

Aterosklerozis prevalansı ile Hepatit B Virüs seropozitifliği arasındaki C-Reaktif Protein bağlantılı ilişki

Relationship between Hepatitis B Virus seropositivity and atherosclerosis through C-Reactive Protein

Mehmet Uçmak¹, Vatan Barışık², Hüseyin Can³, Şükran Köse⁴, Ziya Ömer⁵, Dinçer Atıla⁶, Sezgin Vatansever⁷, İlker Özer⁸, Önder Çolakoglu⁹

¹ Uzm.Dr., Özel Şanmed Hastanesi, İç Hastalıkları Birimi, Şanlıurfa, Türkiye

² Uzm.Dr., Özel Metropol Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Birimi, İzmir, Türkiye

³ Uzm.Dr., 11 no.'lu Aile Sağlığı Merkezi, Batman, Türkiye

⁴ Doç.Dr., Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵ Uzm.Dr., İzmir Üniversitesi Medikalpark İzmir Hastanesi, İç Hastalıkları Birimi, İzmir, Türkiye

⁶ Uzm.Dr., Bahçesaray Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Birimi, Van, Türkiye

⁷ Uzm.Dr., Katip Çelebi Üniversitesi Yeşilyurt Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Ünitesi, İzmir, Türkiye

⁸ Uzm.Dr., Özel Metropol Tıp Merkezi, Kardiyoloji Ünitesi, İzmir, Türkiye

⁹ Uzm.Dr., Özel Metropol Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Ünitesi, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Koroner arter hastalığı ile immunglobulin G tipi anti-HBs antikorlar arasındaki ilişkiyi kronik inflamasyonun saptanması açısından C-reaktif protein aracılığı ile saptamak.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 2001 Haziran-2004 Mayıs tarihleri arasında yapılmış olup; göğüs ağrısı olan veya non-invaziv testlerde koroner arter hastalığı şüphesi bulunan, koroner anjiyografi yapılmış, toplam 320 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %43'ünde (n:138) anti-HBs seropozitifliği mevcut iken, %57'sinde (n:182) negatif olarak bulunmuştur. Koroner anjiyografi değerlendirmesinde, %59,4'ünde (n:190) koroner arter hastalığının anjiyografik kanıtları mevcuttur. Anjiyografik koroner arter hastalığı tanılı 190 hastanın %73'ünde (n:139) CRP>0.5 mg/dl saptanırken, tanı almayan 130 hastanın %60'ında (n:80) CRP>0,5 mg/dl saptanmıştır (p:0.018). Anti-HBs seropozitifliği saptanan 138 hastanın %60'ında (n:83), 182 anti-HBs seronegatif hastanın da %60'ında (n:109) anjiyografik koroner arter hastalığı tanısı konulmuştur.

Sonuç: Kronik hepatit B enfeksiyonu esnasındaki antikor sentezi daha yüksek miktarda olduğundan aterosklerotik plak oluşumuna katkısı daha anlamlı olacaktır. Hepatit A seropozitifliği ile koroner arter hastalığı arasındaki bağlantının, hepatit B ile koroner arter hastalığı arasında saptanamamasının (çalışmamızda saptanan sonuç gibi) sebebi, toplumda hepatit A prevalansının hepatit B prevalansına oranla yaklaşık iki kat daha fazla olmasına bağlanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Aterosklerozis, C-reaktif protein, hepatit B virüsü

Abstract

Objective: To determine the relation between coronary artery disease and immunoglobulin G type anti-HBs antibodies in detecting chronic inflammation through C-reactive protein.

Material and Method: This study was performed between June 2001 and May 2004. A total of 320 cases with chest pain, suspected coronary artery disease existed during non-invasive tests and the patients, coronary angiography were applied; were included in the study.

Results: The ratio of the patients who were seropositive for anti-HBs was 43% (n:138), 57% of them (n:182) were found to be negative. 59.4% of patients (n:190) had angiographic evidence of coronary artery disease during the coronary angiography assessment. 73% of these 190 patients (n:138) who were angiographically diagnosed as coronary artery disease, CRP>0.5 mg/dl; whereas 60% of the 130 patients (n:78) who were not diagnosed as coronary artery disease, CRP>0.5 mg/dl (p:0.018). 60% of the anti-HBs seropositive 138 patients (n:83), and %60 of the anti-HBs seronegative 182 patients (n:109) were angiographically diagnosed as coronary artery disease.

Conclusion: As the amount of antibody synthesis during chronic hepatitis B infection is quite high, its contribution to the formation of atherosclerotic plaque is meaningful. Connection between hepatitis A seropositivity and coronary artery disease can not seen between hepatitis B seropositivity and coronary artery disease (such as found in this study results). This is because of the prevalence of hepatitis A in the society is nearly two times more than the prevalence of hepatitis B.

