşündürecek bulgu yoktu. Ortalama QT mesafesi K:0.38 ±0.04 mm, E:0.39 ± 0.04 mm olup uzamış QT olgusu saptanmadı. Bronşial astım için ortalama hastalık süresi 5.69±4.41 yıldır. Hastaların 8'i herhangi bir bronşial astım tedavisi almazken, 31'i inhale β adrenerjik agonist, 12'si inhale β adrenerjik agonist+ inhale kortikosteroid kullanmaktaydı. Hastaların 36'sında allerjik rinit, allerjik konjunktivit veya allerjik dermatitten en az biri, 12 hastada ise her üç allerji çeşidi mevcutken, 4 hastada allerji mevcut değildi. Ortalama IgE düzeyi 319.66±574.21 olup 29 hastada çeşitli allerjenlere karşı cilt testi pozitif bulundu. CRP, ECP, ferritinin ortalama kan düzeyleri sırasıyla 4.22±5.15, 11.22±11.16, 73.66 ±31.57 idi. Hastaların eozinofili değeri ortalama: 3.59±3.39, lökosit değeri : 7739.61±2029.18 saptandı. Solunum fonksiyon testi değişkenlerine bakıldığında FVC: 3894.71±1021.83, FVC % 195.57±605.15, FEV₁:2950.00±826.49, FEV₁:%96.98±19.95, FEV₁/FVC%:74.31±13.14, FEF₂₅₋₇₅: 4.68±2.09, FEF₂₅₋₇₅:%75.36±29.29, PEF:5.54±2.21, PEF %:78.00±26.85 bulundu. Solunum fonksiyon testi bozuk olan hastalarda ortalama QT mesafesi 0.40±0.030 mm, solunum fonksiyon testi normal olanlarda ise QT mesafesi 0.38±0.036 mm olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır p=0.047. Egzersiz elektrokardiografi testi hastaların tümünde koroner kalp hastalığı açısından negatif saptandı. İstatistiksel veriler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1.

	N	Ort	SS
YAŞ	52	31.50	10.89
STA	52	122	9.815
DTA	52	75.19	6.565
QT	52	.3904	.0349
FVC	52	3966	904.0
FVC%	52	113	14.99
FEV1	52	2936	824.4
FEV1%	52	96.54	20.01
FEV1/FVC	52	74.08	13.12
FEF25-75	52	4.59	2.128
FEF25-75%	52	74.71	28.94
PEF	52	5.22	2.234
PEF%	52	74.94	27.20
IGE	52	314	570.2
ECP	52	11.2	11.22
CRP	52	4.22	5.159
FERRITIN	52	73.66	31.57
Eosinofili	52	3.463	3.398
HB	52	13.5	1.350
L...KOSIT	52	7720	2014
†ASIT	52	3.551	1.214
KŞ	52	95.00	10.11
BUN	52	17.83	9.018
Kolesterol	52	170	40.02
TG	52	102	47.55
LDL	52	100	31.68
HDL	52	50.08	11.02
VLDL	52	20.66	9.560
BMI	52	24.67	5.411
HASTS†RE	52	5.69	4.413

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarla koroner arter hastalığı gelişiminde kronik inflamasyonun önemi vurgulanmaktadır. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin (esas olarak C reaktif protein) düzeyleri ile plak rüptürüne bağlı klinik olay riski arasında korelasyon gösterilmiş olan bazı çalışmalarda, aterosklerozun inflamatuvar temeli onaylanmıştır (12,13). Klinik olaylarla benzer korelasyonlar, çözünebilir ICAM-1 (14), VCAM-1 (15,16), P-selektin (17) ve interlökin-6 (CRP üretiminin primer uyararı) (18) gibi diğer inflamasyon belirteçleri için de gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları bazıları tarafından aterosklerozun, örneğin kronik infeksiyon gibi sistemik inflamatuvar bir sürecin bir sonucu olarak ortaya çıktığı şeklinde, bazıları tarafından da, aterosklerozun kendi inflamatuvar süreçlerini yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır. Biz de bu görüşlerden yola çıkarak, hastalık gelişiminde kronik inflamasyonun en iyi gösterildiği bronşiyal astımlı bireylerde koroner arter hastalığı prevalansını araştırdık.

Literatürde astım bronşiyale ile koroner arter hastalığının birlikteliğini araştıran çok az yayın vardır ve bunlara göre fizyopatolojide çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Son bilgiler göz önüne alındığında akut faz reaktanlarından CRP'nin akut koroner olaylarla güçlü bir ilişkisinin olduğu, fakat kronik stabil iskemik hastalıkla ilişkilendirilmesinin mümkün olmadığı ileri sürülmektedir. Çalışmaya aldığımız hastaların hiçbirinde akut koroner sendrom hikayesi bulunmamakta idi. Yapılan egzersiz EKG testi ile de hastalarda kronik stabil iskemik bir olay varlığı gösterilemedi. Literatürde daha çok, koroner arterleri normal, astımı olan, akut miyokard infarktüsüne olgu sunumları mevcuttur. Astımı olan ve normal koroner arterlere sahip miyokard infarktüsü geçirmiş olgularda prostoglandin üretiminde değişiklik, histamin salınımı, trombosit aktivasyonu, tromboksan A₂/Prostoglandin I₂ oranındaki bozulma, koroner vasospazm indüksiyonu sorumlu tutulmaktadır.

