

Koroner Arter Hastalığında CMV İnfeksiyonunun Bir İnflamasyon Markeri Olan CRP İle İlişkisi

Y. Doç. Dr. H. Asuman KAFTAN, Dr. Osman KAFTAN*, Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, * Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

İnsan sitomegalovirüsünün ateroskleroz gelişimindeki etiyolojik rolü uzun yıllardır tartışılmakta ve birbiri ile karşıt sonuçlar ileri sürülmektedir. Bu çalışmada da koroner arter hastalığı tesbit edilmiş kişilerde, sitomegalovirus enfeksiyonu markerları ve sistemik enfeksiyon markerlarından olan C-reaktif protein seviyelerini çalışıp, kontrol olguları ile karşılaştırdık. Tüm olgularda sitomegalovirus seropozitivitesi dışında, anti CMV IgG antikor titreleri de tesbit edilmiş, titreler ile koroner arter hastalığı varlığı arasında bir bağlantı olup olmadığı incelenmiştir. Çalışmaya koroner arter hastalığı koroner anjiyografi ile dokümente edilmiş 150 koroner arter hastası (45 kadın, ortalama yaş $58,7 \pm 7,6$ yıl) ve 160 gönüllü (50 kadın, ortalama yaş $57,8 \pm 8,1$ yıl) olgu alınmıştır. Sitomegalovirus spesifik IgG antikorlarını ve bunların titrelerini tesbit etmek için serolojik testler yapılmıştır. Ayrıca her olgu için C-reaktif protein seviyeleri belirlenmiştir.

Sitomegalovirus antikor pozitifliği hasta grubu için %57,3, kontrol grubu için %56 idi ($p=0,39$). Anti CMV IgG antikor titresi yüksekliği ($\geq 1:800$) oranı hasta grubu için %38,6, kontrol grubu için %10 idi ($p=0,000$). Hasta grubunda ortalama C-reaktif protein seviyesi de daha yüksek bulundu ($2,99 \pm 0,92$ mg/L'e karşılık $1,79 \pm 0,51$ mg/L, $p=0,000$) ve C-reaktif protein seviyeleri yüksek antisitomegalovirus IgG antikor seviyeleri ile linear bir korelasyon gösteriyordu ($r=0,35$, $p=0,000$).

Bu sonuçlar ile incelenen popülasyonun sitomegalovirus için seropozitifliğinin değil, anti sitomegalovirus antikorlarının titrelerinin ve bununla ilgili olarak yükselen C-reaktif protein seviyelerinin koroner arter hastalığı varlığı ile ilgili olabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, enfeksiyon, sitomegalovirus, C-reaktif protein

Aterosklerozun enfeksiyöz etkenleri de olduğu eskiden beri öne sürülmektedir (1). Sistematik çalışmalarla sitomegalovirusa karşı oluşturulan antikorlar ve ateroskleroz arasında bağlantı kurulmuştur. İlk ve önde gelen çalışmalar Melnick's grubu tarafından

