

Herbisidlere maruz kalma ile koroner arter ektazisi arasındaki ilişki

Mehmet Özaydın*, Halil Kahraman*, Ercan Varol**, Süleyman M. Aslan*,
Abdullah Dogan*, Ahmet Altınbaş*

*Süleyman Demirel Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Isparta,

**Isparta Devlet Hastanesi, Isparta

Özet

Anjiyografik olarak, epikardiyal koroner arterlerde obstrüktif lezyon olmaksızın normal luminal çaptan 1.5-2 kat arasında genişleme koroner ektazi, 2 kattan fazla genişleme ise koroner anevrizma olarak tanımlanmaktadır. Çiftçilerin yaygın olarak kullandıkları herbisidlere uzun süre maruz kalınması asetilkolin konsantrasyonunu artırarak nitrik oksit üzerinden vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır. Fakat kronik relaksasyonun koroner arter ektazisine neden olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, izole koroner arter ektazisi olan olgularda kontrol grubuna göre herbiside maruz kalma sıklığını araştırmaktır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter ektazisi, herbisid

Abstract

The relationship between exposure to the herbicides and coronary artery ectasia

The dilatation of the epicardial coronary arteries 1.5-2 times that of normal adjacent segment is called coronary ectasia and >2 times that of normal adjacent segment is called coronary aneurysm. Longterm exposure to the herbicides, which are frequently used by farmers, cause relaxation in the vascular smooth muscles via nitric oxide by increasing acetylcholin concentrations. However, it is unknown whether chronic exposure to these substances causes coronary ectasia. Therefore, the aim of the present study was to compare the rate of exposure to these herbicides in patients with coronary ectasia and control group.

Key words: Coronary artery ectasia, herbicide

Giriş

Koroner arterin bir bölümünün anjiyografik olarak komşu normal koroner arter çapına göre 1.5-2 kat arasındaki genişlemesi koroner ektazi (KE), 2 kattan daha fazla genişlemesi ise koroner arter anevrizması olarak tanımlanmaktadır (1). Batı toplumunda KE'nin en sık sebebi aterosklerotik koroner arter hastalığıdır (1-3). Etyolojik nedenler arasında ikinci sıklıkta konjenital anomaliler görülür. Kawasaki hastalığı, konjenital anomaliler, kollajen doku hastalıkları ve konnektif doku hastalıkları KE'nin diğer sık görülen sebepleri arasındadır (1-4). Perkütan koroner invaziv girişimler ve travma da nadiren KE'ye yol açabilmektedir (5). Çiftçilerin yaygın olarak kullandıkları herbisidlere uzun süre maruz kalınması asetilkolin konsantrasyonunu artırarak nitrik oksit

üzerinden vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır. Fakat kronik relaksasyonun koroner arter ektazisine neden olup olmadığı bilinmemektedir (6). Çalışmamızda izole koroner arter ektazisi olan olgularda kontrol grubuna göre herbiside maruz kalma sıklığını araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Aralık 2002 - Kasım 2003 tarihleri arasında kliniğimize kararsız angina pectoris, stabil angina pectoris ve atipik göğüs ağrısı ile müracaat eden ve efor testi pozitif çıkması üzerine koroner anjiyografisi yapılan; koronerlerinde de bir veya daha fazla damarında KE tespit edilen ardışık hastalar alındı. Koroner anjiyografisi normal saptanan 25 hastanın koroner damar çapları referans kabul edilerek, bu değerlerden 1.5 kat geniş olan segmentler ektazik kabul edildi. Bu kriterlere uygun 80 hasta izole koroner arter ektazisi olarak kabul edildi. Daha

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Özaydın
Kurtuluş Mah. 122. Cad. Hatice halıcı Apt. No: 126,
32040, Isparta
Tel: (246) 232-4479 (1108) Fax: (246) 232-6280
E-mail: drmehmetozaydin@yahoo.com

önceden miyokard infarktüsü geçirdiği bilinen veya miyokard infarktüsü geçirdiğini gösteren bulguları olan hastalar, KE'le birlikte %50 ve üzeri obstrüktif koroner lezyonu olan hastalar, dilate veya hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalar, ikinci derece ve üzerinde aort veya mitral yetersizliği veya orta-ciddi aort veya mitral kapak darlığı olan hastalar, kreatinin düzeylerinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitüs, tütün içiciliği gibi demografik özellikleri yanında herbisidlere maruz kalma öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Herbisidlere maruz kalma; en az 5 yıl, yılda en az 5 defa ve her defasında en az 2 saat süren maruziyet olarak tanımlandı.

