

Radial arter aterosklerozunda antioksidan enzimler ve 6-sülfatoksimeletoninin rolü

The role of antioxidant enzymes and 6-sulphatoxymelatonin in radial artery atherosclerosis

Hasan Berat Cihan,¹ Cengiz Çolak,² Vedat Nisanoglu,¹ Çetin Öztürk,³ Feral Öztürk,⁴
Nevzat Erdil,¹ Bektaş Battaloğlu,¹ Ercüment Ölmez⁵

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, ¹Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ³Biyokimya Anabilim Dalı,
⁴Histoloji Anabilim Dalı, Malatya; ²Şifa Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, Erzurum;
⁵Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Manisa

Amaç: Çalışmamızda koroner arter cerrahisinde greft olarak kullanılan radial arterlerde aterosklerotik tutulum oranları ve radial arter aterosklerozu oluşumunda 6-sülfatoksimeletonin ve antioksidan enzimlerin etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Koroner arter cerrahisinde radial arteri greft olarak kullanılan 25 hasta (22 erkek 3 kadın; ort. yaş 56±3; dağılım 42-67) çalışmaya alındı. Radial arter kesitlerinde histopatolojik olarak değişik derecede ateroskleroz saptanan 10 hastanın (grup 1) verileri, ateroskleroz saptanmayan 15 hastanın (grup 2) verileriyle prospektif olarak karşılaştırıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, sigara içme ve periferik arteriyel hastalık varlığını içeren ateroskleroz risk faktörleri kaydedildi. Hastaların kan örnekleri alınarak ayrıntılı lipid profili (kolesterol, trigliserid, lipoprotein analizleri), C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve antioksidan enzimleri (katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz) incelendi. İdrar örneklerinde 6-sülfatoksimeletonin düzeyleri saptandı.

Bulgular: Histopatolojik incelemede, grup 1 hastaların dördünde derece 1 ateroskleroz tespit edilirken, üçünde derece 2, ikisinde derece 3, birinde derece 4 aterosklerotik değişiklikler görüldü. İki grupta serum total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, lipoprotein (a) ve CRP düzeyleri benzer bulundu ($p>0.05$). Grup 1'deki serum apoprotein A ve apoprotein B düzeyi grup 2'den daha yüksekti ($p<0.05$). Ateroskleroz grubunda arter duvarındaki antioksidan enzim düzeyleri daha yüksek, idrar 6-sülfatoksimeletonin miktarı daha düşük olmakla birlikte, bunlar anlamlı farklılık oluşturmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, yüksek oksidatif stres ile birlikte düşük melatonin düzeylerinin radial arter aterosklerozunda rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Antioksidan; ateroskleroz; koroner arter bypass; melatonin; radial arter/transplantasyon; vasküler açıklık.

Background: We evaluated the incidence of atherosclerosis in radial artery grafts used for coronary artery bypass surgery and the influence of 6-sulphatoxymelatonin and antioxidant enzymes on atherosclerosis of the radial artery.

Methods: The study included 25 patients (22 males 3 females; mean age 56±3 years; range 42 to 67 years) in whom radial artery was used for elective coronary artery bypass grafting. Data from 10 patients with histopathological evidence for atherosclerosis of the radial artery (group 1) were prospectively compared with those of 15 patients without atherosclerosis (group 2). Risk factors for atherosclerosis including age, gender, the presence of hypertension, diabetes mellitus, obesity, smoking, and peripheral artery disease were recorded. Detailed blood lipid profile (triglyceride, cholesterol, and lipoprotein analyses), C-reactive protein, and antioxidant enzyme levels (catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase), and urine 6-sulphatoxymelatonin levels were determined.

Results: In group 1, histopathological examination of the radial artery wall revealed atherosclerotic changes of grade 1 in four patients, grade 2 in three patients, grade 3 in two patients, and grade 4 in one patient. Serum levels of triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, lipoprotein (a), and C-reactive protein were similar in both groups ($p>0.05$). Serum apoprotein A and apoprotein B levels were significantly higher in group 1 ($p<0.05$). Although patients in group 1 had increased antioxidant enzyme levels in the radial artery wall and decreased urine 6-sulphatoxymelatonin levels, these did not reach significance ($p>0.05$).