yapılmıştır (2,3). Aterosklerotik hastalık nedeni ile operasyona alınan olgularda sitomegalovirus antikor titreleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (aterosklerotik grupta %70, kontrol grubunda %43) (3,4). Toplumda risk çalışması (ARIC) ile B-mod ultrasonografi ile tesbit edilen karotid arter intimal kalınlaşması ile anti-sitomegalovirus antikor seviyeleri arasında belirgin ilişki bulunmuştur (5). Karotid arter plaklarından alınan düz kaslarda ve aterosklerotik lezyonlardan koroner atarektomi ile alınan materyallerde sitomegalovirusa ait antijenler ve nükleik asit serileri elde edilmiştir (6,7). Bu tip lezyonlardan alınan düz kas hücrelerinde düz kas proliferasyonunu artırıp koroner arter stenozuna neden olabilen IE 84 (sitomegalovirusa ait erken faz proteinlerinden birisidir ve p53'e bağlanarak onu inhibe eder) de bulunmuştur (7,8). Nieto ve arkadaşları (9), ana kardiyovasküler risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, intimal-medial kalınlaşma oranları ile sitomegalovirus antikorları arasında anlamlı bağlantı tesbit etmişlerdir ($p=0,013$). Bununla birlikte, bazı çalışmalar sitomegalovirus ve ateroskleroz arasında bir bağlantı gösterirken, bazıları gösterememiştir. Bir çalışmada koroner arter hastalığı olan olgularda sitomegalovirus antikorları ve C-reaktif protein seviyeleri çalışılmış ve sitomegalovirus ile önceden infekte olmanın koroner kalp hastalığı için bir risk olmadığı bulunmuştur (10,11). Koroner arter hastalığı anjiyografik olarak tesbit edilmiş olgularla kontrol grubunun sitomegalovirus antikor pozitivite-leri karşılaştırıldığında, hastalık grubunda %90, kontrol grubunda %86 ($p>0,05$) olarak bulunmuştur (12). Yine bir başka çalışmada uzun dönem izlemlerinde koroner arter hastalığı gelişen olgularda sitomegalovirus antikor titreleri yüksek bulunmuştur (13).

Bu çalışmanın amacı da sitomegalovirus antikor pozitifliği, antikor titresi ve akut faz reaktanlarından

Alındığı tarih: 22 Nisan, revizyon 29 Haziran 1999
Yazışma adresi: Dr. H. Asuman Kaftan Delikliçınar Mah. 890 Sok. No: 5/3 20100 Denizli
Tlf: (0258) 264 3252 Faks: (0258) 263 0047
E-Mail: akaftan@escortnet.com

infektif olaylarda da yükselebilen C-reaktif protein ile koroner arter hastalığı arasında bağlantı olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya koroner arterlerinde > % 50 tıkanıklık olan 150 koroner arter hastası (45 kadın, ortalama yaş $58,73 \pm 7,68$ yıl) ve cinsiyet, yaş açısından onlara uyumlu 160 sağlıklı kontrol olgusu (50 kadın, ortalama yaş, $57,82 \pm 8,13$ yıl) alındı. Tüm hastaların koroner arter lezyonları önceden koroner anjiyografi ile dokümanite edilmişti ve hiçbirisi de son 6 ay içinde yeni bir infarkt geçirmemişti. Kontrol grubu herhangi bir kardiyak ya da inflamatuvar hastalığı olmayan sağlıklı olgulardan seçildi. Tüm olgulara tam kan sayımı-total biyokimya testleri yapıldı, istirahat elektrokardiyogramları çekildi, kontrol olgularında egzersiz elektrokardiyogramları alındı (olası bir iskemiye dışlamak için). Çalışmaya alınmama kriterleri: Son zamanlarda yeni miyokard infarktüsü geçirilmesi, stabil ya da unstable angina pectoris olması, son 6 ay içinde immunolojik infeksiyöz ya da inflamatuvar bir olayın geçirilmesi idi.

Tüm olgulardan anti sitomegalovirus IgG ve C reaktif protein tesbiti için kan örnekleri alındı. Testler ELİSA yöntemi ile yapıldı (14). Sitomegalovirus antikor pozitifliği olan grupta, kan örnekleri dilüe edilerek, dilüe edilen örneklerde en yüksek pozitif titre elde edilerek 1:800'ün üzerinde ve altında titre gösterenler belirlendi.

İstatiksel Analiz

Analizde örneklerin karşılaştırılması için ki-kare ya da Fischer exact testi kullanıldı. Ortalamalar 2-sample t-testi ile hesaplandı. Değişkenlerin koroner arter hastalığı ile bağlantısını görmek için stepwise multivariate regresyon analizi yapıldı.

