

Sigara içenlerde artmış yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri ve bozulmuş otonomik aktivite

High levels of high-sensitivity C-reactive protein and impaired autonomic activity in smokers

Dr. Ömer Alyan,¹ Dr. Fehmi Kaçmaz,² Dr. Özcan Özdemir,³ Dr. Zülküf Karahan,¹ Dr. Tuncay Taşkesen,¹
Dr. Hikmet İyem,⁴ Dr. Sait Alan,¹ Dr. Aziz Karadede,¹ Dr. Erdoğan İlkay⁵

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kardiyoloji Anabilim Dalı, ⁴Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı, Diyarbakır; ²Bingöl Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Bingöl; ³Akay Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara; ⁵Mesa Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Bu çalışmada, sigara içenlerde yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin, kalp hızı değişkenliği kullanılarak, otonomik aktivite ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya, 66'sı (35 kadın, 31 erkek; ort. yaş 36) sigara içen, 70'i (43 kadın, 27 erkek; 34) sigara içmeyen toplam 136 sağlıklı kişi alındı. Tüm bireylerden kan örnekleri alındı. Ayrıca, kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi için 24 saat süreyle üç kanallı Holter izlemesi yapılarak, ortalama kalp hızı, bütün NN intervallerinin standart sapması (SDNN), 5 dakika ortalama NN intervallerinin standart sapması (SDANN), ardışık NN aralıkları farklılıklarının kareleri toplamının karekökü (RMSSD), yüksek frekans (HF), düşük frekans (LF) değerleri ölçüldü ve LF/HF oranı hesaplandı.

Bulgular: Sigara içen grupta, sigara içme süresi ortalama 13.6±8.2 yıl (dağılım 3-45 yıl), bir günde içilen sigara sayısı ortalama 16.3±7.1 (dağılım 5-40 adet) idi. Sigara içenlerde, ortalama kalp hızı, hs-CRP ve fibrinojen düzeyleri, ortalama trombosit hacmi, beyaz küre sayısı, LF ve LF/HF oranı anlamlı derecede daha yüksek; SDNN, SDANN, RMSSD ve HF anlamlı derecede daha düşük bulundu. Sigara içen grupta hs-CRP ile bir günde içilen sigara sayısı, sigara içme süresi, fibrinojen düzeyi, ortalama trombosit hacmi, beyaz küre sayısı, LF ve LF/HF oranı arasında anlamlı pozitif ilişki; HF, SDNN ve SDANN ile ise anlamlı negatif ilişki bulundu. Bir adet sigara içme bile hs-CRP düzeyini akut olarak 0.07 kat artırmaktaydı (p<0.0001). Lineer regresyon analizinde, bir günde içilen sigara sayısı (β=0.52, p=0.011) ve sigara kullanım süresinin (β=0.073, p<0.0001) hs-CRP düzeyini bağımsız olarak etkilediği görüldü.

Sonuç: Sigara sağlıklı bireylerde, hem sempatovagal dengeyi bozar, hem de hs-CRP düzeyini artırır. Sigara içenlerde bu iki durum birlikte, daha fazla kardiyovasküler olay gelişimine katkıda bulunabilir.

Anahtar sözcükler: C-reaktif protein/analiz; elektrokardiyografi; kalp hızı/fizyoloji; sigara içme/yan etki; sempatetik sinir sistemi/fizyoloji.

Objectives: We investigated the relationship between high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) activity and autonomic nervous activity using heart rate variability in smokers.

Study design: The study consisted of 136 healthy subjects, including 66 smokers (35 women, 31 men; mean age 36 years) and 70 nonsmokers (43 women, 27 men; mean age 34 years). Serum samples were collected from all the subjects. Three-channel, 24-hr Holter monitoring was performed to derive the mean heart rate, standard deviation of normal NN intervals (SDNN), standard deviation of 5-minute mean NN intervals (SDANN), root mean square differences of successive NN intervals (RMSSD), high- (HF) and low- (LF) frequency power components, and the LF/HF ratio.