Conclusion: Our results suggest that, although not statistically significant, higher oxidative stress and decreased melatonin levels may play a role in radial artery atherosclerosis.

Key words: Antioxidants; atherosclerosis; coronary artery bypass; melatonin; radial artery/transplantation; vascular patency.

Geliş tarihi: 7 Mayıs 2007 Kabul tarihi: 23 Temmuz 2007

Yazışma adresi: Dr. Hasan Berat Cihan. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 44100 Malatya.
Tel: 0422 - 341 10 63 e-posta: hbcihan@inonu.edu.tr

Koroner arter hastalığının en sık nedeni olan ateroskleroz sistemik bir hastalık olup, koroner arter bypass cerrahisinde (KABC) kullanılan arteriyel greftlerde de görülebilmektedir. Patolojik çalışmalarda arteriyel greftler arasında kullanımı altın standart olan internal torasik artere (İTA) kıyasla radial arter (RA) greftlerinde aterosklerozun daha yaygın olduğu gösterilmiştir.^[1-4] Aterosklerotik değişikliklerin yoğunluğu obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara gibi bilinen faktörlerin varlığı ile orantılı olarak artmaktadır.^[5] Son çalışmalar ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun da önemini ortaya koymaktadır ve yeni risk faktörlerini belirlemek için yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Koroner arter hastalığı ile apoproteinler, lipoproteinler, C-reaktif protein (CRP), antioksidan enzimler ve melatonin yıkım ürünü olan idrar 6-sülfatoksimeletonin düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^[6-21] Buna karşın, bu biyokimyasal moleküller ile RA aterosklerozu arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada, RA greftlerinde ateroskleroz derecelendirmesi yapılarak, RA'daki ateroskleroz şiddetiyle bilinen ve yeni risk belirleyicilerin ilişkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Üniversitemizin etik komitesinden izin alındıktan sonra kliniğimizde Haziran 2003 ile Kasım 2003 tarihleri arasında RA grefti ile KABC yapılan 25 hasta (22 erkek 3 kadın; ort. yaş 56±3; dağılım 42-67) çalışmaya alındı. Ameliyat sonrasında artan RA segmentleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Radial arterde ateroskleroz saptanan 10 hastanın oluşturduğu grubun (grup 1) ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve erken ameliyat sonrası verileri, RA'da ateroskleroz saptanmayan 15 hastanın (grup 2) verileriyle prospektif olarak karşılaştırıldı.

İncelenen klinik parametreler şunlardır: Yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon (diyastolik basınç >90 mm Hg), sigara içme (her gün >10 sigara), geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), obezite (BKİ >30 kg/m²); ameliyat öncesi sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP), ameliyat öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF); serum biyokimyasal incelemeleri (total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, apoprotein A, apoprotein B, lipoprotein (a), CRP); RA ateroskleroz derecelendirmesi, RA doku antioksidan düzeyleri (katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz) ve gecelik idrar örneklerinde 6-sülfatoksimeletonin düzeyleri.

Ameliyat tekniği. Tüm ameliyatlar membran oksijenatör, roller pompa ile nonpulsatil akım kullanılarak kardiyopulmoner bypass (KPB) altında gerçekleştirildi. Miyokardiyal koruma için antegrad ve retrograd kan kardiyoplejisi kullanıldı. Hastalar sistemik olarak 28-32 °C'ye kadar soğutuldu. Distal anastomozlar 1

mm ve daha geniş çaplı koroner arterlere, kros klemp altında ve 8.0 prolen dikiş kullanılarak yapıldı. Distal anastomozların bitmesini takiben retrograd sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Proksimal anastomozlar 6.0 veya 7.0 prolen dikiş kullanarak, proksimal aorta side klemp ya da aortik kros klemp altında yapıldı. Sol ventrikül anevrizması ve sol ventrikülde trombusu olan olgularda distal anastomozlardan önce anevrizma tamiri ve trombektomi gerçekleştirildi. Tüm olgularda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol İTA, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda ise tek ve/veya iki taraflı RA ve safen ven kullanıldı.

