

Akut Koroner Arter Hastalıklarında IgE

IgE INACUTE CORONARY DISEASES

Dr.Mesut DİNÇER, Dr.Erdal ESKİOĞLU, Dr.Dilek DİNÇER,
Dr.Sadık TOP*, Dr.Uğur YILMAZ, Dr.Nevzat ÖNAL

Ankara Numune Hastanesi Dahiliye, Metabolizma, Bakterioloji Laboratuvarı, ANKARA
•TYİH Biokimya Laboratuvarı. ANKARA

ÖZET

Daha önce yapılan çalışmalar IgE'nin mediatör olarak trombosit aktivasyonu ve arteriyel spazma neden olduğunu gösterdiğinden, akut koroner arter hastası veya kontrol hastası olan 119 erkek ve 76 kadında serum IgE seviyesi araştırılmıştır. Akut miyokard infarktüsü ve angina pectorisi olan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla IgE seviyesinin geometrik ortalaması sırasıyla erkeklerde %113, %107; kadınlarda %74, %73 artmıştır. Bu bağlantılar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca infarktüs ve angina grupları arasında hem erkeklerde hem de kadınlarda serum IgE düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Bu veriler IgE'nin kardiyovasküler hastalığın göstergesinden biri olabileceğini ve böylece IgE'nin aracı olduğu olayların kardiyovasküler hastalığın patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: IgE, Akut koroner arter hastalığı, Myokard infarktüsü, Angina pectoris

TKlin Kardiyoloji 1991,4:180-185

Koroner arter hastalıkları teşhis ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, halen dünyadaki en başta gelen ölüm nedenini oluşturmaktadır. Son yıllarda koroner arter hastalığının patogenezinde mast hücrelerinin de rolü olduğu bil-

Geliş Tarihi: 31.10.1990

Kabul Tarihi: 14.3.1991

Yazışma Adresi: Dr.Mesut DİNÇER
Ankara Numune Hastanesi
4. Dahiliye Kliniği, ANKARA

SUMMARY

Because previous reports have suggested that IgE mediated events may lead to both platelet activation and arteriolar spasm, the serum IgE levels were investigated in 119 male and 76 female patients with acute coronary artery disease or control subjects. In patients with acute myocardial infarction and angina pectoris, geometric mean serum IgE levels were increased respectively by 113 percent, 107 percent in men and 74 percent, 73 percent in women. These associations were statistically significant ($p < 0.001$). Also, both in men and women, there wasn't a significant difference in serum IgE levels between myocardial infarction and angina patients ($p > 0.05$). These data indicate that IgE may be a marker for cardiovascular disease and thus suggest IgE mediated events may play a role in the pathogenesis of cardiovascular disease.

KeyWords: IgE, Acute coronary disease, Myocardial infarction, Angina pectoris

Turk J Cardiol 1991,4:180-185

dirilmektedir (1,2). Atheroskleroz seyri ile koroner arterlerin adventisialarında mast hücrelerinin sayıları artmaktadır (3). Taze ve organize olmakta olan trombüs içeren koroner arterlerde daha yüksek sayıda mast hücresi görülmekte olup, tam organize olmuş trombüsde daha düşük sayıda gözlenmektedir (3).

Bir çok stimulus değişik vasoaktif maddeler salan mast hücrelerini aktive edebilir (4). En iyi bilinen aktivasyon mekanizması E sınıfı im-

Tablo 1. Çalışma Kapsamındaki Grup ve Subgruplardaki Geometrik IgE Ortalaması (KU/L Cinsinden) ve Standart Sapması