Results: In smokers, the mean duration of smoking was 13.6±8.2 years (range 3 to 45 years), and the mean number of cigarettes consumed per day was 16.3±7.1 (range 5 to 40). Smokers exhibited significantly higher mean heart rate, hs-CRP and fibrinogen levels, mean platelet volume, white blood cell count, LF, and LF/HF ratio, with significantly lower SDNN, SDANN, RMSSD, and HF values. In smokers, hs-CRP was correlated with the number of cigarettes consumed per day, duration of smoking, fibrinogen level, mean platelet volume, white blood cell count, LF, and LF/HF ratio, and inversely correlated with HF, SDNN, and SDANN. Even smoking a single cigarette resulted in an acute, 0.07-fold increase in the hs-CRP level (p<0.0001). In linear regression analysis, both the number of cigarettes consumed per day (β=0.52, p=0.011) and duration of smoking (β=0.073, p<0.0001) had an independent effect on the hs-CRP level.

Conclusion: Smoking both impairs the sympathovagal balance and increases the hs-CRP activity in otherwise healthy smokers, the combination of which would probably contribute to a higher rate of cardiovascular events.

Key words: C-Reactive protein/analysis; electrocardiography; heart rate/physiology; risk factors; smoking/adverse effects; sympathetic nervous system/physiology.

Geliş tarihi: 11.05.2008 Kabul tarihi: 16.07.2008

Yazışma adresi: Dr. Ömer Alyan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır.
Tel: 0412 - 248 80 01 / 4952 Faks: 0412 - 248 84 40 e-posta: droalyan@yahoo.com

Sigara ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için temel bir risk faktörüdür ve bir günde içilen sigara sayısı ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında doz bağımlı bir ilişki vardır.^[1] Özellikle koroner arter hastalığı olanlarda akut miyokard infarktüsü, ventrikül fibrilasyonu ve ani ölüm gibi kardiyovasküler olaylara neden olabilir.^[2] Altta yatan tetikleyici mekanizma, endotel disfonksiyonu, trombosit agregasyonundaki artış, sempatik aktivitedeki artış ve koroner vazokonstriksiyondur.^[3-5]

Dolaşımdaki kronik inflamasyonun duyarlı bir belirteci olan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) birçok aterotrombotik sendromlar için güçlü bir öngördürücüdür.^[6-8] Birçok büyük çalışmada, dolaşımdaki hs-CRP düzeyinin, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde gelecekteki miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı için güçlü bir bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir.^[9-11]

Kalp hızı değişkenliği (KHD) sempatik ve parasempatik otonomik denge hakkında önemli bilgiler veren ve invaziv olmayan bir yöntemdir. İnflamasyonda olduğu gibi, kardiyak otonomik fonksiyonlardaki bir değişiklik gelecekteki artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir.^[12] Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın sağlıklı erişkinlerde artmış mortalite ile ilişkili olduğu ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ani ölüm için de bir risk oluşturduğu gösterilmiştir.^[13-16] Son zamanlarda, kardiyak otonomik tonustaki bozulma ile hs-CRP düzeyinin ilişkili olduğu ortaya konmuştur.^[17-21] Ayrıca, bu iki sistemin etkileşiminin birbirlerinin etkilerini artırdığı düşünülmektedir.^[17,19] Sigaranın hem inflamasyonu hem de KHD'yi etkilediği bilinmektedir.^[22,23] Ancak, sigara içen sağlıklı bireylerde bu iki belirteç arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bu çalışmada, görünürde tamamen sağlıklı olan sigara içen bireylerde KHD ile hs-CRP düzeyi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