Radial arterin hazırlanması. Radial arter kullanılan olgularda ameliyat öncesi dönemde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede her iki kolun kollateral dolaşımı oksimetri cihazı ile tekrar değerlendirildi ve dolaşımı 10 saniyede oksimetrik olarak normale dönen hastalarda RA çıkarıldı. Allen testi pozitif veya pals oksimetri cihazı ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşımı iyi olmayan hastalarda RA çıkarılmadı. Radial arter çıkarılmaya başlanırken önce el bileği hizasında küçük bir insizyon yapıldı, RA'nın büyüklüğü, kalitesi ve herhangi bir kalsifikasyon olup olmadığı değerlendirildi. İnceleme ve palpasyonla RA kalitesi kötü, spastik veya kalsifikasyon saptanan olgularda RA çıkarılmadı.

Histopatolojik değerlendirme. İki yandaş ven ve etrafındaki yumuşak doku ile birlikte pediküllü şekilde hazırlanan RA distal ucundan 4 mm uzunluğunda ve tüm tabakalarını içerecek şekilde örnek alındı. Örnekler fosfat tamponlu %10 formaldehit solüsyonu içinde tespit edildi, ışık mikroskop incelemesi ve derecelendirme için işlemden geçirildi. Parafin içine yerleştirilen örneklerden 5 mm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin-eozin ile boyandı. Maksimal intimal kalınlaşma noktasında arterin intima ve medyasının kalınlık oranı hesaplanarak her bir örnek için Kaufer ve ark.nın^[1] tanımladığı şekilde ateroskleroz derecelendirmesi yapıldı: Derece 0, intima-medya oranı ≤%25; derece 1, intima-medya oranı %25-≤%50; derece 2, intima-medya oranı %50-≤%75; derece 3, intima-medya oranı >%75; derece 4, lümen intimal kalınlaşma ve/veya tromboz nedeniyle tamamen oblitere olarak kabul edildi.

Ölçümler. Total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol düzeyleri Olympus AU600 (Olympus Optical Co Ltd, Japonya) marka cihazla, reaktif spektrofotometrik yöntemle Olympus marka kit kullanılarak ölçüldü. Kalibrasyon aralığı 0-172 µ/ml idi. Serumlar otomatik pipetleme yöntemleri ile alınarak derin dondurucuda saklandı. Serumlar inkübatörde 8 dk bekletildikten sonra çalışıldı. Apoprotein A, apoprotein B, lipoprotein (a) ve CRP düzeyleri Dade Behring Nefelometre 100 (Dade Behring, Diagnostic, Liederbach, Almanya) cihazında ölçüldü.

6-sülfatoksimeletonin düzeyinin ölçümü. Saat 23:00 ila 07:00 arasında asgari loş ışık şartlarında (oda sıcaklığı <40 luks) hastaların idrarları biriktirildi. İdrar örnekleri alındıktan sonra ölçümün yapılacağı zamana kadar -80 °C'de saklandı. Çalışmadan bir gün önce bütün örnekler derin dondurucudan +4 °C'ye çıkarılarak çözülmesi sağlandı, daha sonra oda ısısına ulaşması için oda ısısında iki saat bekletildi.

İdrarda melatonin metaboliti olan 6-sülfatoksimeletonin ölçümü ELISA yöntemiyle IBL (IBL Hamburg, Almanya) belirteç kitleri kullanılarak yapıldı. Ölçüm sonuçları miligram olarak hesaplandı. Ölçümler toplu olarak Tek-Time Italy Otoanalizator Micro ELISA aletinde yapıldı, saklanma ve ölçüm süresince bütün örnekler ışıktan korundu.

