

Tıkayıcı Damar Hastalıklarında Mikroalbuminürinin Tanı ve Prognozu Saptamadaki Önemi

Behçet Sevin, Sadettin Dernek, Recep Aslan, İ. Tuğrul Kural

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs, Kal ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Bu çalışmada tıkayıcı damar hastalıklarında mikroalbuminürinin tanı ve prognozu saptamadaki rolü ele alındı. Çalışmaya klodikasyonu olan 10 hasta ve 10 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve gönüllü gruplarında istirahat ve efor sonrası idrar albümin düzeyleri ölçüldü. Daha sonra hastalara çeşitli cerrahi girişimlerde bulunuldu ve bu grupta postoperatif dönemde istirahat ve efor sonrası idrar albümin düzeyleri ölçüldü. Hasta grubunda istirahat albümin/Kreatin oranı (ACR2) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lezyonun derecesini, ekstremitte egzersiz ağrısının yürüme mesafesi yerine onu pozitif bir değerde göstermesinin daha objektif olacağına ve bu göstergenin de üriner mikroalbuminin atılım olduğuna inanmaktayız.

SUMMARY

The Importance of the Microalbuminurea in the Determination of the Diagnosis and the Prognosis of the Obliterative Vascular Disease.

In this study, the importance of the microalbuminurea in the diagnosis and the prognosis of the obliterative vascular disease has been examined. To the study, 10 patients who show intermittent claudication and 10 healthy volunteer have been measured at rest and after effort. Albumin/Creatinine Ratio (ACR1) at rest and albumin/creatinine Ratio (ACR2) after an effort have been found significant in the patient group. We believe that in order to show the degree of the lesion, we can use a positive sign which will be more objective than the walking time which triggers the intermittent claudication. Again we believe that sign is the urinary microalbumin excretion.

GİRİŞ

Tıkayıcı damar hastalıklarında vasküler hastalık belirtisi olarak bazen tek başına ekstremitte egzersiz ağrısı (Klodikasyo intermitan) ortaya çıkmaktadır.

Egzersizle alt ekstremitte kaslarında oluşan geçici iskemiye bağlı olarak, metabolik ürünlerin kas kitlesi içinde anormal birikimiyle alakalıdır (1). Kas iskemisini takiben doku hasarı yapan mediatörler generalize damar geçirgen-

liğini artırmak suretiyle protein ve makromoleküllerin dokulara kaçısında etkin rol oynar (2). Benzer tablo yangın, travma ve cerrahi travmalardan sonra travmanın şiddetine eşdeğer oranda artar ve prognozu belirlemede etkisi olur (3, 4). Klodikanlarda geçici kas iskemisini takiben egzersiz sonrası dönemde üriner albumin atılımı artar (5). Mikroalbuminüri, klasik olarak dipsticks'ler ile saptanması güç olan üriner albuminin patolojik seviyelerine verilen addır (6).

Üriner mikroalbuminürideki artış, albuminin anskapiller kaçış oranıyla ilgisi ve bu da genelle damar geçirgenliğindeki artışla bağıntılıdır (7). Damar geçirgenliğinin artışı iskemin şiddeti ve süresiyle ilgisinden dolayı (8), mikroalbuminüri düzeyi ile tıkaçıcı damar hastalığının derecesini klasik tanı yöntemlerine ve olarak laboratuvar yöntemiyle göstermek, uygulanan tedavi yönteminin yararını ve istifade derecesini rakamsal olarak ortaya koyabilme yönüncesiyle bu çalışma yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya hasta grubu olarak intermitant odikasyo hikayesi olan 10 kişi alındı. Hepsi kek hastalardı. Ortalama yaş 45.2, yaş sıraması 26-67'dir. Hasta grubunda istirahat diz/rsek basınç oranı, (ankle/branchial pressure index= ABPI) 6'sında < 0.85, 3'ünde < 1.10 ve 1'inde normal seviyelerdeydi. Bir dakikalık (1 dk) andart egzersiz testinden sonra diz sistolik basıncı 30 mmHg'dan daha yüksek oranda düştü.