Hasta grubu	Yaş Grubu	Kadın		Erkek		Toplam	
		Geometrik Ortalama	Standart Sapma	Geometrik Ortalama	Standart Sapma	Geometrik Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	30-59	28.09	6.07	30.39	9.09	28.87	6.88
	60-90	25.58	11.37	28.08	6.03	26.76	8.22
	30-90	27.23	7.39	29.29	7.27	28.04	7.26
Angina	30-59	68.39	3.83	79.15	112.83	74.87	42.45
	60-90	30.70	56.33	52.27	4.00	46.17	9.06
	30-90	47.06	16.54	60.72	19.73	56.34	18.20
İnfarktüs	30-59	87.90	36.08	100.38	29.03	86.71	26.95
	60-90	37.89	14.44	55.88	13.16	39.19	12.31
	30-90	47.29	17.02	62.36	19.03	57.64	18.13
Koronar Arter Hastalığı (Angina + İnfarktüs)	30-59	75.32	9.98	84.27	41.37	82.14	31.13
	60-90	35.33	21.84	45.27	7.31	42.13	10.63
	30-90	47.19	16.10	61.35	18.10	57.04	17.88
Toplam	30-59	38.41	7.06	65.02	29.61	52.40	17.66
	60-90	31.05	16.55	41.04	6.96	37.03	9.76
	30-90	34.82	4.65	51.55	15.52	44.22	13.32

Tablo 2. Hasta Gruplarının Kendi Yaş ve Cins Subgrupları Arasındaki Değerlendirme

Yaş Grubu		N	t Değeri	İstatistiksel Önem
Kontrol	30-59/60-90 E	28	2.174	p<0.05
	30-59/60-90 K	42	2.681	p<0.02
	30-59 E/30-59 K	43	2.670	p<0.02
	60-90 E/60-90 K	27	2.140	p<0.05
	30-90 E/30-90 K	70	0.573	p>0.05
Angina	30-59/60-90 E	36	9.456	p< 0.001
	30-59/60-90 K	15	11.757	p< 0.001
	30-59 E/30-59 K	21	0.794	p>0.05
	60-90 E/60-90 K	30	9.740	p< 0.001
	30-90 E/30-90 K	51	5.544	p< 0.001
İnfarktüs	30-59/60-90 E	55	32.569	p< 0.001
	30-59/60-90 K	19	20.661	p< 0.001
	30-59 E/30-59 K	36	4.718	p< 0.001
	60-90 E/60-90 K	38	14.131	p< 0.001
	30-90 E/30-90 K	74	13.149	p< 0.001
K.A.H.	30-59/60-90 E	91	102.486	p< 0.001
	30-59/60-90 K	34	34.121	p< 0.001
	30-59 E/30-59 K	57	4.740	p< 0.001
	60-90 E/60-90 K	68	10.625	p< 0.001
	30-90 E/30-90 K	125	238.790	p< 0.001
Toplam	30-59/60-90 E	119	28.255	p< 0.001
	30-59/60-90 K	76	9.097	p< 0.001
	30-59 E/30-59 K	100	27.159	p< 0.001
	60-90 E/60-90 K	95	13.887	p< 0.001
	30-90 E/30-90 K	195	32.254	p< 0.001

Tablo 3 angina, infarktüs ve koroner arter hastalığı (angina + infarktüs) gruplarının kontrol grubuyla istatistiksel olarak değerlendirilmesini belirtmektedir. Görüldüğü gibi angina-kontrol 60-90 yaş kadın grubu hariç tutulduğunda tüm grup ve subgruplarını kontrol grubuyla karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir.

Angina ve infarktüs gruplarının istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 3'de özetlenmiştir. Burada dikkati çeken angina ve infarktüs grupları arasında hem erkeklerde, hem de kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmayışıdır.

TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklarda sigara kullanımı, hipertansiyon ve dislipoproteineminin önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir (8). Bazı bildirilerde diabetes mellitus, ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi, A tipi davranış gibi diğer faktörlerinde riski arttırdığı gösterilmiştir (8). Fakat toplumdaki kardiyovasküler hastalığın spektrumu hala tam olarak aydınlatılmamıştır. (9).