Antioksidan düzeyi ölçümleri. Radial arter distal ucundan 3 mm uzunluğunda ve tam kat olarak kesilmiş doku örnekleri 1 ml PBS solüsyonu içine kondu ve bekletilmeden, polipropilen tüpler içinde -40 °C'de sonradan ölçülmek üzere donduruldu. Tüm kimyasallar Sigma'dan sağlandı. Donmuş örnekler 14 ml'lik tüplere aktarıldı. Tüplerin dip kısmına 1 ml PBS kondu. Homojenize etmek için bir homojenizatör (Ultra Turpax T2S Basic-Labortechnik) 20 000-devir hızda çalıştırılarak, (yaklaşık 30-60 sn) örnekler tamamen toz haline getirildi. Sonra örnekler 10 dk 17 000 rpm'de santrifüje edildi. Doku örneklerinde protein tayini, Lowry ve ark.^[22] tarafından tanımlanan BSA standartlarına göre gerçekleştirildi.

Glutasyon peroksidaz [GSH-Px (E.C.1.11.1.9)] aktivitesinin ölçümleri Lawrence ve Burk^[23] tarafından tanımlandığı şekilde gerçekleştirildi. Spesifik aktivite milimol (mM) olarak hesaplandı. Elli mM 5 mM EDTA içeren PBS solüsyonundan (pH 7.4) 1 ml, 2 mM NADPH, 20 mM GSH, 10 mM NaN₃ ve 23 mU GSSG reduktaz 5 dk ve 37 °C'de inkübe edildi. Karışımı ölçmek için 20 µl 0.25 mM H₂O₂ solüsyonu ve 10 µl supernatant örnekleri

ilave edildi. Absorbansdaki 340 nm'deki değişiklikler için bir dakikalık kayıtlar alındı.

Süperoksid dismutaz [SOD (E.C.1.15.1.1)] enzim aktivitesinin ölçümü Podcasy ve Wei^[24] tarafından tanımlanmış olup ölçüm temeli ksantin oksidaz tarafından ksantinden O₂ oluşturulmasına ve oluşturulan O₂ tarafından iodonitro tetrazoliumun (INT) uzaklaştırılması esasına dayanır.

Katalaz [CAT (E.C.1.11.1.6)] aktivitesi Aebi yöntemi^[25] ile ölçüldü. Bu yöntemin temeli 240 nm'de H₂O₂'nin dismutasyonu ve absorbansın azaltılması esasına dayanır.

İstatistiksel analiz. İki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student t-testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Toplam 25 RA segmentinin 10'unda (grup 1) çeşitli derecelerde (derece 1-4) histopatolojik ateroskleroz tespit edildi. Örneklerin dördünde derece 1, üçünde derece 2, ikisinde derece 3, birinde derece 4 aterosklerotik değişiklikler görüldü. Geri kalan 15 RA segmentinde ise (grup 2) histopatolojik aterosklerotik değişikliğe rastlanmadı (derece 0). Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. İki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet dağılımı, ortalama LVEDB ve LVEF değerleri, eşlik eden hastalık oranları, ortalama distal anastomoz sayısı ve ortalama beden kütle indeksi bakımından istatistiksel fark yoktu.

Her iki gruptaki serum total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, lipoprotein (a) ve CRP düzeyleri benzerdi (p>0,05; Tablo 2). Grup 1'deki serum apoprotein A ve apoprotein B düzeyi grup 2'den daha yüksek bulundu (p<0.05).

Tablo 1. Ateroskleroza etki eden risk faktörlerinin gruplar arasındaki dağılımı

	Grup 1 (n=10)			Grup 2 (n=15)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş (yıl)			55.4±2.4			55.7±2.2	AD
Cinsiyet (E/K)	8/2			14/1			AD
Sol ventrikül diyastol sonu basınç			12.7±1.6			15.1±1.7	AD
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu			55.2±5.6			51.3±4.9	AD
Distal anastomoz sayısı			3.2±0.2			3.0±0.3	AD
Hipertansiyon	5	50.0		5	33.3		AD
Diabetes mellitus	3	30.0		1	6.7		AD
Aile öyküsü	6	60.0		7	46.7		AD
Sigara	6	60.0		15	66.7		AD
Obezite	4	40.0		2	13.3		AD
Beden kütle indeksi			27.7±0.8			26.9±0.8	AD

AD: Anlamlı değil.