Koroner anjiyografi

Hastaların koroner anjiyografileri (Shimadzu Digitex 2400) yapıldı. Koroner anjiyografisi normal saptanan 25 hastanın koroner damar çapları referans kabul edilerek, bu değerlerden 1.5 kat geniş olan damar segmentleri ektazik kabul edildi. Bu kriterlere uygun 80 hasta izole koroner arter ektazisi olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler: SPSS sürüm 11 istatistik programı kullanıldı. Veriler, aritmetik ortalama \pm standard deviasyon (minimum – maksimum değerler) şeklinde sunuldu. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda student-t testi, yüzdelerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. P değerinin < 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi (7).

Sonuçlar

Yaş ortalaması 57 ± 11 (31-77) olan 80 hasta ile koronerleri normal olan, yaş ortalaması 54 ± 10 (36-73) olan 25 hasta kontrol gurubunu oluşturmak üzere alındı. Tüm hastalar KAH risk faktörleri yönünden araştırıldı. Tüm hastaların ve kontrol gurubunun demografik özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir. Kararsız angina pektoris ektazi gurubunda kontrol gurubuna göre daha sık idi. Diğer demografik özellikler iki grup arasında benzerdi.

Markis ve ark. ektazi sınıflamasına göre (4) 34 hastada Tip 1 (İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi), 24 hastada Tip 2 (Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi), 6 hastada Tip 3 (Bir damarda diffüz ektazi) ve 16 hastada Tip 4 (Bir damarda lokalize ektazi) ektazi tespit edildi. Herbiside maruz kalma ektazi gurubunda anlamlı olarak daha sık idi (tablo 2).

Tablo-1 Hastaların demografik özellikleri

	Ektazi Grubu (n = 80)	Kontrol Grubu (n = 25)	p değeri
Yaş ort.	57 \pm 11	54 \pm 10	0.243
Cins (K)	40 (% 50)	16 (% 64)	0.160
Klinik: SAP	23 (% 28.7)	14 (% 56)	
UAP	42 (% 52.5)		<0.001
AGA	15 (% 18.7)	11 (% 44)	
DM	12 (% 15)	5 (% 20)	0.346
HT	48 (% 60)	17 (% 68)	0.318
Sigara	26 (% 32.5)	6 (% 24)	0.293
HL	33 (% 41.3)	14 (% 56)	0.144
Hereditate	9 (% 11.3)	2 (% 8)	0.487
PAH	1 (% 1.3)		0.762
LV EF	% 66 \pm 7	% 67 \pm 3	0.291
LVDD	47 (% 58.7)	8 (% 32)	0.023

SAP:Stabil angina pektoris, KA: Kararsız angina pektoris, AGA:Atipik göğüs ağrısı, DM:Diabetes mellütüs, HT:Hipertansiyon, PAH: Periferik arter hastalığı, LV EF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo-2. Herbiside maruz kalma sıklığı

	Hasta Grubu (n=80)	Kontrol Grubu (n=25)	p değeri
Herbiside Maruz Kalan Hasta Sayısı	18(%22.5)	—	0.004

Tartışma

KE'nin patogeneğinde lokal faktörlerin mi yoksa genel faktörlerin mi etkili olduğu bilinmemektedir. KE'nin birçok segmenti tutmuş olması damar duvarının diffüz anormalliğinden kaynaklandığı, lokalize ektazinin ise stenozu takiben oluşan poststenotik dilatasyonu gösterdiği belirtilmiştir (8). KE'nin patolojik incelemesinde; aterosklerotik reaksiyonun bulguları olan; tipik diffüz hiyalinizasyon, lipid depozisyonu, intima ve media hasarı, fokal kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama ve yabancı cisim dev hücresi gösterilmiştir (9). Kajinami ve ark. yaptığı bir çalışmada; 19 yıldan beri koroner ektazi ve familial hiperkolesterolemisi olduğu bilinen ve akut miyokard infarktüsü sonucu ölen hastanın otopsi sonrası yapılan koronerlerinin mikroskopik muayenesinde; bol miktarda plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerle intima ve tunika media tabakasının infiltre edilerek hasara uğratıldığı gösterilmiştir. İmmünolojik yöntemlerle de; düz kas hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve vasa vasorum veya yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde matrix metalloproteinaz (MMP)-1 ve MMP-2'nin immünoreaktivitesinde artış saptamışlardır. MMP-9'un immünoreaktivitesi ise adventisia ve media tabakasının intimal köpük makrofajlarında ve çevre