Egzersiz sonrası diz basıncını ölçmek, diz basıncının oldukça düştüğü durumlarda ölçümü zor abileceğinden, egzersizden sonra diz basıncının istirahat seviyesine dönmesi için geçen süreyi ressure recovery time= PRT) ölçtük.

Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü karşılaştırıldı. Ortalama yaş; 33.4 yaş sıralaması 20-40'dı. Hepsinde diz sistolik kan basıncında egzersiz sonrası azalma yoktu ve ABPI hepsinde > 1'den büyüktü.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm kişilerin normal serum kreatinin ve açlık kan lipidleri düzeyi ırdı. Hepsi normotensif (diastolik kan basıncı < 90 mmHg) ve nondiabetikti.

Çalışma grubundaki kişiler istirahat halindeyken mesaneleri boşaltılıp, idrara mikroalbuminüri ölçümü için idrar örneği alındı (tüp 1). Daha sonra 10'lık eğimli Tread-mill testinde 3 n/s hızla yürütüldü ve klodikasyolu hastalar ıri nedeniyle egzersiz yapamayana kadar bu eyme devam etti. Egzersizden hemen sonra (tüp ve 1 saat sonra idrar örneği (tüp 3) alınarak

Tablo 1. Hasta grubundaki istirahat, efor sonrası ve efordan bir saat sonraki ACR değerleri (µg/ml)

Hasta no.	ACR1	ACR2	ACR3
1	0.40	0.44	0.33
2	0.02	0.03	0.03
3	2.94	3.26	3.01
4	0.75	1.56	1.03
5	0.38	1.12	1.02
6	1.12	1.21	0.35
7	0.31	0.43	0.30
8	0.26	0.93	0.88
9	1.76	2.07	1.78
10	0.61	1.23	1.07

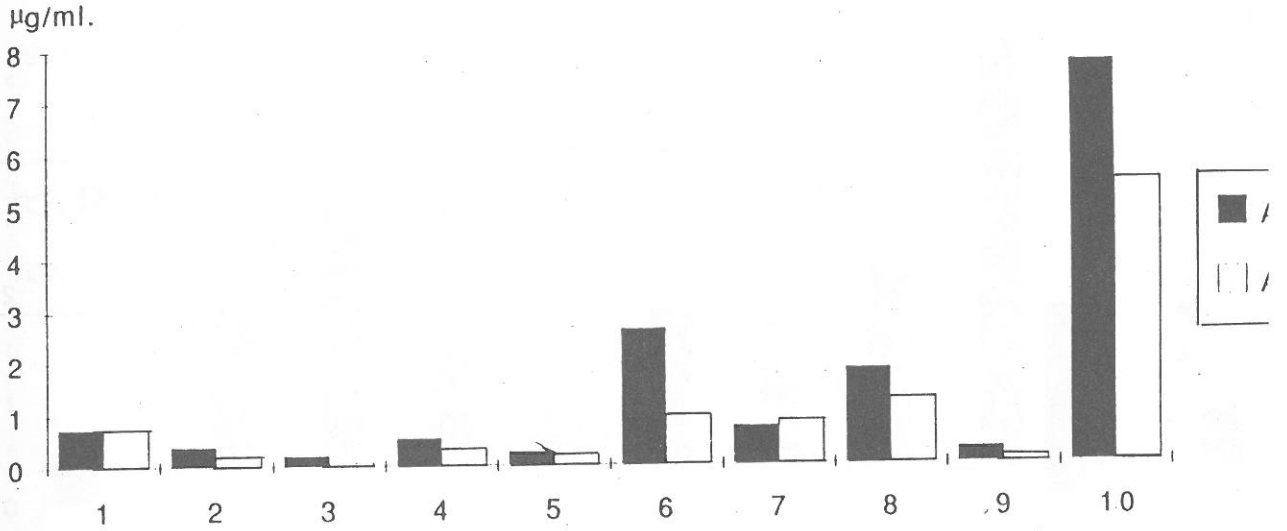
Tablo 2. Hasta grubunda cerrahi öncesi ABP1, ve ABP2 değerleri (p< 0.05).