Tablo 2. Kan lipid profili, doku antioksidan enzimleri ve idrar 6-sülfatoksimeilatının ölçümlerinin gruplara göre kıyaslanması

	Grup 1 (n=10)			Grup 2 (n=15)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Total kolesterol (mg/dl)			240.9±18.8			220.9±14.7	AD
Trigliserid (mg/dl)			197.9±28.3			191.9±15.7	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)			147.2±11			131.4±10	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)			36.6±2.1			36.5±1.6	AD
HDL-kolesterol (<35 mg/dl)	7	70.0		5	60.0		AD
VLDL-kolesterol (mg/dl)			53.4±10.2			39.3±5.3	AD
Lipoprotein (a) (mg/dl)			49.6±10.4			24.2±5.3	AD
Lipoprotein (a) (<30 mg/dl)	7	70.0		5	33.3		AD
Apoprotein A (mg/dl)			1.6±0.1			1.3±0.2	<0.05
Apoprotein B (mg/dl)			1.7±0.3			1.2±0.4	<0.05
Apoprotein B/A	1.1	0.9					<0.05
C-reaktif protein (mg/l)			4.3±0.6			3.5±0.2	AD
C-reaktif protein (<3 mg/l)	6	60.0		5	33.3		AD
Katalaz (Ü/mg protein)			94.2±12.5			83.9±9.9	AD
Glutasyon peroksidaz (Ü/mg protein)			74.5±11.8			61.1±8.4	AD
Süperoksid dismutaz (Ü/mg protein)			0.8±0.1			0.7±0.1	AD
6-Sülfatoksimeilatın (mg)			54.1±15.2			74.5±15.6	AD

AD: Anlamli değil.

Bununla birlikte, arter duvarındaki antioksidan enzim düzeyleri ve idrar 6-sülfatoksimeilatının miktarı bakımından iki grup arasında fark yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Yapılan morfolojik çalışmalarda, radial arterin ateroskleroz, intimal kalınlaşma ve medyal kalınlaşmaya, internal mamariyan greftlere oranla daha yatkın olduğu saptandı ve iki greft arasında belirgin farklılıklar gözlemlendi.^[1-3] Gaudino ve ark.^[3] histopatolojik ya da ekokardiyografik olarak hafif ateroskleroz tespit edilen radial arterlerin bypass greft olarak kullanıldığı olgularda yaptıkları çalışmada; cerrahiden yıllar sonra radial arter greft açıklığını ve endotelial fonksiyonları olumsuz etkileyecek bir potansiyel tespit edememişlerdir. Reungsakulrach ve ark.^[2] da radial arterlerinde ateroskleroz riski yüksek olan yaşlılarda, diyabetiklerde, sigara içicilerinde ya da periferik arter hastalığı olanlarda KABG'de greft olarak radial arter seçiminde dikkatli olunması tavsiyesinde bulunmuşlardır. Kaufer ve ark.^[1] yaptıkları çalışmada histopatolojik olarak inceledikleri 106 radial arterde %53.7 oranında ateroskleroz (%25.5 derece 1, %19.8 derece 2, %6.6 derece 3 ve %1.9 derece 4) tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da koroner bypass yapılan hastalarda greft olarak kullanılmak üzere hazırlanan radial arterlerden alınan örneklerde histopatolojik olarak %40 oranında değişik derecelerde ateroskleroz (%40 derece 1, %30 derece 2, %20 derece 3 ve %10 derece 4) tespit edildi. Grade 4 ateroskleroz tespit edilen yalnızca bir hastada greft olarak radial arter kullanılmadı.