OLGULAR VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu. Çalışmaya toplam 136 sağlıklı kişi alındı. Bunların 66'sı (35 kadın, 31 erkek) sigara içicisiydi; sigara içmeyen grupta ise 70 kişi (43 kadın, 27 erkek) vardı. Değerlendirme testi olarak standart 12-derivasyonlu yüzey elektrokardiyografi kullanıldı. Sağlıklı olmak, görünürde herhangi bir sağlık sorunu olmaması, koroner arter hastalığı veya kronik bir hastalığı düşündüren herhangi bir semptom bulunmaması, fizik muayene ve elektrokardiyografi bulgularının tamamen normal olması olarak tanımlandı. Tüm

bireyler, spesifik olmayan şikayetlerle kardiyoloji polikliniğimize başvuranlar arasından seçildi. Tüm bireylere çalışma sırasında normal günlük aktivitelerine devam etmeleri ve alkol ve kafein içeren içeceklerden uzak durmaları söylendi. Çalışmaya alınan bireylerin hiçbiri herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Serum hs-CRP düzeyini etkileyebilecek diğer nedenlerden kaçınmak için, son iki ay içinde travma ya da cerrahi öyküsü, enfeksiyon öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm bireylerden, bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzalanmış onay formu alındı.

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ölçümü. Tüm bireylerden alınan kan örnekleri sitrik asit içeren tüplerde santrifüj edildikten sonra -80 °C'de saklandı. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyi lateks işaretleli immünonefelometrik yöntemle (latex-enhanced immunonephelometric assay) ölçüldü. Ayrıca, tüm bireylerde tam kan ölçümleri yapıldı ve fibrinojen düzeyi belirlendi.

Kalp hızı değişkenliği. Tüm olgularda 24 saat süreyle üç kanallı Holter (Century 2000/3000 Holter System, version 1.32, Biomedical Systems, St. Louis, ABD) izlemesi yapıldı. Ektopik vurular kayıtlardan silindi ve ardışık tüm RR intervalleri beş dakikalık kayıtlardan elde edildi. Kaydedilen süre 18 saatin altında ve normal sinüs vurusu %85'in altında ise kayıtlar değerlendirmeye alınmadı. Zaman ve frekansa dayanan ölçümler kılavuzlarda önerildiği gibi yapıldı.^[12] Kalp hızı değişkenliğinin analizi için, ortalama kalp hızı, bütün NN intervallerinin standart sapması (SDNN), 5 dakika ortalama NN intervallerinin standart sapması (SDANN), ardışık NN aralıkları farklılıklarının kareleri toplamının karekökü (RMSSD) zamanla ilgili parametrelerden ölçüldü. SDNN'deki azalmanın, sinüs nodunun azalmış vagal aktivitesini ve artmış sempatik aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir.^[12] Kalp hızı değişkenliğinin güç aralıkları olan yüksek frekans (HF: 0.2-0.35 Hz), düşük frekans (LF: 0.02-0.05 Hz), çok düşük frekans (VLF: 0.0033-0.04 Hz) ve ultra düşük frekans (ULF: <0.003 Hz) değerleri frekansa dayalı yöntemlerden FFT (fast Fourier transform) analizi kullanılarak ölçüldü. Çalışmalarda HF parasempatik aktivitenin, LF ise sempatik ve parasempatik aktivitenin belirteci olarak kullanılır.^[24] Ayrıca, sempatovagal dengenin bir göstergesi olan LF/HF oranı da ölçüldü. Yüksek LF/HF (>2) değerleri, sempatik aktivitenin lehine olacak şekilde sempatovagal dengede bir bozulma

Tablo 1. Çalışmaya alınan bireylerin klinik özellikleri ve kalp hızı değişkenliği verileri