Sonuçlar

Hasta grubunu oluşturan 150 olgunun 86'sı (%57,3), kontrol grubunu oluşturan 160 olgunun 84'ü (%56) anti sitomegalovirus IgG antikorları için seropozitif idi ($p=0,39$) (tablo-1). Hasta grubunda 43 seropozitif olgunun antikor titresi $\geq 1:800$ (150 olgunun 43'ünde, %28,6) iken, kontrol grubunda 16 olgunun (160 olgunun 16'sı, %10) antikor titresi $\geq 1:800$ idi ($p=0,000$). Hasta grubunun C-reaktif protein seviyeleri ($2,99 \pm 0,92$ mg/L), kontrol grubuna göre ($1,79 \pm 0,51$ mg/L) daha yüksekti ($p=0,000$) (tablo-1). C-reaktif protein seviyeleri ve anti sitomegalovirus IgG titre-

leri koroner arter hastalığı varlığı ile pozitif bir korelasyon gösteriyordu (C-reaktif protein için $r=0,63$, $p=0,000$); anti sitomegalovirus IgG titresi için $r=0,24$, $p=0,000$). C-reaktif protein seviyesi de antikor titresi ile pozitif korelasyon gösteriyordu ($r=0,35$, $p=0,000$). İlk grup arasında cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, yüksek kolesterol seviyeleri, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi değişken ve risk faktörleri açısından istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark yoktu (tablo-2).

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda diğer birkaç çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde (8,10,15), yaş, cinsiyet açısından birbiri ile uyumlu, koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplarda sitomegalovirus antikor seropozitivite oranları istatistiksel olarak farksız bulunmuştur. Bununla birlikte, koroner hastalığı olan grupta anti sitomegalovirus IgG antikor titresi daha yüksektir (hasta grubunun %28,6'sında, kontrol grubunun %10'unda anti sitomegalovirus antikor titresi $\geq 1:800$ 'dür, $p=0,000$). Hasta grubunda C-reaktif protein seviyeleri normal sınırlarda, fakat kontrol grubuna göre daha yüksektir ve bunun yüksek anti sitomegalovirus antikor seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($r=0,35$, $p=0,000$).

Çok sayıdaki deneysel çalışma, düz kas ve endotel de dahil olmak üzere insan vasküler hücrelerinin sitomegalovirus ile infekte olabileceğini göstermiştir (16,17). Sitomegalovirus insan endotel hücrelerini infekte edip, endotelin prokoagulan dengesini bozarak ateroskleroz eğilim yaratabilir (18-20). İn vitro sitomegalovirus infeksiyonu makrofajların, sitokinler, interlökin 1 β , tümör nekroz faktör α a ve makrofaj koloni stimulan faktör kodlayıcı m-RNA üretimini artırıp, endotel hücrelerinin sitokin üretimini değiştirebilirler. Endotel hücrelerinin sitomegalovirus ile infeksiyonu, intersellüler adhesyon molekülü gibi endotel lökosit adhesyon moleküllerinin üretimini artırabilir (21-25). Herhangi bir ajanla infekte olan bir

Tablo 1. Olguların anti-CMV antikor titreleri ve CRP seviyeleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n=150)	Kontrol grubu (n=160)	p
Anti-CMV antikor			
(+)	%57,3	%56	0,39
(-)	%52,7	%54	0,39
(+) titre $\geq 1:800$	%28,6	%10	0,000
CRP düzeyi (mg/L)	$2,99 \pm 0,92$	$1,79 \pm 0,51$	0,000

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta Grubu (n=150)	Kontrol grubu (n=160)	P
Cinsiyet (kadın/toplam)	45/150	50/160	AD
Yaş (yıl)	58,7 ± 7,6	57,8 ± 8,1	AD
Sigara içen (%)	42	40	AD
Karda kolesterol (mg/dl)	190,6 ± 14,1	187,9 ± 15,2	AD
Diyabet (%)	16	15	AD
Kan basıncı (mmHg)	130 ± 19,1	135 ± 17,5	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,2 ± 3,3	26,1 ± 3,6	AD