Plazma LDL ve HDL düzeyleri KAH için önemli risk faktörleridir. Ayrıca; total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranları da KAH'nin önemli belirteçleridir.^[5] LDL kolesterolün yarı proteini olan apolipoprotein B (apo-B) ve HDL kolesterolün ana protein bileşeni olan apolipoprotein A'da (apo-A) KAH'nin kabul edilebilir bir belirteçidir.^[26-28] Normal bireylerle KAH'li hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda apo-A ve apo-B'nin, LDL ve HDL kolesterole karşı üstünlükleri ortaya konmuştur.^[26,27] Koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde apo-A ölçümlerinin HDL kolesterol değerlerine oranla daha faydalı bilgi verebileceği de çalışmalarla gösterilmiştir.^[28] Aterosklerotik KAH'nin şiddetini ortaya koymada apo-B/apo-A oranının daha önemli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur.^[29] Sucu ve ark.^[30] kontrol grubu ile KAH'li grubu karşılaştırarak yaptıkları bir çalışmada; KAH'li grupta apo-A, apo-B ve apo-B/apo-A değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit etmişlerdir. Çalışmamızda; grup 1'de apo-A ve apo-B değerleri (sırasıyla: 1.6±0.1 ve 1.7±0.3) grup 2'deki değerlerden (1.3±0.2 ve 1.2±0.4) daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca, apo-B/apo-A oranı grup 1'de 1.1 iken, grup 2'deki bu oran 0.9 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Bu sonuçlar, apo-A, apo-B ve apo-B/apo-A oranlarının sağlıklı bireylere oranla aterosklerotik hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ve aterosklerozun şiddetine paralel olarak bu değerlerin artabileceğini ortaya koymaktadır.

Son çalışmalar iskemik kalp hastalığının patogenezinde inflamatuvar sistem tutulumunun önemini ve inflamasyonun

yon belirleyicilerinin kötü prognozla paralel olduğunu göstermişlerdir.^[6] C-reaktif protein inflamasyonun nonspesifik fakat duyarlı bir belirleyicisi olarak, aynı zamanda aterosklerozdaki inflamatuvar aktivitenin de belirleyicisidir. C-reaktif protein instabil KAH'de önemli oranda artar ve bu artış önemli oranda kısa ya da uzun dönem iskemik komplikasyonlarla birlikte. Koroner bypass greftleme ameliyatı geçiren hastalarda CRP faydalı bir prognostik belirleyicidir.^[7] C-reaktif proteinin 3 mg/L'nin üzerindeki değerleri kardiyovasküler olaylar için artmış riski gösterir.^[8] C-reaktif protein düzeyi ile yaygın koroner arter tutulumu arasında da bir bağlantı vardır.^[9] Aynı zamanda, periferik arter hastalarında da CRP'nin bağımsız prognostik rolü olduğu belirtilmektedir.^[10] Çalışmamızda grup 1'de CRP ortalama değerleri 4.3±0.6 mg/L, grup 2'de ise 3.5±0.2 mg/L'dir. Yine grup 1'deki hastaların %60'ında, grup 2'deki hastaların %33.3'ünde CRP değerleri 3 mg/L'nin üzerindedir. Radial arterde ateroskleroz saptanan hastalarda CRP ortalama değerlerinin ve pozitif CRP oranlarının daha yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, sonuç olarak inflamasyonun ateroskleroz üzerindeki etkisini ortaya koyan diğer çalışmalarla benzeşmektedir.