Key words: Atherosclerosis, C-reactive protein, hepatitis B virus

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) en sık mortalite nedeni olup, 65 yaşından küçük asemptomatik hastalarda ilk akut koroner sendrom atağında ölüm oranı yaklaşık %80 civarındadır (1,2). Koroner arter hastalığı genellikle angina pectoris, inme, akut miyokardiyal infarktüs kliniklerine neden olur. Aterosklerotik hastalık koroner arter hastalığının en sık sebebidir. Aterosklerozis; aterosklerotik plağın yıllar içerisinde değişik faktörlerin birleşmesiyle oluşan, kronik hastalık kompleksi olarak tanımlanmaktadır (3). Mekanizması tam olarak bilinmese de, genel olarak kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerinde çeşitli nedenlerle oluşan hasara karşı verilen bir cevap olarak kabul edilmektedir (4). Aterosklerotik sürece sebep olarak bildiklerimiz sigara kullanımı, diabetes mellitus, dislipidemiler, hipertansiyon ve genetik yatkınlıktır. Ancak çoğu hastada genetik risk faktörleri bulunmamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ve giderek artan kanıtlar aterosklerozisin gelişmesinde inflamasyonun etkin rol oynadığını saptamıştır. İnflamasyon makrofaj, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerin proliferasyonu ve aktivasyonu ile bağlantılıdır (5,6). Araştırmalarda inflamasyon kriteri ve risk faktörü saptama aracı olarak C-reactive protein (CRP) kullanılmıştır (7,8). Aterosklerotik komplikasyon ile CRP arasında paralellik saptanmıştır (9). Son dekatta yapılan araştırmalar enfeksiyöz ajanların geleneksel risk faktörleri varlığında daha hızlı olmak üzere, plak oluşumunu ve stabilizasyonunu, dolayısıyla akut koroner sendrom riskini arttırdığını saptamaktadır (10,11). Epidemiyolojik çalışmalar sitomegalovirüs (CMV), Klamidya pnömonia, Helikobakter pilori, Herpes simpleks virüsü (HSV) gibi enfeksiyöz ajanların aterojenik rolleri üzerinde durmuştur (12,13,14). Araştırma yapılan bu ajanların ortak özellikleri intrasellüler yerleşmeleri, kronik enfeksiyon oluşturmaları, toplumda yüksek prevalansa ve insidansa sahip olmaları ve dolayısıyla yerleştiği konakta süregelen bir antikor yanıtı oluşturmalarıdır. Hepatit A virüsü (HAV) vücuttan elimine edilse de yaşam boyu pozitif kalan koruyucu antikorlar ile koroner aterosklerozis arasındaki serolojik bağlantı bir çalışmada gösterilmiştir (15). Hepatit B virüsü de (HBV) dünyada yılda 50 milyon yeni taşıyıcı ve 400 milyon taşıyıcı prevalansı ile önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Türkiye HBV açısından orta endemik bir bölge olup, taşıyıcılık %5 iken seroprevalans (virüsle karşılaşan ama koruyucu antikor gelişen) %45 seviyelerindedir. İmmunglobulin G (IgG) tipi anti-HBs antikorlar yaşam boyu pozitif olarak kalıp kişiyi reeneksiyondan korurlar. (16,17)

Bu çalışmada da; persistan IgG antikor pozitifliğinin endotel hücrelerinde inflamasyona yol açarak

aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunma hipotezinden yola çıkarak; koroner anjiyografi (KAG) ile tanı konan KAH ile IgG tipi anti-HBs antikorlar arasındaki ilişkiyi, kronik inflamasyon bağlantılı CRP aracılığı ile araştırma yaparak saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 2001 Haziran-2004 Mayıs tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılmış olup, göğüs ağrısı olan veya non-invaziv testlerde KAH şüphesi mevcut, koroner anjiyografi yapılan toplam 320 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranmış ve hastalara ait veriler dosyalarından elde edilmiştir.

Koroner anjiyografi femoral arterden girilerek gerçekleştirilmiş; değerlendirmeleri serum ölçüm sonuçlarından haberdar olmayan iki uzman hekim tarafından yapılmıştır. Koroner anjiyografinin KAH açısından pozitif olarak değerlendirilmesi için en az bir büyük koroner damarda, en az \geq 50 darlık saptanması kriteri aranmıştır. Valvüler kalp hastalığı, non-iskemik kardiyomyopatisi olanlar ve herhangi bir nedenle kalp yetmezliği olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca CRP'yi yükseltebilen, herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığa sahip olanlar çalışmadan çıkartılmıştır.