Hasta no	ABP1	ABP2
1	0.72	0.40
2	1.09	0.80
3	1.00	0.56
4	1.05	0.70
5	0.66	0.36
6	0.83	0.52
7	0.40	0.22
8	0.93	0.60
9	0.10	0.72
10	1.14	0.80

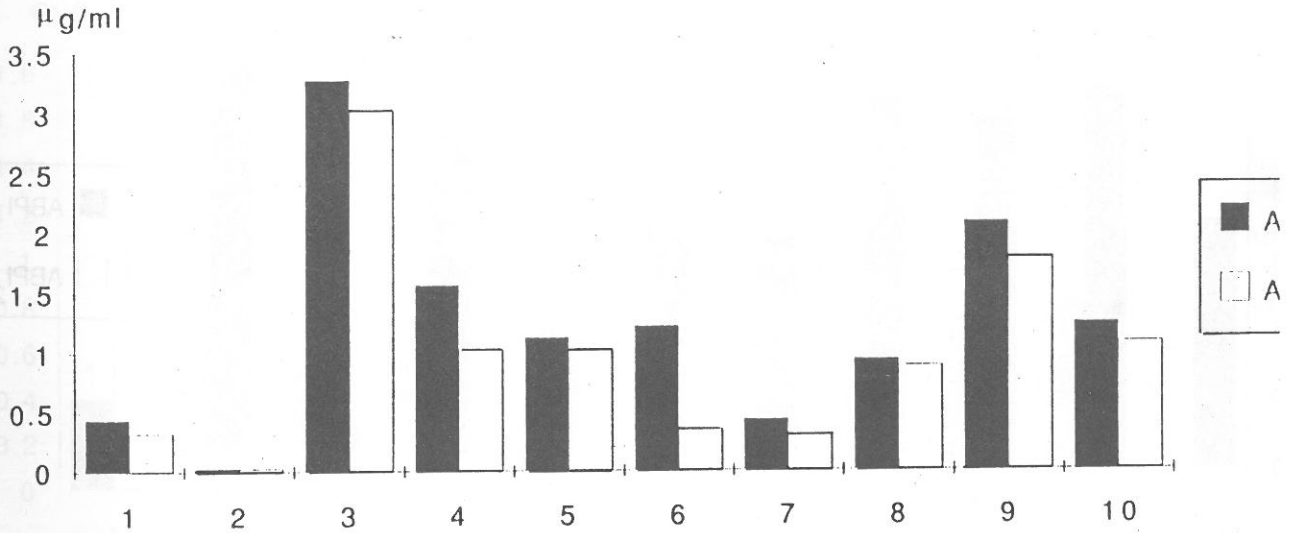
mikroalbuminüri düzeyleri ölçüldü.

Üriner mikroalbuminüri ölçümü RIA (radioimmunoassay) yöntemiyle (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) yapıldı. Dilüsyonel değişikliklerin yanıltıcı sonuçlardan kaçınmak için albumin atılımı albumin/kreatinin oranı (albumin /creatinine ratio= ACR) olarak tarif edildi.

Hasta grubundaki 10 hastadan 7'sine bilate-



Grafik 1. Hasta grubunda preoperatif dönemdeki ACR1 ve ACR2 değerleri ($p < 0.01$).



Grafik 2. Hasta grubunda preoperatif devredeki ACR₂ ve ACR₃ değerleri ($p < 0.01$)