Son yıllarda özellikle deneysel araştırmalarda ön plana çıkan melatoninin, kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri vardır.^[31] Kardiyovasküler sistemle ilgili olarak, melatoninin arteriyel tonusu regüle ettiği bildirilmiştir.^[32] Bunun yanı sıra yaşlanma ile kalp hastalıkları yaygınlığının artması ve melatonin düzeyinin azalması,^[33] ani kardiyak ölümlerin sabah saatlerinde artması ve bu saatlerde melatonin seviyesinin anlamlı bir şekilde düşük olması,^[34] normal bireylere göre kronik kalp hastalarında melatonin seviyesinin düşük bulunması,^[35] melatonin platelet agregasyonunu ve lipid peroksidasyonunu azaltması, yüksek kolesterolü olan kişilerin serum kolesterol düzeyini düşürmesi ve spontan hipertansif şartlardaki kan basıncını düşürüp, bazal sempatik tonusu inhibe etmesi^[36] gibi bulgular; düşük toksisiteli bu endojen maddenin, iskemik kalp hastalığının önlenmesi ve tedavisinde; bypass, koroner arter spazmı anjiyoplasti ve trombotik prosesler sonrası gelişen reperfüzyon aritmilerinin önlenmesi gibi durumlarda klinik olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Pineal bezden melatonin salınımı sirkadiyan olup, gündüz saatlerinde salınımı çok düşüktür ya da yoktur fakat akşam saatlerindeki salınımı yüksektir.^[37] Dolaşımdaki melatonin karaciğerde metabolize olup 6-hidroksimelatoninine dönüşür, bu da derhal konjuge olarak 6-sülfatoksime-latoninine dönüşür ve melatoninin ana metaboliti olan 6-sülfatoksime-latoninin de (melatonin sekresyonunun %70'inden daha fazlası olarak hesaplanır) idrarla atılır. Melatoninin pineal bezde depolanmayıp, sentezlenir sentezlenmez de salındığı göz önüne alınırsa, nok-

turnal 6-sülfatoksime-latoninin atılımının ölçülmesi kan melatonin konsantrasyonunun tayini için güvenilir bir indekstir.^[12,38] Yapılan bir çalışmada,^[12] KAH'li hastalarda 6-sülfatoksime-latoninin düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı bireylerde yapılan ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bireylerle kıyaslandığında KAH'li hastalarda bu değerler anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve bunun yanı sıra KAH grubundaki kararsız anjinalı hastalardaki değerler kararlı olanlara kıyasla anlamlı şekilde daha da düşük çıkmıştır. Çalışmamızdaki hastalarda 6-sülfatoksime-latoninin değerleri grup 1'de 54.1±15.2 mg, grup 2'de ise 74.5±15.6 mg olarak ölçüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber koroner arter hastalarında aterosklerozun yaygınlığı ile birlikte melatonin düzeylerinde düşme eğilimi görüldü.

Serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif stres ateroskleroz, kanser ve nörodegeneratif hastalıklar gibi pek çok hastalığın gelişimi ile bağlantılıdır.^[39] Serbest radikallerin lipitler, proteinler ve DNA üzerindeki biyolojik oksidatif etkileri C vitamini, E vitamini ve fenolik bileşimleri gibi eksojen diyetle alınan antioksidanlar ve endojen antioksidanlarla (SOD, katalaz ve GSH-Px) kontrol altında tutulur.^[40] Serbest radikal oluşumu ile antioksidan aktivite arasındaki denge oksidatif strese bağlı bozuklukların patogenezi için kritiktir.^[39,40] Yapılan çalışmalarda koroner arter hastaları klinik olarak stabil ya da medikal tedavi altında olsalar bile oksidatif stresin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu oksidatif stres SOD, katalaz ve GSH-Px antioksidan enzimlerinin artmasıyla gösterilmiştir.^[21] İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber grup 1'de katalaz, GP ve SD değerleri, grup 2'deki değerlerden daha yüksekti. Bu sonuçlar ateroskleroz şiddeti ile paralel olarak antioksidan düzeylerinde bir yükselme eğilimi olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, ateroskleroz, tüm arteriyel sistemi etkileyen bir süreçtir. Bilinen ve araştırılmakta olan risk faktörlerinin ölçülebilen değerleri sağlıklı bireylere oranla koroner arter hastalarında daha yüksektir ancak koroner arter hastalığına ek olarak periferik arterlerde de ateroskleroz ortaya konmuş ise bu değerlerdeki yükseklik daha belirgin olmaktadır. Arter duvarında halen büyük ölçüde çözülmemiş olan sırların daha ileri çalışmalarla aydınlatılmasıyla, günümüzde risk derecelendirmesinde kullandığımız belirteçleri, belki de yakın bir zamanda tedavinin monitörizasyonunda kullanıyor olacağız.