	Sigara içen grup (n=66)	Sigara içmeyen grup (n=70)	p
Yaş (yıl)	36±8	34±7	0.2
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	20.5±1.5	20.8±1.6	0.3
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128±6	116±8	<0.0001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	81±5	73±5	<0.0001
Sigara içme süresi (yıl)	13.6±8.2	–	
Bir günde içilen sigara sayısı (n)	16.3±7.1	–	
Kalp hızı (atım/dakika)	88±10	77±11	<0.0001
Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (mg/dl)	2.3±1.3	0.2±0.2	<0.0001
Beyaz küre sayısı (K/ul)	8.1±1.2	6.8±0.9	<0.0001
Ortalama trombosit hacmi (fl)	8.6±0.9	8.1±0.6	0.001
Fibrinojen (g/l)	3.5±0.6	2.5±0.5	<0.0001
Kalp hızı değişkenliği verileri			
Bütün NN intervallerinin standart sapması (SDNN)	53±31	138±62	<0.0001
5 dk ort. NN intervallerinin standart sapması (SDANN)	45±20	115±46	<0.0001
Ardışık NN aralıkları farklılıklarının kareleri toplamının karekökü (RMSSD)	37±19	48±31	0.01
Düşük frekans (LF)			
Gündüz	872±436	408±410	<0.0001
Gece	959±506	421±334	<0.0001
24 saat	866±396	377±360	<0.0001
Yüksek frekans (HF)			
Gündüz	181±117	464±297	<0.0001
Gece	254±178	511±414	0.001
24 saat	182±90	477±222	<0.0001
LF/HF			
Gündüz	5.6±2.7	1.3±1.3	<0.0001
Gece	5.3±3.9	0.9±0.1	<0.0001
24 saat	5.5±2.7	1.0±0.8	<0.0001

olduğunu gösterir.^[24] Frekansa dayalı ölçümler sirkadyen (gündüz, gece, 24 saat) bir değişim gösterirler. Gündüz ölçümleri en az 6, saat en fazla 10 saat; gece ölçümleri ise en az 4 saat, en fazla 6 saati kapsayacak şekilde hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme. Çalışmada elde edilen sayısal değerler ortalama±standart sapma, kategorik değerler ise yüzde ile belirtildi. İki grup arasındaki sayısal değerlerin karşılaştırılması için Student t-testi, yüzdeler arası farkın değerlendirilmesi için ise ki-kare testi kullanıldı. Sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ve kalp hızı değişkenliği parametreleri ile hs-CRP düzeyi arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Sigaranın KHD ve hs-CRP düzeyi üzerine olan bağımsız etkisini değerlendirmek için lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sigara içenler grubunda sigara içme süresi ortalama 13.6±8.2 yıl (dağılım 3-45 yıl) idi. Bir günde

içilen ortalama sigara sayısı 16.3±7.1 (dağılım 5-40 adet) bulundu. Yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Ortalama kalp hızı, hs-CRP, fibrinojen, ortalama trombosit hacmi (OTH), beyaz küre sayısı, LF (gündüz, gece ve 24 saat) ve LF/HF oranı (gündüz, gece ve 24 saat) sigara içen grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak, SDNN, SDANN, RMSSD ve HF (gündüz, gece ve 24 saat) ise sigara içen grupta anlamlı derecede daha düşük idi (Tablo 1).

Korelasyon analizinde sigara içen grupta hs-CRP ile bir günde kullanılan sigara sayısı, sigara kullanım süresi, fibrinojen, OTH, beyaz küre sayısı, LF (gündüz, gece ve 24 saat) ve LF/HF oranı (gündüz, gece ve 24 saat) arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 2, Şekil 1). Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ile HF (gündüz, gece ve 24 saat), SDNN ve SDANN arasında ise anlamlı negatif ilişki vardı.

Ayrıca, bir günde kullanılan sigara sayısı ile SDNN arasında anlamlı negatif ilişki görüldü (r=-0.499, p<0.0001). Sigara kullanım süresi ise SDNN