Fizyolojik durumda akciğerlerde predominant olarak, bir vasoaktif madde olan Prostaglandin I₂, astım gibi patolojik durumlarda ise güçlü bir vasokonstriktör madde olan Tromboksan A₂ predominant olarak üretilmektedir (19). Allerjik astım atağı sırasında histamin ve Tromboksan A₂ gibi vasoaktif mediyatörler akciğerlerden salınıp sistemik dolaşıma geçmektedirler. Histaminin hem H₁ hem de H₂ reseptörler yolu ile kalbe geniş bir etkisi vardır ve normal ya da normale yakın koroner arterlere sahip olan hastalarda dahi güçlü bir koroner vasospastik etkisi olduğu gösterilmiştir (20,22).

Bazı hayvan deneyleri göstermiştir ki yüksek LDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz gelişiminde çok önemli role sahiptir. Hayvan modelleri, inflamatuvar hücre toplanmasının aterosklerozun patogeneziindeki önemini göstermiştir. Ancak lipid yokluğunda intima inflamatuvar hücreler hiçbir zaman görülmediği için, sonuçlar subendotelial lipid birikiminin ateroskleroz gelişimi için gerekli olduğunu göstermiştir (23). HDL kolesterol ise kısmen adezyon moleküllerinin endotelial hücreye taşınmasına engel olarak aterosklerotik damar hastalığına karşı koruyucudur. Çalışmamızda hastaların ortalama LDL kolesterol düzeyi 100.44±31.67, HDL kolesterol düzeyi ise 50.08±11.02 bulundu. Bu değerler aterosklerotik koroner kalp hastalığından koruyucu değerlerdir.

Genel olarak erken ateroskleroz kendisini belli edene kadar semptomsuz ilerler ve egzersiz gibi artan oksijen gereksinimi durumlarında bu durum kendini anjina gibi iskemik semptomlarla gösterir.

SONUÇ

Literatürdeki çalışma ve olgu sunumları bronşiyal astım hastalığı ile akut miyokard infarktüsünü çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirmektedir. Çalışmamızda stabil durumdaki bronşiyal astım hastalarına (astım tedavisi alan ve almayan tüm hastalar) uygulanan egzersiz EKG testi negatif saptandı. Bu da bize fizyopatolojisinde kronik inflamasyonun sorumlu tutulduğu bronşiyal astımın, koroner iskemik hastalık prevalansında artışa neden olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R eds. 3Nd ed. New York: Mc Grow-Hill; 1998: 721-783
2. National Heart, Lung and Blood Institute. Guideliness for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication No:2-3658. Revised 2002; 68-137
3. Okin PM, Kligfield P, Ameisen O. Recovery phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain: identification of coronary artery disease by the rate-recovery loop: *Circulation* 1989; 80, 533-41.
4. Kligfield P, Ameisen O, Okin PM. Heart rate adjustment of ST segment depression for improved detection of coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 245-255.
5. Heupler S, Mehta R, Lobo A, Leung D, Marwick T. Prognostic implications of exercise echocardiography in women with known or suspected coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30 414-20.
6. Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF. Corelation between resting ST segment depression, exercise testing, coronary angiography and long term prognosis. *Am. Heart J.* 1991; 122: 1617-26
7. Braunwald E. Heart Disease (5 th. Ed), Philedelphia 1997; 153-176 1289-1313.

8. Ribisl PM, Morris CK, Kawaguchi T, et al. Angiographic patterns and severe coronary artery disease Exercise test correlates. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1618.
9. Michaelides A, Ryan JM, Vanfossen D, et al. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease. A marker of myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 1993; 126: 1320
10. Schlant R, Alexander WO, Rourke R, Roberts R, Sonnenblick E Hursts. The Heart Arteries and Veins (8 th Ed)1994; New York: 423-991.
11. Gök H. *Klinik Kardiyoloji* 1996; 66-131
12. Ridger PM, Hennekens CH, Burink J E, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
13. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 352: 88-92.
15. De Lemons JA, Henneks CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 423-426.
16. Peter K, Weirich U, Nordt T K, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl 1): 38-43.
17. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selection and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491-495.
18. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apperently health men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
19. Gryglewski RJ, Korbut R, and Ocetkiewicz A. Generation of prostacyclin by lungs in vivo and its release into the arterial circulation. *Nature* 237 765-767(1978).
20. Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N, Baim DS, Harrison DC. Histamine provocation of clinical coronary artery spasm. Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am. Heart J* 1981;102:819-822.
21. Gersh BJ, Basendine MF, Forman B, Walls RS, Beck W. Coronary artery spasm and myocardial infarction in the absence of angiographically demonstrable obstructive coronary disease. *Mayo Clin Proc* (1981);56 700-708
22. Mohammed RJ, Bernard M, Reand JA. Asthma induced myocardial infarction in a patient with normal coranary arteries A case report and a pathogenetic hypothesis. *Journal of Medicine*
23. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb* 1994; 14 133-140.