KAYNAKLAR

1. Kaufer E, Factor SM, Frame R, Brodman RF. Pathology of the radial and internal thoracic arteries used as coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1118-22.
2. Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, Raman J, Gordon I, Buxton B. Comparative histopathology of radial artery

- versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II139-44.
3. Gaudino M, Tondi P, Serricchio M, Spatuzza P, Santoliquido A, Flora R, et al. Atherosclerotic involvement of the radial artery in patients with coronary artery disease and its relation with midterm radial artery graft patency and endothelial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1968-71.
 4. Zhang Y, Janssen L, Chu FV. Atherosclerosis of radial arterial graft may increase the potential of vessel spasm in coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1477-8.
 5. Akgül E, Aydemir K. İnflamasyon ve ateroskleroz. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003;5:492-505.
 6. 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.
 7. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84:459-61, A9.
 8. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
 9. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Andrikopoulos GK, Olympios CD, et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:782-9.
 10. Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:10i-8i.
 11. Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K, Lercher P, Schauenstein K, Klein W, et al. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999; 20:1314-7.
 12. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, Carbajales J, Elizari MV, Brusco LI, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res* 2000; 29:138-42.
 13. Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktöz M, Ciftci S, Ozbay G. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003;89:103-7.
 14. Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez M, Abreu-Gonzalez P, Ferrer J, Kaski JC. Relation of nocturnal melatonin levels to C-reactive protein concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;97:10-2.
 15. Guo X, Kuzumi E, Charman SC, Vuylsteke A. Perioperative melatonin secretion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2002;94:1085-91.
 16. Lubrano V, Di Cecco P, Zucchelli GC. Role of superoxide dismutase in vascular inflammation and in coronary artery disease. *Clin Exp Med* 2006;6:84-8.
 17. Ruef J, Marz W, Winkelmann BR. Markers for endothelial dysfunction, but not markers for oxidative stress correlate with classical risk factors and the severity of coronary artery disease. (A subgroup analysis from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Scand Cardiovasc J* 2006; 40:274-9.
 18. Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yeşilbursa D, Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem* 2006;39:794-803.
 19. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349:1605-13.
 20. Schnabel R, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Torzewski M, Lubos E, et al. Glutathione peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1631-7.
 21. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, Fito M, Tomas M, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106.
 22. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
 23. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;71:952-8.
 24. Podcasy JJ, Wei R. Reduction of iodinitrotetrazolium violet by superoxide radicals. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;150:1294-301.
 25. Aebi H. Catalase in vitro. In: Bergmeyer UH, editor. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press; 1974. p. 667-73.
 26. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
 27. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D. Apolipoproteins (a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988;1:1070-3.
 28. Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein AI and premature coronary artery disease. *J Intern Med* 2006;259:473-80.
 29. Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1015-21.
 30. Sucu N, Tamer L, Aytacıoğlu BN, Gül A, Dikmengil M, Atik U. The role of the Lp (a) in coronary atherosclerosis. *T Klin Kalp Damar Cerrahisi* 2002;3:133-6.
 31. Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: Emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000;7: 177-87.
 32. Lamberg L. Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain. *JAMA* 1996;276:1011-4.
 33. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Melis GB. Influences of melatonin administration on the circulation of women. *Am J Physiol* 1998;274:R335-8.
 34. Reiter RJ. The ageing pineal gland and its physiological consequences. *Bioessays* 1992;14:169-75.
 35. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sud-

- den cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
36. Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U, Lippert TH, Bellmann O, Gupta D. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone, and steroid receptors. *Cancer* 1989;64:426-33.
37. Marktl W, Brugger P, Herold M. Melatonin and coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:747-9. [Abstract]
38. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336:186-95.
39. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.
40. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41:1819-28.