IgE'nin kardiyovasküler hastalıklarındaki olası rolü çok az dikkat çekmiştir. Fakat birkaç bildiride ana hatları ile birbirine bağlı iki ayrı IgE mekanizmasının allerji ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bağlantı olduğunu göstermiştir. İlk kardiyovasküler hastalıkların bazı formlarında

trombosit aktivitesinde artış ve hiperkoagülabilitenin diğer bulguları bildirilmiştir (10,11,12). IgE'nin aracı olduğu anlijenik cevap büyük bir olasılıkla mast hücreleri veya basofiller üzerine etki ederek trombosit aktivasyonunu başlatmaktadır (13). Böyle bir aktivasyon trombosit ürünleriyle (14,15) ve beİkide arteryti düz kas hiperplazisiyle sonuçlanır (16). Bu bulgular allerjik hastalık ve kardiyovasküler hastalık arasında biyolojik bir ilişle o İduğunu düşündürmektedir.

İkinci önemli mekanizma IgE'nin aracı olduğu histamin veya prostaglandin D2, lökotren C4 ve D4 gibi mast hücre ürünlerinin salgılanmasıyla ilgilidir. Aterosklerotik koroner arteri olan domuzlarda histamin verildikten sonra koroner spazmı oluştuğu görülmüştür (17). IgE antikoru ile sensitize edilip antijen verilen kobay kalplerinde azalan koroner akım ve kardiyak aritmi oluşturulmuş ve disfonksiyon ağırlığı salgılanan histamin miktarı ile korelasyon göstermiştir (18). İn vitro olarak kardiyak hastalığı olan hastaların koroner arterleri histamine hiperaktif bulunmuş ve aterosklerozun varlığı bu cevaptaki artışı potansiyelize etmiştir (19). İn vivo olarak da histamin hastalarda koroner arter spazmına neden olabilmektedir (20) ve koroner spazmh hastalarda kontrol grubuna kıyasla aynı anda yapılan otopsi çalışmalarında ilgili koroner arterin adventisiasmda mast hücre sayısında artış gözlenmiştir (1).

Tablo 3. Hasta Gruplarının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Yaş Grubu	Kadın		Erkek		Toplam	
	N	t Değeri	N	t Değeri	N	t Değeri
Angina-Kontrol						
30-59 yaş grubu	36	42.168'	28	14.699'	64	34.720'
60-90 yaş grubu	21	1.925''	36	14.479'	57	24.846'
30-90 yaş grubu	57	20.239'	64	31.601'	121	42.588'
İnfarktüs-Kontrol						
30-59 yaş grubu	33	32.756'	46	46.170'	79	58.942'
60-90 yaş grubu	28	23.903'	37	24.082'	65	15.019'
30-90 yaş grubu	61	21.534'	83	35.510'	144	45.527'
K-AH.-Kontrol						
30-59 yaş grubu	41	51.410'	59	29.945'	100	53.879'
60-90 yaş grubu	35	6.581'	60	20.999'	95	21.350'
30-90 yaş grubu	76	24.772'	119	36.027*	195	50.242'
Angina-İnfarktüs						
30-90 yaş grubu	34	0.162''	91	1.741''	125	1.676''

= p<0.001

= p>0.05

N = Hasta sayısı

Ayrıca bu konuda başka bilinmeyen mekanizmalar da olabilir. Prenlice ve arkadaşları (21) özellikle sigara içenlerde Japonya'da koroner arter hastalığı insidansı ile eosinofil sayısı arasında bağlantı olduğunu bildirmiştir. Crouch (22) yumurta ve sığır proteininden yoksun 26 haftalık saf diyet sonunda insanlardaki kardiyovasküler hastalıklarda klinik düzelme ve IgE seviyesinde azalma gözlemiş ve bu sonuçların koroner arter hastalığının immünolojik içeriği olabileceğini vurgulamıştır.

Bizim verilerimiz yüksek IgE seviyesinin de gösterdiği gibi allerjik hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıyı hem erkeklerde, hem de kadınlarda teyit etmiştir. Böyle bir bağlantı kardiyovasküler hastalıkların patogenezinin yeni araştırma ufukları açmaktadır.