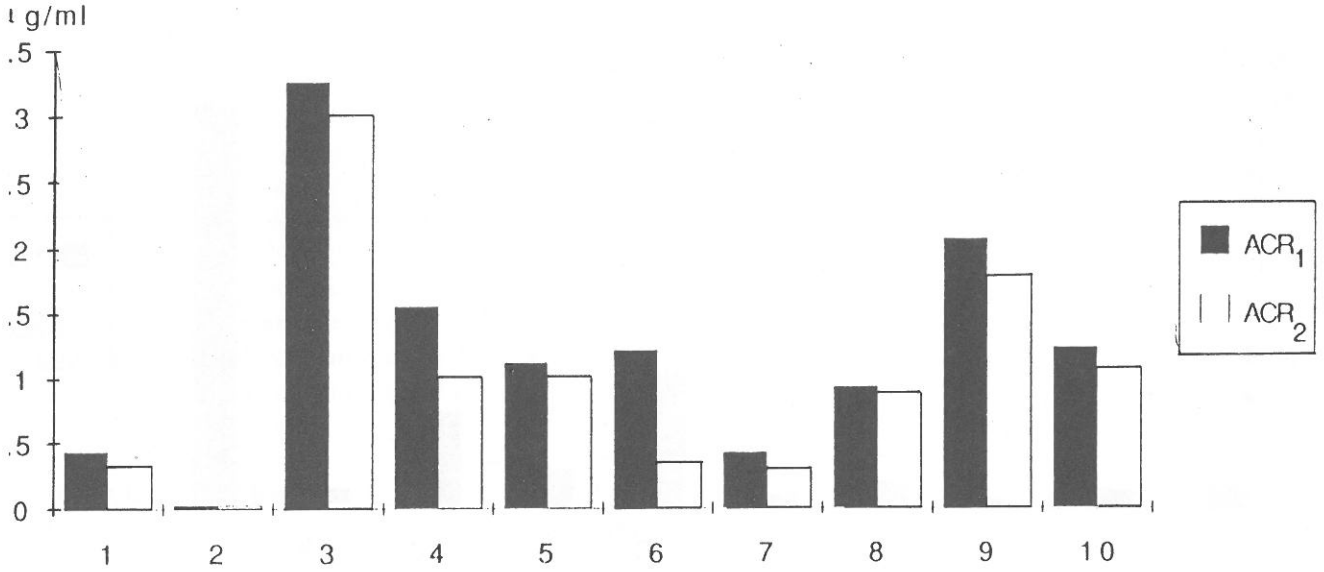
ral lomber sempatektomi (BLS), 1 ine femoro-popliteal safen greft 1'ine aorta-femoral greft tatbiki ve 1 hastaya da yüzeysel femoral artere endakterektomi yapıldı.

Hasta grubunda cerrahi tedavi uygulandıktan sonra ortalama 3 hafta ile 3 aylık dönemde (ortalama takip süresi 60 gündür) benzer yöntemle istirahat ve efor sonrası albumin (kreatinin oranları (post ACR₁ ve post ACR₂) saptandı.

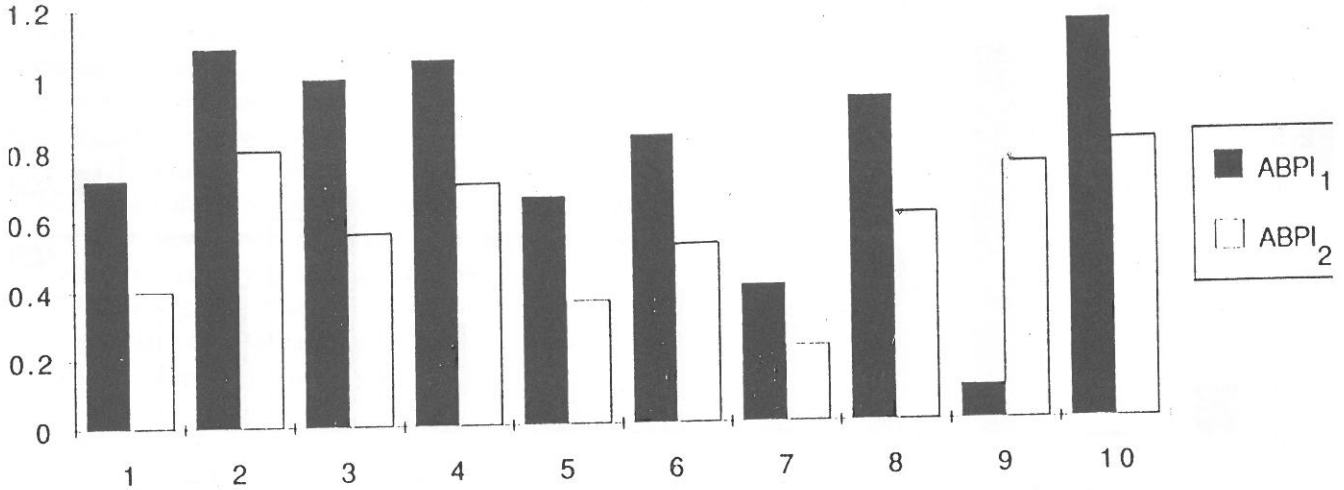
Saptanan ölçümlerin istatistiksel değerlendirilmesi iki yönlü varyans analizi ve karşılaştırılmış t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hasta grubunda istirahat albumin/kreatinin oranı (ACR₁) ve efordan hemen sonra albumin/kreatinin oranları (ACR₂) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).