Tablo 2. Sigara içen grupta yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyi ile hematolojik ve kalp hızı değişkenliği verileri arasındaki ilişki

	r	p
Bir günde içilen sigara sayısı	0.516	<0.0001
Beyaz küre sayısı	0.388	<0.0001
Ortalama trombosit hacmi	0.441	<0.0001
Ortalama kalp hızı	0.284	0.001
5 dk ort. NN intervallerinin standart sapması (SDANN)	-0.582	<0.0001
Ardışık NN aralıkları farklılıklarının kareleri toplamının karekökü (RMSSD)	-0.181	0.03
Düşük frekans (LF)		
Gündüz	0.436	<0.0001
Gece	0.266	0.001
24 saat	0.414	<0.0001
Yüksek frekans (HF)		
Gündüz	-0.219	0.01
Gece	-0.168	0.02
24 saat	-0.192	0.02
LF/HF		
Gündüz	0.483	<0.0001
Gece	0.290	0.001

ile ilişkili bulunmadı ($r=-0.193$, $p=0.12$). Bir yıl sigara içmenin hs-CRP düzeyini 0.083 kat artırdığı görüldü ($p<0.0001$, %95 güven aralığı -GA=0.06-0.11). Kronik sigara içicilerinde bir sigara bile akut olarak hs-CRP düzeyini 0.07 kat artırmaktaydı ($p<0.0001$, %95 GA= 0.04-0.10).

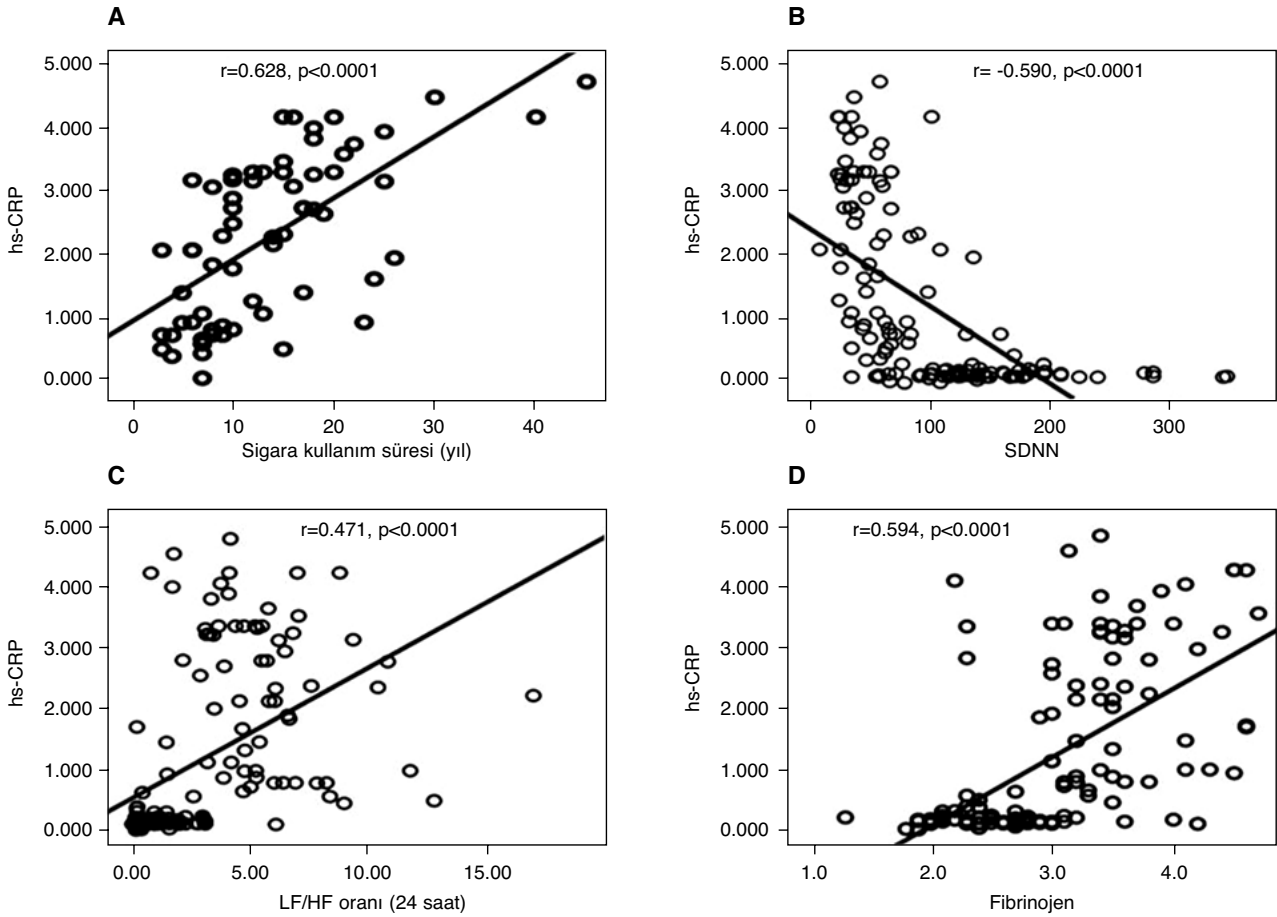
Lineer regresyon analizinde hs-CRP düzeyini etkileyen bağımsız değişkenlerin, bir günde içilen sigara sayısı ($\beta=0.52$, $p=0.011$, %95 GA = 0.012-0.092) ve sigara kullanım süresi ($\beta=0.073$, $p<0.0001$, %95 GA= 0.042-0.105) olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Sigara, hem kısa dönem hem de uzun dönem zararlı etkileri olan, ancak önlenbilir önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Sigaranın olası zararlı etkilerinden biri de otonom sinir sistemi üzerindedir.^[25] Sigaranın nörokardiyovasküler sistem etkilerinin çoğunun nikotine bağlı olduğu düşünülmektedir.^[26] Son zamanlarda, sağlıklı bireylerde sigaranın KHD üzerine olan etkisi gösterilmiştir.^[23,27] Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi, ardışık sinüs ritmindeki R-R aralığının analizine dayanır ve kardiyak sempatik ve parasempatik denge hakkında önemli bilgiler verebilir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın sağlıklı erişkinlerde mortalite artışı ile ilişkili olduğu ve, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ani ölüm için de bir risk oluşturduğu gösterilmiştir.^[15,16] Benzer şekilde, yüksek hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için bir öngördürücü olduğu ve ateroskleroz oluşumunun farklı evrelerinde

önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır.^[28] Sağlıklı bireylerde hs-CRP düzeyinde hafif artışlar bile, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler olaylarda artışa yol açmaktadır.^[28,29] C-reaktif protein sentezi esas olarak karaciğerde interlökin-6 (IL-6) kontrolü altında gerçekleşir.^[30] Sigaranın IL-6 düzeyini artırdığı bilinmektedir.^[31,32] Ayrıca, sigaranın, çeşitli kimyasal ve oksidatif uyarılarla da inflamasyona neden olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri bu yolla gösterdiğine dair kanıtlar vardır.^[33] Sigara içenlerde, sigara sayısı arttıkça CRP düzeyi de artar.^[34] Çalışmamızda da, bir günde içilen sigara sayısı ve sigara kullanım süresi ile hs-CRP düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulundu. Çalışmaya alınan bireylerin çoğu görece az sayıda sigara içmelerine rağmen, hs-CRP düzeyi içmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek idi. Bu durum, sigaranın akut etkisi yanında inflamasyon üzerindeki etkisinin kümülatif olduğunu düşündürmektedir.

Sigaranın sağlıklı bireylerde hem KHD hem de hs-CRP düzeyini etkilediği bilinmektedir. Ancak, sağlıklı bireylerde bu iki belirtecin birbirleri ile ilişkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerde,^[17,35] akut koroner sendromlu hastalarda,^[21] stabil koroner arter hastalığı olanlarda^[36] ve kalp yetersizliği olan hastalarda,^[37] bozulmuş kardiyak otonomik tonus ile inflamatuvar belirteçlerdeki artış arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Serum hs-CRP ve sempatik aktivite arasındaki ilişkiden sorumlu birkaç mekanizma vardır. Hem