Bulgularımızda da ayrıntılı olarak belirttiğimiz gibi, erkeklerde kadınlara nazaran daha yüksek, 60-90 yaş grubunda 30-59 yaş grubuna kıyasla daha düşük serum IgE ortalaması saptamamız bir rastlantı değildir. Daha önce yapılan çalışmalarda da yaş ilerledikçe IgE seviyesinin azaldığı, erkeklerde kadınlara nispeten IgE düzeyinin daha yüksek seyrettiği belirtilmiştir (23).

Çalışmamızın en önemli sonucu gerek myokard infarktüsü geçirenlerin, gerekse angina pektoris geçirmekte olan koroner arter hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek IgE ortalaması göstermeleridir. Daha önce yapılan çalışmalarda Criqui ve arkadaşları son bir sene içinde myokard infarktüsü, felç veya büyük periferik damar hastalığı geçirenlerde kontrol grubuna nazaran yalnızca erkeklerde anlamlı derecede serum IgE düzeyinde yükselme saptamışlardır (24). Bu çalışma ile bizimki arasında iki fark mevcuttur. İlkin bizim çalışmamız yalnızca koroner arter hastalarını kapsamıştır. İkinci olarak biz çalışmamızı akut fazda yaptık. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız Szczeleklik ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Fakat Szczeleklik'in çalışması daha ziyade akut myokard infarktüsü geçirmekte olan hastaları kapsamış ve aynı hastada belli aralıklarla serum IgE düzeyi tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda her bir hastada bir defa serum IgE seviyesini araştırdık. Ama kan örneklerini Szczeleklik'in çalışmasında da gösterdiği gibi IgE seviyesinin yüksek çıkması beklenen günlerde aldığımızdan muhtemel yüksek IgE düzeyleri atlanmadı.

Her ne kadar Szczeleklik'in çalışmasıyla bizim çalışmamız benzerlik gösteriyorsa da gerek çalışma düzenimiz, gerekse değerlendirmelerimiz farklıdır. Szczeleklik'in çalışmasında kendi kontrol grubu yoktu ve akut myokard infarktüsü geçirmeyen koroner hastası çok az sayıdaydı (16 hasta). Bizim kontrol grubumuzun ortalama IgE düzeyi 28.04 KU/L olup daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (23). Bizim çalışmamızda gruplarımız cins ve yaş faktörleri de gözönünde tutularak kontrol grubuyla kıyaslandığında, hem anginalı, hem de infarktüslü hastalarda anlamlı derecede IgE yükselmesi saptanmıştır. Daha sonra yapılan değerlendirmede anginalı ve anginalı ve infarktüslü hastalar arasında gerek erkeklerde, gerekse kadınlarda serum IgE düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu son bulgumuz çok önemlidir. Daha net bir ifade ile serum IgE düzeyinin yüksek bulunması, yalnızca akut myokard infarktüsüne özgü olmayıp angina pektoris olan koroner arter hastalarında da saptanmaktadır. Bu da myokard infarktüsü gelişmeden önce zaten IgE düzeyinin yüksek olabileceğini göstermektedir. O halde her ne kadar Szczeleklik myokard infarktüsü seyrinde serum IgE seviyesinde artış tespit ettiyse de, başlangıç IgE düzeyleri zaten beklenenden yüksektir. Nitekim yazarın kendi verisi (Tablo 1) gerçekte 21. günde (ortalama 63 IU/ml) infarktüs başlangıcına (ortalama 76 IU/ml) kıyasla daha düşük IgE seviyesi göstermektedir. Bu bile kendi başına akut myokard infarktüsü gelişmeden önce IgE seviyesinin o zamana kadar damarda oluşmuş hasara bağlı olarak belli bir yüksek düzeye ulaştığını düşündürmeye yetmektedir.