Grafik 3. Kontrol grubunda ACR₁ ve ACR₂ değerleri ($p > 0.05$).

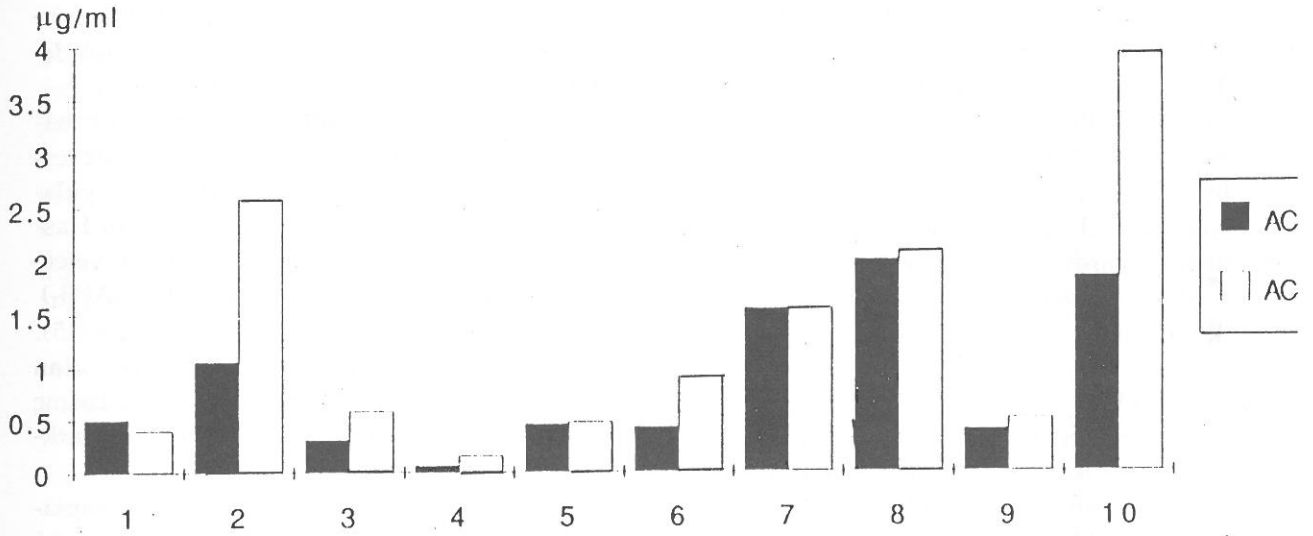


Grafik 4. Hasta grubunda operasyon öncesi istirahat ve eforlu diz dirsek basıncı oranları arasındaki farklar ($p < 0.05$)