AD: Anlamlı değil

olgunun enfeksiyona ilk yanıtı genelde hepatik protein sentezi programında bir değişiklik olacaktır. Bir sitokin olan interlökin-6, rutinde bulunan albumin gibi proteinlerin sentezinden, akut faz reaktanları adı ile bilinen ve bazıları aterogenezle de ilgili bulunan proteinlerin sentezine geçişte önemli rol oynar. Akut faz cevabı olarak, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörün artmış üretimi tromboza meyil yaratabilir. Yine bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteini HDL'nin ateromatöz lezyonlardan kolesterol eksportunu sağlayan fonksiyonunu bozarak, koroner riski artırabilir (21). Virüs, aterosklerotik lezyonlarda yer alan düz kas hücrelerinde oksidize LDL'nin akümülyasyonuna neden olabilir. Önceden de aterosklerotik hastalarda yüksek titrelerde anti sitomegalovirus IgG seviyeleri bildirilmiştir (9,13). Bununla birlikte biz bu çalışmada titrelerin seropozitif grup içinde koroner arter hastalığı için yüksek risk taşıyan grubu belirleyebileceğini gösterdik. Hasta grubumuzda tesbit ettiğimiz göreceli yüksek C-reaktif protein seviyeleri, enfeksiyon inflamasyon ya da doku hasarı ile uyarılmış sitokin üretimi ve onun sonucu karaciğerden üretilen akut faz reaktanlarının nonspesifik bir göstergesi olabilir. Aslında koroner arter hastalığının akut dönemlerinde enfeksiyondan bağımsız olarak, koroner endotelin koroner arterit adı da verilen primer inflamasyonuna bağlı olarak C-reaktif protein seviyelerinde artış görülebilir (26,27). Fakat akut vakalarda görülen C-reaktif protein seviyeleri bizim olgularımızda tesbit edilen seviyelerden çok daha yüksektir. C-reaktif protein aynı zamanda sağlıklı olgularda kardiyovasküler olay oluşumu ile ilgili olabilen bir inflamasyon bulgusudur. Örneğin, Prospective Physician's Health Study (PHS)'de yüksek plazma CRP seviyelerinin inme riskinde 2 kat,

miyokard infarktüsü riskinde 3 kat, periferik arter hastalığı gelişiminde 4 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (28,29). Son olarak artmış CRP yüksek risk grubunda yer alan ve sigara kullanan erkek olgularda fatal koroner arter hastalığı riskini (30), yaşlılarda da anlık koroner arter hastalığı riskini artırır (31) ve ayrıca koroner arter hastası olduğu bilinen kişilerde de tekrarlayan koroner olayları artırır (32,33). Yüksek sitomegalovirus antikor titreleri latent bir sitomegalovirus enfeksiyonunun son zamanlardaki reaktivasyonunu gösterir ve bu da düz kas hücrelerinde değişime ve proliferasyona yol açabilir (9). Virüs vasküler dokularda antijen-antikor komplekslerinin birikimine yol açarak immünolojik hasara da neden olabilir (34). Sitomegalovirus replikasyonu çoğalan düz kas hücrelerini hasara uğratarak, aterosklerotik bölgelerde damar onarımını bozabilir (35). Virüs aynı zamanda düz kas hücresi mutasyonu ve hücre proliferasyonuna neden olup aterosklerotik plakların oluşumunu kolaylaştırabilir (36). Uzun dönem izlemlerde koroner arter hastalığı bulunan olgularda yüksek sitomegalovirus antikor titresinin varlığı yeni bir koroner olay gelişeceğinin habercisi de olabilir, bunun için titre yüksek olan olguların uzun süreli izlendiği kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızın sonuçları, incelenen olguların sitomegalovirus için seropozitifliğinin değil, anti sitomegalovirus antikor titrelerinin koroner arter hastalığı varlığı ile daha bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca yüksek risk altındaki olgularda, anti sitomegalovirus IgG antikor titrelerinin seviyelerinin tesbit edilmesi, kardiyak olayların varlığını belirlemede önemli rol oynayabilir ve CRP seviyeleri kronik stabil koroner hastalık için çok belirleyici olmamakla