Herbir hasta için kardiyovasküler risk faktörleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, genetik yatkınlık ve sigara kullanımı) sorgulanmıştır. 30 yaşın altında ve 20 yıl önce sigarayı bırakanlar sigara riski açısından negatif kabul edilmişlerdir. Diyabet tedavisi alan veya Amerika Diyabet Birliği tarafından belirlenen kriterlere uyan kan şekeri değerleri olan hastalar, diyabetik olarak kabul edilmişlerdir. Kolesterol tedavisi alan veya total kolesterolü >200 mg/dl olan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edilmişlerdir. Kan basıncı $>139/89$ mm/hg olan veya antihipertansif tedavi alanlar hipertansif riske sahip kabul edilmişlerdir.

Herbir hastadan koroner anjiyografi öncesi serum örnekleri alınarak -20°C 'de saklanmıştır. Hepatit B virüsüne karşı oluşan IgG ve IgM tipi antikorlar enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) sistemiyle saptanmıştır. Serum CRP değerleri floresans polarize immün ölçüm teknikleriyle elde edilmiştir. >0.5 mg/dl değerler pozitif olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen bilgilerin istatistiksel analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. C-reactive protein, anti-HBs antikorlar ve risk faktörleri arasında çapraz değerlendirmeler yapılarak istatistiksel fark aranmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 320 hasta alınmış olup, hastaların yaşları 31 ile 84 arasında değişmektedir (ortalama yaş:56). Çalışmaya alınanların %55'i (n:176) erkek, %45'i (n:144) kadındır. Hastaların %43'ünde (n:138) anti-HBs seropozitifliği mevcut iken, %57'sinde (n:182) negatif olarak bulunmuştur. Koroner anjiyografi değerlendirilmesinde %59,4'ünde (n:190) KAH anjiyografik kanıtları mevcuttur. Anjiyografik KAH tanılı 190 hastanın %73'ünde (n:138) CRP>0.5 mg/dl saptanırken, KAH tanısı almayan 130 hastanın %60'ında (n:78) CRP>0.5 mg/dl saptanmıştır (p:0.018).

Anti-HBs seropozitifliği saptanan 138 hastanın %60'ında (n:83), 182 anti-HBs seronegatif hastanın da %60'ında (n:109) anjiyografik KAH tanısı konulmuştur (p=0.989).

Anti-HBs seropozitifliği ile risk faktörleri arasındaki bağlantı da incelenmiştir. 320 hastanın %55,9'u (n:180) hipertansif olup, hipertansif hastaların %47,2'sinde (n:85); hipertansiyonu olmayan 140 olgunun %37,8'inde (n:53) anti-HBs seropozitifliği saptanmıştır (p:0.085). Çalışmaya alınanların 193'ü (%60,3) diyabetik olup, diyabetik hastaların %42,4'ünde (n:82), diyabeti olmayan 127 olgunun %44'ünde (n:56) anti-HBs seropozitifliği saptanmıştır (p:0.776). Hastaların %50'si (n:160) dislipidemik olup, dislipidemik hastaların %46,2'sinde (n:74), dislipidemi olmayan 160 olgunun %40'ında (n:64) anti-HBs seropozitifliği saptanmıştır (p:0.259). Hastaların %57,8'i (n:185) sigara riski pozitif olup; bu riskli hastaların %45,4'ünde (n:84), sigara riski negatif saptanan 135 olgunun da %40'ında (n:54) anti-HBs seropozitifliği saptanmıştır (p:0.335).

Tartışma

Endotel disfonksiyonunun, aterosklerozisli ve risk faktörü olan hastalarda mevcut olduğu gösterilmiştir (18). Giderek artan seroepidemiolojik çalışmalar aterosklerozisin patogenezisinde enfeksiyöz ajanların rolü olduğunu göstermektedir (11,19). Klamidya pnömonia, Sitomegalovirüs, Helikobakteri pilori, Hepatit A ve B virüsleri araştırma konusu yapılan mikroorganizmalardır (20,21,22,23). Konvansiyonel risk faktörlerine ek olarak enfeksiyöz ajanlarda bağımsız olarak endotel disfonksiyonuna ve koroner arter hastalığına sebep olmaktadır. Artmış CRP seviyeleri kronik, süregelen bir inflamasyonu yansıması açısından önemlidir. Ayrıca artmış CRP seviyesi artmış kardiyovasküler olay ile ilişkilidir (8,24). Enfeksiyöz ajanlar inflamasyona sebep olarak KAH için bağımsız bir risk faktörü olan CRP serum düzeyini arttırmaktadırlar. Bu çalışmada da KAH tanısı alan hastalardaki CRP değerleri KAH tanısı almayan hastalara oranla daha

yüksek olarak saptanmıştır (p<0.05). Enfeksiyon ajanların risk faktörlerinin varlığında daha belirgin olmak üzere endotelde disfonksiyona, inflamasyona ve aterosklerozise yol açabildikleri çalışmalarda gösterilmiştir (19,25).