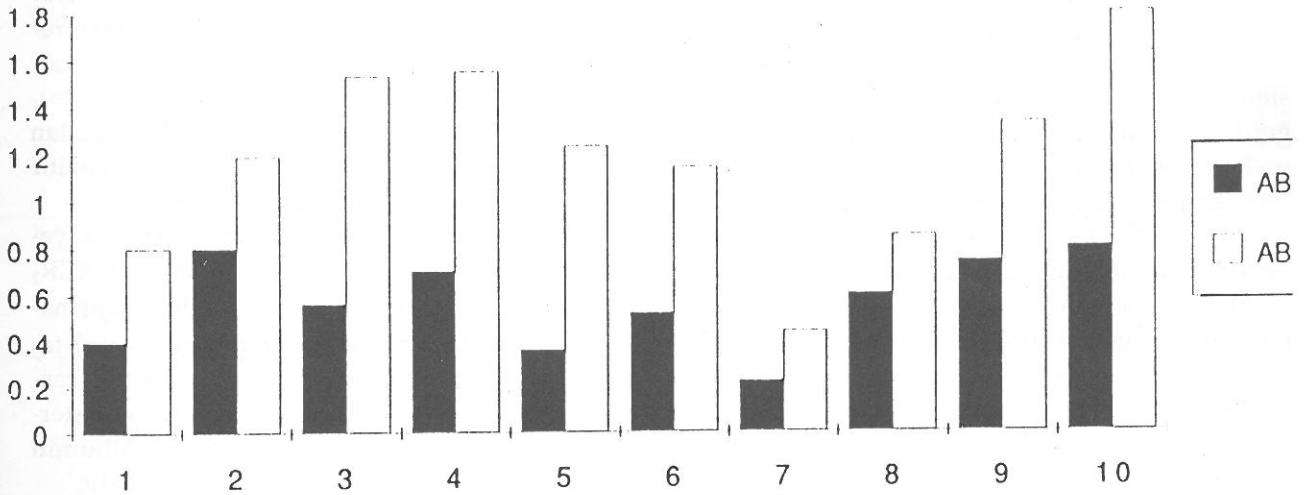
Hasta grubunda istirahat, efor sonrası ve efor-
dan 1 saat sonraki albumin kreatinin oranları
(ACR₁, ACR₂ ve ACR₃) tablo 1 de gösterildiği şe-
kildedir.

Hasta grubunda ACR₁ ortalama 0.85 (µg/ml),
en düşük değer 0.02 (µg/ml), en yüksek değer 2.94
(µg/ml) idi. Efor sonrası ACR₂ ortalama 1.25 (µg/

ml), en düşük 0.03 (µg/ml), en yüksek değer 3.26
(µg/ml) idi. Efor sonrası ACR₃ ortalama değeri
0.98 (µg/ml), en düşük değer 0.03 (µg/ml), en
yüksek değeri 1.78 (µg/ml) idi. ACR₁ ile ACR₂
arasında ve ACR₂ ile ACR₃ arasında Grafik 1 ve
Grafik 2 de gösterildiği gibi istatistiki olarak
anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). ACR₁ ile ACR₂



Grafik 5. Hasta grubunda operasyon sonrası ACR₁ ve ACR₂ arasında fark yoktu ($p > 0.05$)



Grafik 6. Hasta grubunda preoperatif ABP₁ ile postoperatif ABP₁ arasındaki farklar ($p < 0.001$)

arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda ACR₁ ve ACR₂ değerleri arasında Grafik 3'de gösterildiği gibi istatistiksel olarak fark yoktu. ($p > 0.05$). ACR₁ ortalama 7.71, en düşük 0.20, en yüksek 7.71 idi. ACR₂ ortalama 1.01, en düşük 0.07, en yüksek 5.42 idi.

Cerrahi öncesi dönemde hasta grubunda istirahat ve efor sonrası diz/dirsek basınç oranları arasında (ABP₁ ve ABP₂) arasında istatistiksel olarak fark bulunuyordu ($p < 0.05$),

Hasta grubunda cerrahi sonrası dönemde benzer şekilde ölçülen post ACR₁ ve post ACR₂ arasında Grafik 5'de görüldüğü gibi anlamlı fark

saptanmadı ($p > 0.05$) (Post ACR₁ ortalama 0.86, en düşük 0.06, en yüksek 2.00 idi. Post ACR₂ ortalama 1.31, en düşük 0.16, en yüksek 3.92 idi).

Hasta grubunda cerrahi eforlu diz/dirsek basınç indeksi (ABP₁₂) ile cerrahi sonrası eforlu diz/dirsek basınç indeksi (ABP₁₃) arasında Grafik 6'da görüldüğü gibi istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p < 0.001$). Cerrahi sonrası eforlu ABP₁₃ ortalama 1.19, en düşük 0.44 ve en yüksek 1.80 idi.