Sonuç olarak Szczeleklik'in, Criqui'in ve bizim çalışmamızdaki hastalarda IgE seviyesinin yüksek olması kardiyovasküler hastalık riskinde artma olduğunu göstermektedir. Mast hücrelerinden salınan aracılar kompleks olaylar oluştururken en azından bazılarının etkisi kardiyak fonksiyon zararlı olabilir. Gerekli olan kardiyovasküler hastalık seyrinde IgE seviyesindeki değişimlere ait prospektif veriler ve IgE'nin aracı olduğu mast hücre ürünlerinin kardiyak fonksiyon üzerine etkilerini açıklayabilecek ileri çalışmalardır. Böyle bir araştırma kardiyovasküler hastalığın fizyopatolojisine değerli ve ilginç bilgiler aktaracaktır.

KAYNAKLAR

1. Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts IJ, Virmani R: Increased adventitial mast cells in coronary spasm. *N Engl J Med* 1985,313:1138-41.
2. Kalsner S, Richards R: Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: A mechanism for coronary spasm. *Science* 1984,223:1435-7.
3. Pomerance A: Peri-arterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. *J Pathol Bacteriol* 1958,76:55-7.
4. Dvorak AM: Mast-cell degranulation in human hearts. *N Engl J Med* 1986, 315:969-71.
5. Ishizaka T, Ishizaka K: Activation of mast cells for mediator release through IgE receptors. *Prog Allergy* 1984, 34:188-91.
6. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, Giacommo A, Condorelli M: IgE-mediated activation of human heart in vitro. *Actions* 1986,18:194-7.
7. Pharmacia Diagnostics: Phadezym IgE PRIST, Sweden, TemdahlsTryckeri 1982, 1-8.
8. Kannel WB, Doyle JT, Ostfeld AM: Atherosclerosis Study Group: Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. *Circulation* 1984, 70:157A-205A.
9. Rosenman RJI, Brand RJ, Jenkins CD: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. *JAWA* 1975, 233:872-7.
10. Meade TW, North WRS, Chakrabarti R: Haemostatic function and cardiovascular death: Early results of a prospective study. *Lancet* 1984,1050-4.
11. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984, 311:501-5.
12. Wu KK, Hoah JC: A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *lancet* 1974,11:924-6.
13. Kauner KA, Lichtenstein I.M, Adkinson NF: Platelet activation during antigen induced airway reaction in asthmatic subjects. *N Engl J Med* 1981,304:1404-7.
14. Gresele P, Todisco T, Merante F: Platelet activation and allergic asthma (letter). *N Engl J Med* 1982, 306:549.
15. Traletti S, Marmaggi S, Dardes N: Circulating platelet aggregates in respiratory diseases: Differences between arteri?! and venous blood in cold asthmatic patients. *Respiration* 1984,46:62-3.
16. Morley J, Sanjar S, Page CP: The platelet in asthma. *Lancet* 1984,11:1142-4.
17. Shirnokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yarnamoto H, Araki H, Nakamura M: Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science* 1983,221:560-2.
18. Levi R, Zavecz .III, Ovary Z: IgE-mediated cardiac hypersensitivity reactions. An experimental model. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1978,57:529-34.
19. Ginsburg R, Briston MR, Davis K, Dibiase A, Billingham M: Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1984,69:43040.
20. Ginsburg R, Bristow MR, Kanirowitz N, Baim DS, Harrison DC: Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J* 1981, 102:819-22.
21. Prentice RL, Szetrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason NW, Hamilton II: I-eukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol* 1982, 116:496-509.
22. Crouch TH: Serum IgE levels and cow's-milk and egg antigens. *lancet* 1977,11:979-80.
23. Barbee RA, Ilalonen M, Iebowitz M, Burrows B: Distribution of IgE in a community population sample: Correlations with age, sex and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981,68:106-11.
24. Criqui MII, Lee ER, Hamburger RN, Klauber MR, Coughlin SS: IgE and cardiovascular disease. Result from a population based study. *Am J Med* 1987, 82:964-8.
25. Szczeklik A, Sladek K, Szerba A, Dropinski J: Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. *Circulation* 1988,77:1245-9.