Şekil 1. Sigara içen grupta, hs-CRP ile (A) sigara kullanım süresi, (B) bütün NN intervallerinin standart sapması (SDNN), (C) LF/HF oranı (24 saat) ve (D) fibrinojen düzeyi arasındaki ilişki.

kemik iliği hem de lenfatik sistem otonom sinir sistemi tarafından inerve edildiği için, otonom sinir sistemindeki herhangi bir dengesizlik doğrudan inflamasyon artışına neden olabilir.^[38] Ayrıca, cerrahi ya da medikal sempatektomi inflamatuvar reaksiyonları azaltır.^[39] Kolinerjik uyarıların endotelial hücre aktivasyonu ve inflamasyon sırasında yeni lökosit oluşumunu engellediği ve bu yolla vagal uyarıların anti-inflamatuvar bir işlev yaptığı gösterilmiştir.^[40] Öte yandan, inflamatuvar belirteçlerin de hipotalamik-hipofizer-adrenal bez aracılığı ile otonomik dengeyi etkileyebileceği gösterilmiştir.^[41] Böylece, bozulmuş otonomik denge ve inflamasyon birbirlerinin etkilerini artırarak, gelecekteki istenmeyen kardiyovasküler olayların oluşumunu daha erken dönemde tetikleyebilirler.

Çalışmamızda, ilk kez olmak üzere, kronik sigara içicilerinde inflamasyonun duyarlı bir belirteci olan hs-CRP düzeyi ile sempatik aktivitenin bir belirteci olan LF ve sempatovagal dengenin bir belirteci olan LF/HF oranı arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Bu ilişkinin temelinde, sitokinlerin nöron

düzeyinde otonomik sistemin düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak, kesin olarak hangi belirtecin öncelikle sigaradan etkilendiği ve daha sonra diğer belirteci etkilediğine dair bulgu bulunmamaktadır. Bu çalışmada, bir günde içilen sigara sayısı ile SDNN arasında güçlü bir ilişki gösterildi. Ancak, sigara süresi ile KHD parametreleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Yüksek duyarlılık C-reaktif protein düzeyi ile sigara içme süresi arasında ise daha güçlü bir ilişki vardı. Bu durum, sigaranın akut ve öncelikli olarak otonom sinir sistemini etkileyerek inflamasyonu artırdığını düşündürmektedir. Sağlıklı kişilerde IL-6 düzeyinin otonomik aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[42] Sigara sonrası sempatik nöronlarda IL-6 üretimi^[43] ve IL-6 yanıtı olarak da hs-CRP düzeyindeki artış, artmış hs-CRP düzeyi ve azalmış KHD arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Sigaranın kalp üzerine istenmeyen etkilerine katkıda bulunan olası mekanizmalardan biri de koagülasyon sisteminin aktivasyonudur. Sigara içimi hem trombosit fonksiyonlarını hem de koagü-

lasyonu etkiler. Fibrinojen koagülasyon sisteminin önemli bir bileşenidir. Fibrin üretiminde yer alır, trombosit agregasyonunda rol oynar, kanın akış hızını artırır ve koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür.^[44] Sigara içenlerde beyaz küre sayısı, fibrinojen düzeyi ve OTH daha yüksektir.^[45,46] Çalışmamızda da, beyaz küre sayısı, fibrinojen ve OTH düzeyi sigara içenlerde anlamlı derecede daha yüksek idi. Fibrinojen ve OTH düzeyi ile hs-CRP düzeyi arasında pozitif bir ilişki vardı. Bu veriler, sigara içenlerde artmış fibrinojen düzeyi ve OTH'nin aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ve ateroskleroz için birer risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları. Çalışma grubuna alınan tüm bireyler spesifik olmayan şikayetlerle kardiyoloji polikliniğimize başvuranlar arasından seçildi. Çalışma grubuna kardiyoloji polikliniğine başvuran olguların alınmış olması, kısmen de olsa, sağlıklı birey tanımı konusunu tartışmalı hale getirebilir.