TARTIŞMA

Ekstremitelerin egzersiz kas ağrısı tıkalı vasküler hastalıklarda tek belirti olabilir (1). Yürüme mesafesinin tayini subjektif bir şikayet olduğundan sağlıklı karar vermede güçlük yaratılabilir (6, 9). Ağrı, geçici ekstremita iskemisi sonucu metabolik ürünlerin kas kitlesi içinde anormal birikimiyle alakalıdır ve tıkalı lezyonun derecesiyle bağlantılıdır (1).

Lezyonun derecesini, ekstremita egzersiz ağrısının yürüme mesafesi yerine onu pozitif bir değerde göstermenin daha objektif olacağına inanmaktayız ve bu göstergenin de üriner mikroalbumin atılımı olduğuna inanmaktayız. Klodikasyonlu hastalarda geçici kas iskemisini takiben üriner mikroalbumin atılımı artar (5).

Ekstremitenin kan akımının azalması ya da iskemisi sonucu iskemiye takip eden dönemde doku hasarı yapan mediatörler ve vazoaaktif ajanlar açığa çıkar. Bunlar arasında toksik serbest oksijen radikalleri ve tromboxane A₂ (TxA₂) sayılabilir (8, 10, 11, 12). Serbest oksijen radikalleri ve TxA₂ oluşumuyla endotelial hücre hasarı ve damar geçirgenliğinde sistemik artış kapsayan akut bir enflamatuvar cevabı başlatır (11, 13). Damar geçirgenliğindeki sistemik artış, kendini klodikasyonlu hastalarda albumine karşı renal permeabilitenin artışı sonucu, üriner albumin atılımıyla gösterir (6). Geçici iskeminin istirahatte ortadan kalkmasıyla vasküler geçirgenlikteki artış kaybolur ve protein atılımı egzersiz önceki haline döner. Çalışmamızda ACR₁ ile ACR₂ arasında önemli farklılık bulundu ($p < 0.01$). Efor

sonrası dönemdeki ACR₃ ile ACR₁ arasında istatistiksel farkın olmaması ($p < 0.05$) bu görüşü desteklemektedir.

Tıkalı damar hastalığı olanlarda diz basıncının ölçümünden ziyade, standart egzersiz testinden sonra kan basıncındaki ani düşme uygulanabilir bir yöntem olarak kabul edilir (14). Hastalığın ilerlemesi ya da rekonstrüksiyonun yeterliliğiyle diz/dirsek basınç oranlarının (APB₁) azalması arasında uyumlu bir ilişki vardır (15). Çalışmamızda ekstremita egzersiz ağrısı olan grupta istirahat ve efor sonrası diz/dirsek basınç oranları arasında (ABP₁ ile ABP₁₂) önemli farklılık bulundu ($p < 0.05$).

Doğru olarak egzersiz diz basıncını saptamak eğer basınç düşmesi fazlaysa bazen zor olabilir. O nedenle tıkanıklı bağıntılı olan bir başka tanı yöntemi olarak, ekstremita kan basıncının egzersiz sonraki değerinin istirahat seviyesine gelmesi için geçen süreyi (PRT=pressure recovery time) ölçtük. PRT'nin ekstremita kan akımı ile ilgili olduğu bildirilmektedir (16).

Çalışmamızda tıkalı damar hastalığı olan gruptaki ACR değişimi ile PRT arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır ($p < 0.001$).

Hasta grubunda cerrahi sonrası dönemde yapılan mikroalbuminüri ölçümlerinde (post ACR₁ ve post ACR₂ arasında) önemli farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Kas iskemisinin giderilmesi takip eden dönemde üriner albumin atılımının cerrahi öncesi devreye göre eforla değişiklik göstermemesi, ekstremitenin kan akımıyla albumin atılımının korele olduğunu düşündürmektedir.

Cerrahi sonra dönemde efor sonrası diz/dirsek basınç oranları (ABP₁₃) ile cerrahi öncesi eforlu diz/dirsek basınç oranı (ABP₁₂) arasında farklılık saptandı ($p < 0.001$). ABP₁'deki operasyon sonrası stabilleşme ve yine aynı dönemdeki ACR seviyesinde eforla artış gözlenmemesi ekstremita kan akımının yeterli oluşuna yorumlanabilir.