adventisia hücrelerinde (makrofajlar ve lenfositler) lokalize kaldığını göstermişlerdir. MMP-1 ektatik arterlerin lümen çapıyla orantılı olarak artmaktaydı. Doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)-2 ise lümen çapı daha küçük arterlerde daha yüksek olarak tespit edilmişti. Bu verilere göre MMP-TIMP sisteminin KE gelişmesinde anlamlı rol oynadığı düşünülmektedir (9). KE gelişimi için bir başka olasılık ta nitrik oksid (NO)'in endotel bağımlı gevşetici faktör (EDRF:Endothelium-derived relaxing factor) aracılığı ile kronik aşırı stimülasyon sonucu koroner dilatasyona neden olabilmesidir. Bir çok hasta angina nedeniyle kronik olarak glyceryl trinitrat tedavisi almakta, bunlarda muhtemelen NO stimülasyonu aracılığı ile ektaziye kötüleştirilmektedir. Diğer bir olasılık bu hastalarda genellikle KAH vardır ve ateroskleroz endotelden uygunsuz NO salınımı yapmaktadır. Aterosklerozun NO üretimi üzerine etkisini Quyyumi ve ark. göstermiştir (6); koroner vasküler dilatasyon nedeninin anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, asetilkoline (Ach) bağlı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir. Aterosklerotik damarların Ach stimülasyonu ile paradoksik vazokonstriksiyon da görülebilir. Bu NO'ye bağlı vazodilatasyon ile endotelin bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır. NO'nin Ach ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, endotelin dominant hale gelmekte ve vazokonstriksiyon oluşmaktadır (6). Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisid sprey kullanımı ile KE arasında ilişki kurulmuştur. Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan 2,4-D (dichlorophenoxy acetic asit), 2,4,5-T (trichlorophenoxy acetic acid) ve bir asetilkolin esteraz inhibitörüdür. Bu ajanlara uzun süre maruz kalınması koroner intertisyumunda Ach konsantrasyonunu kronik olarak artırmaktadır. Herbisidlerdeki 2,4-D ve 2,4,5-T'nin Ach konsantrasyonunun artırmasının mekanizması; muhtemelen Ach'in son ürünleri olan asetik asit ve koline yıkımının kompetitif inhibisyonudur. Yine herbisidlerdeki asetilkolin esteraz inhibitörleri de direkt olarak Ach konsantrasyonunu artırmaktadır. Ach NO'nin potent bir stimülatörüdür. Herbisidler fokal olarak NO konsantrasyonunu artırabilirler. NO stimülasyonu guanilat siklaz yoluyla ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salımıyla vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır. Fakat kronik relaksasyonun koroner arter ektazisine neden olup olmadığı bilinmemektedir. Bizim çalışmanın sonucuna göre ektazi hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında herbiside maruz kalma

anlamlı olarak daha sık bulunmuştur.

Savaş gereçleri işçilerinde yapılan bir çalışmada; nitrite kronik olarak maruz kalma sonucunda, anjiyografik olarak koroner stenoz bulgusu olmadan, arteriyal spazm, miyokard infarktüsü ve artmış ani ölüm insidansı tespit edilmiştir (6). Kelly ve ark. herbisid spreylere maruz kalan köpeklerin koroner arterlerinde erken medial fibrinoid nekroz geliştiğini göstermişlerdir. Kimya endüstrisinde çalışanlarda artmış koroner kalp hastalığı sıklığının nedeni olarak 2,4,5-T'lere maruz kalma gösterilmiştir (6).

Sonuç

Koroner ektaziye neden olan kronik herbiside maruz kalma oranının çalışmamızda kontrol grubuna göre daha sık olduğu saptandı.

Kaynaklar

1. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54: 392-95.
2. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-Induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("Dilate coronaropathy"). *Am J Cardiol* 1999; 34: 461-70.
3. Sayın T, Döven O, Berkalp B, Akyürek Ö, Güleç S, Oral D. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J of Cardiol* 2001; 78: 143-49.
4. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-22.
5. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, Datler LF, Waksman R, Suddath WO, Kent KM, Weissman NJ. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2001; 88: 365-70.
6. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347: 136-37.
7. Kahraman H, Ozaydin M, Varol E, Aslan SM, Dogan A, Altinbas A, Demir M, Gedikli O, Acar G, Ergene O. The diameters of the aorta and its major branches in patients with isolated coronary artery ectasia. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(4):463-8.
8. Williams MJA, Stewart RAH. Coronary artery

- ectasia, local pathology or diffuse disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33: 116-19.
9. Kajinami K, Kasashimas S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol* 1999; 12: 1174-80.