Yapılan bir çalışmada; kronik hepatit C enfeksiyonu ile karotid aterosklerozisi arasında pozitif ilişki bulunması üzerine; 2001 yılında kronik hepatit B enfeksiyonu ile KAH arasındaki ilişki araştırılmış olup, kronik B hepatitli hastalarda aterosklerotik plak prevalansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (26). Bu çalışma ise Zhu J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan esinlenerek planlanmıştır (15). 2000 yılında Zhu ve arkadaşlarının yaptığı 391 kişilik çalışmada, geçirilmiş hepatit A virüs enfeksiyonunun KAH'ın gelişmesinde bağımsız risk faktörü olduğu kabul edilmiştir. Hepatit B virüsü konaktaki seyri açısından hepatit A'dan farklı olsa da, her iki virüsün de ortak noktası bu virüslere karşı bağışıklık geliştiğinde süregelen ve kalıcı bir immün yanıt oluşturmalarıdır (16,17). Hepatit B virüsü ile toplumda karşılaşma oranı %45 civarında olup, çok azı kronikleşmektedir. Dolayısı ile hepatit A virüsü gibi yaygın bir prevalansa sahip olan hepatit B virüsü de bağışık olan bireylerde anti-HBs antikorunu yüksek seviyede tutmaktadır. Yüksek düzeydeki bu antikorlar antijenik benzerlik gösteren diğer enfeksiyöz ajanların immüniteyi uyarması sonucun da artma göstermektedir. Bu antikorlar hasarlı endotel hücrelerine moleküler benzerlikten dolayı immün cevap oluşturarak aterosklerotik oluşuma katkıda bulunmaktadır. Anti-HBs seropozitifliği tüm bu olası mekanizmalar aracılığı ile KAH prevalansı ile paralellik göstermektedir. Çalışmada anti-HBs pozitifliği prevalansı, anjiyografi yapılan 320 hastada %43 seviyesinde olup, anti-HBs pozitifliği ile KAH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Kronik hepatit B enfeksiyonu esnasındaki antikor sentezi daha yüksek miktarda olduğundan, aterosklerotik plak oluşumuna katkısının daha anlamlı olacağı düşünülmektedir. Hepatit A seropozitifliği ile KAH arasındaki bağlantının hepatit B ile KAH arasında saptanamamasının (çalışmamızda saptanan sonuç gibi) sebebi toplumda hepatit A prevalansının hepatit B prevalansına oranla yaklaşık iki kat daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Kaynaklar

1. National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths, United States, 1994. Monthly Vital Stat Rep 1995;43(13):1-41.
2. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study. JAMA 1971; 215(10):1617-1625.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med 1992; 326(4):242-250.

4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-un update. *N Engl J Med* 1986; 314(8):488-500.
5. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331(7):468-469.
6. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1993; 14:82-87.
7. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332(10):635-641.
8. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary hearth disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144(6):537-547.
9. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349(9050):462-466.
10. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1997; 96(11):4095-4103.
11. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350(9075):430-436.
12. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, et al. A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161(4):618-625.
13. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Epstein SE. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation as reflected by elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(6):1738-1743.
14. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary hearth disease. *Br Heart J* 1994; 71(5):437-439.
15. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Costello R, Csako G, Epstein SE. The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000; 182(6):1583-1587.
16. Kılıçturgay K, Badur S (Eds). *Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaş Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001*
17. Harrison TJ, Dusheiko GM, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JE (eds). *Principles and Practice of Clinical Virology*. 4th ed. John Wiley and Sons Ltd, West Sussex, England, 2000: 187-233.
18. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, et al. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(2):308-317.
19. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA* 1992; 268(1):68-72.
20. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2(8618):983-986.
21. Adam E, Melnick JL, Probstfeld JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2:291-293.
22. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary hearth disease. *Br Heart J* 1994; 71(5):437-439.
23. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, Robertson AL Jr. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1998; 130(1):71-79.
24. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14(1):8-17.
25. Zhu J, Shearer GM, Norman JE, et al. Host response to cytomegalovirus infection as a determinant of susceptibility to coronary artery disease: sex-based differences in inflammation and type of immune response. *Circulation* 2000; 102(20):2491-2496.
26. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in Hepatitis B virus carries. *Circulation* 2002; 105(9):1028-1030.

İletişim:

Uzm.Dr. Hüseyin Can

11 no.'lu Aile Sağlığı Merkezi, Batman, Türkiye

Tel: +90.530.692 7878

e-mail: mdhuseyincannlp@gmail.com