Sonuç olarak, sigaranın inflamasyon belirteçlerinde ve sempatik aktivitede artışa ve KHD'de azalmaya neden olduğu görüldü. Sigara içenlerde inflamasyon ve KHD parametreleri arasında güçlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu iki belirtecin etkileşimi üçüncü bir risk faktörünü tetikleyebilir ve sigaranın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini daha da artırabilir.

KAYNAKLAR

- Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986;314:271-5.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
- Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, van den Berg E Jr, Niggemann EH, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73:662-7.
- Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, et al. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med* 1994;330:454-9.
- Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-53.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- 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. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:899-908.
- Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-83.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-5.
- Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993;88:180-5.
- Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:363-70.

18. Hamaad A, Sosin M, Blann AD, Patel J, Lip GY, MacFadyen RJ. Markers of inflammation in acute coronary syndromes: association with increased heart rate and reductions in heart rate variability. *Clin Cardiol* 2005;28:570-6.
19. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med* 2006;260:377-87.
20. Aso Y, Wakabayashi S, Nakano T, Yamamoto R, Takebayashi K, Inukai T. High serum high-sensitivity C-reactive protein concentrations are associated with relative cardiac sympathetic overactivity during the early morning period in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Metabolism* 2006;55:1014-21.
21. Lanza GA, Sgueglia GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, Angeloni G, Sestito A, et al. Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2006;97:1702-6.
22. Agarwal R. Smoking, oxidative stress and inflammation: impact on resting energy expenditure in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol* 2005;6:13.
23. Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, et al. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:324-9.
24. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-93.
25. Robertson D, Tseng CJ, Appalsamy M. Smoking and mechanisms of cardiovascular control. *Am Heart J* 1988;115(1 Pt 2):258-63.
26. Aronow WS, Dendinger J, Rokaw SN. Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1971;74:697-702.
27. Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, Furui H, Tomita T, Ohashi R, et al. Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:360-6.
28. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
29. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11.
30. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
31. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
32. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1668-73.
33. Ortlepp JR, Metrikat J, Vesper K, Mevissen V, Schmitz F, Albrecht M, et al. The interleukin-6 promoter polymorphism is associated with elevated leukocyte, lymphocyte, and monocyte counts and reduced physical fitness in young healthy smokers. *J Mol Med* 2003;81:578-84.
34. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
35. Araujo F, Antelmi I, Pereira AC, Latorre Mdo R, Grupi CJ, Krieger JE, et al. Lower heart rate variability is associated with higher serum high-sensitivity C-reactive protein concentration in healthy individuals aged 46 years or more. *Int J Cardiol* 2006;107:333-7.
36. Janszky I, Ericson M, Lekander M, Blom M, Buhlin K, Georgiades A, et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 2004;256:421-8.
37. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:294-300.
38. Maestroni GJ, Conti A. Noradrenergic modulation of lymphohematopoiesis. *Int J Immunopharmacol* 1994;16:117-22.
40. Madden KS, Felten SY, Felten DL, Hardy CA, Livnat S. Sympathetic nervous system modulation of the immune system. II. Induction of lymphocyte proliferation and migration in vivo by chemical sympathectomy. *J Neuroimmunol* 1994;49:67-75.
40. Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, Sherry B, Balakhaneh D, Huston J, et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med* 2005;201:1113-23.
41. Juttler E, Tarabin V, Schwaninger M. Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist* 2002;8:268-75.
42. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002;106:2659-65.
43. Marz P, Cheng JG, Gadiant RA, Patterson PH, Stoyan T, Otten U, et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:3251-6.
44. Yarnell JW, Sweetnam PM, Rogers S, Elwood PC, Bainton D, Baker IA, et al. Some long term effects of

- smoking on the haemostatic system: a report from the Caerphilly and Speedwell Collaborative Surveys. *J Clin Pathol* 1987;40:909-13.
45. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-44.
46. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281-7.