birlikte, bu hastalığın varlığı hakkında fikir verici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minik CR: Virus induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 148: 335-40
2. Melnick JL, Adam E, De Bakey ME: Possible role of cytomegalovirus in atherogenesis. *JAMA* 1990; 263: 2204-7
3. Melnick JL, Adam E, De Bakey ME: Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993; 14: 30-8
4. Hendrix MGR, Salimans MMM, Van Boven CPA, Bruggeman A: High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 23-8
5. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C: Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-6
6. Melnick JL, Petrie BL, Dreesman GR et al: Cytomegalovirus antigen within human arterial muscle cells. *Lancet* 1983; 2: 644-7
7. Speir E, Modali R, Huang ES, et al: Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 1994; 265: 391-4
8. Blum A, Giladi M, Weinberg M, et al: High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 866-8
9. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, et al: Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 922-7
10. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Bode G, Wanner P, Koenig W, Brenner H: Cytomegalovirus infection and coronary heart disease: Results of a German case-control study. *J Infect Dis* 1999; 179: 690-2
11. Stachan DP, Carrington D, Mendall MA, Butland BK, Sweetnam PM, Elwood PC: Cytomegalovirus seropositivity and incident ischemic heart disease in the Caerphilly prospective heart disease study. *Heart* 1999; 81: 248-51
12. Cour ML, Lopez de Atalaya FJ, Palau L: Lack of serological association between herpesvirus and atherosclerosis. *Lancet* 1989; 279
13. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, et al: High level of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291-3
14. Wilkins J, Gallimore R, Moore EG, Pepys MB: Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of -C reactive protein. *Clin Chem* 1998; 44: 1358-61
15. Ossewaarde JM, Feskens EJ, De Vries A, Vallinga CE, Kromhout D: Chlamydia pneumonia is a risk factor for coronary heart disease in symptom free elderly men, but Helicobacter Pylori and Cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998; 120: 93-9
16. Hajjar DP, Pomerantz KB, Falcone DJ, Weksler BB, Grant AJ: Herpes simplex virus infection in human arterial cells: implications in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1317-21
17. Ho DD, Rota TR, Hirsch MS: Infection of human endothelial cells by human T-lymphotropic virus type-I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7588-90
18. Van Dam Mieras MC, Bruggeman CA, Muller AD, Debie WH, Zwcal RF: Induction of endothelial cell procoagulant activity by cytomegalovirus infection. *Throm Res* 1987; 47: 69-75
19. Span AH, Frederik PM, Grauls G, Van Boven GP, Bruggeman CA: CMV induced vascular injury: an electron-microscopi study in the rat. *In Vivo* 1993; 7: 563-7
20. Steinhoff G, You YM, Steinmuller C, et al: Induction of endothelial adhesion molecules by rat cytomegalovirus in allogenic lung transplantation in the rat. *Scand J Infect Dis* 1995; 99 (suppl): 58-60
21. Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1997; 96: 4095-103
22. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO: Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implicated for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92: 945-51
23. Span AH, Van Dam Mieras MC, Mullers W, Endert J, Muller AD, Bruggeman CA: The effect of virus infection on the adherence of leucocytes or platelets to endothelial cells. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 331-8
24. Etingin OR, Silverstein RL, Hajjar DP: Von Willebrand factor mediated platelet adhesion to virally infected endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5133-36
25. Van Dam Mieras MCE, Muller AD, Van Hinsbergh VWM, Muller WJ, Bomans PH, Bruggeman CA: The procoagulant response of cytomegalovirus infected endothelial cells. *Throm Haemost* 1992; 68: 364-70
26. Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z, Noll G, Dohi Y: Interaction between endothelium derived relaxing and contracting in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87 (suppl): V36-44
27. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, et al: C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1997; 18: 1897-902
28. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy R, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9

29. 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

30. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group: Relationship of C-Reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47

31. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health promotion project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-7

32. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-4

33. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Vande Loo JCW: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41

34. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, Robertson AL: Herpesviridea in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988; 130: 71-9

35. Tumilowicz JJ, Gawlil ME, Powel BB, Trentin JJ: Replication of cytomegalovirus in human arterial smooth muscle cells. *J Virol* 1985; 56: 839-45

36. Benditt EP, Benditt JM: Evidence of a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 1753-6