Bu çalışmada gördüğümüz gibi tıkalı damar hastalığında egzersizin neden olduğu iskemiye takiben oluşan vazotoksik ajanların etkisiyle da-

mar duvarı geçirgenliği artmaktadır. İskeminin şiddetine bağlı olarak bu maddelerin oluşumunda paralellik gözlenmektedir. Bu nedenle hastalığın uzun dönemde yaratacağı kalıcı bozukluğu önlemek için klasik tedavi yöntemlere ek olarak oksijen radikallerinin ve TxA₂'nin istenmeyen etkilerinden korumak ya da en aza indirmek amacıyla ilave farmakolojik ajanların kullanılması uygun olacağı kanısındayız.

Direkt damar cerrahisi yapılan hastalarda, tedavinin neticesini klasik arteriografilerle saptamak mümkün olmasına rağmen sempatektomi yapılanlarda bu tespit imkanı yoktur. Özellikle bu tip cerrahi uygulanan kişilerde tedavinin ne derecede kan akımını temin ettiği, idrar mikroalbuminüri düzeyi ile takip edilebilir düşüncesindeyiz.

Yine geç dönemde oluşabilecek damar tıkanıklığı komplikasyonları bu yöntemle takip edilebilir.

Egzersiz sonrası üriner albumin atılımına neden olan mekanizmaların daha belirgin olarak aydınlığa kavuşturulmasının gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Taylor LM, Porter JM. Natural history and nonoperative treatment of chronic lower extremity ischemia. In: Rutherford RB, ed. Vascular surgery 3rd ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co, 1989; 653-667.
2. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. Surgery 1983; 94: 428-432.
3. Gosling P, Sutcliffe AJ, Cooper MA, Jones AF. Burn and trauma associated proteinuria: the role of lipid peroxidation, renin and myoglobin. Ann Clin Biochem 1988; 25: 53-59.
4. Gosling P, Shearman CP, Gwynn BR, Simms MH, Bainbridge ET. Microproteinuria: response to operation. Br Med J 1988; 296: 338-339.

5. Shearman CP, Gosling P, Gwynn BR, Simms MH. Systemic effects associated with intermittent claudication: a model to study biochemical aspects of vascular disease. Eur J Vasc Surg 1988; 2: 401-404.
6. Hickey NC, Shearman CP, Gosling P, Simms MH. Assessment of intermittent claudication of exercise-induced microalbuminuria. Eur J Vasc Surg 1990; 4: 603-606.
7. Felt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albuminuria in type 1 (insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. Diabetologia 1986; 29: 282-286.
8. Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI and Taylor EA. The role of oxygen derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. Circ Res 1985; 57-4: 599-609.
9. Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. Lancet 1966; 2: 1093-1095.
10. McCord JM. Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. N Eng J M. 1985; 312 (3): 159-163.
11. Lelcuk S, Alexander F, Valeri CR, et al. Tromboxane A₂ moderates permeability after limb ischemia. Ann Surg 1985; 642-646.
12. Doukas J, Hechtman HB, Shepro D. Endothelial secreted arachidonic acid metabolites modulated PMN chemotaxis and diapedesis in vitro. Blood 1988; 77: 771-779.
13. Anner H, Kaufman RP, Valeri R, Shepro D, Hectman HB. Reperfusion of ischemic lower limbs increases pulmonary microvascular permeability. J Trauma 1988; 28: 607-610.
14. Laing SP, Geenhalgh RM. Standart exercise test to assess peripheral arterial disease. Br Med J 1980; 280: 13-16.
15. Berkowitz HD, Hobbs CL, Roberts B et al. Value of routine vascular laboratory studies to identify ven graft stenosis. Surgery 1981; 90: 971-974.
16. Summer DS, Strandness DE. The relationship between calf blood flow and ankle systolic pressure in patients with intermittent claudication. Surgery 1969; 65: 763-771.

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Behçet Sevin
Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı, Eskişehir
Tel No: 9-22-393750-9/198