

Endotel Disfonksiyonu Araştırmasında Noninvaziv İndikatör Olarak Kullanılan Periferik Arteriyel Endotel Fonksiyon Testi ve Sonuçları

Peripheral Arterial Endothelial Function Testing as a Noninvasive Indicator for Researching Endothelial Dysfunction and Its Results

Dr. Alper UZUN,^a
Dr. Ali Ümit YENER,^b
Dr. Hikmet Selçuk GEDİK,^b
Dr. Kemal KORKMAZ,^b
Dr. Gökhan LAFCI,^c
Dr. Kerim ÇAĞLI^c

^aKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^cKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 08.10.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hikmet Selçuk GEDİK
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drselcukg@hotmail.com

ÖZET Amaç: Non invaziv yöntemle brakiyal arterde oklüzyon oluşturup endotel bağımlı akıma bağlı dilatasyonun ölçülmesi yoluyla endotel fonksiyon cevapları değerlendirilerek endotel cevabının üzerinde etki gösteren faktörler araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Toplam 65 hasta (50 erkek, 15 kadın) çalışmaya alındı. Hastalar seçilerek hiçbir risk faktörü olmayanlar (kontrol grubu, 15 hasta), sadece diyabeti olanlar (Grup 2, 14 hasta), sadece kronik hipertansiyon öyküsü olanlar (Grup 3, 16 hasta) ve sadece sigara öyküsü olanlar (Grup 4, 20 hasta) olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. Tüm hastaların dominant olmayan kollarından radyal arter çap ölçümleri yapıldı. Brakiyal arter oklüzyonu sonrası tekrar ölçümler yapıp endotel fonksiyon cevapları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Noninvaziv yapılan ölçümlerle kontrol grubu ile diyabetik hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak diyabetik grubun sonuçlarının kötü çıktığı bulundu ($p=0.04$). Diğer gruplarda istatistiksel olarak fark bulunmadı. **Sonuç:** Endotel disfonksiyonu noninvaziv bir yöntemle değerlendirilebilmektedir ve yine diyabetik hastalarda endotel fonksiyonu belirgin olarak olumsuz etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endotel disfonksiyonu; vazodilatasyon; koroner arter hastalığı

ABSTRACT Objective: Following non-invasive occlusion of the brachial artery, endothelial function responses and the factors effecting the endothelial function were evaluated by measuring the dilatation depending on the endothelial flow. **Material and Methods:** 65 patients (50 male, 15 female) were involved in the study. The patients were divided into 4 subgroups; patients with no risk factors (group 1 as a control group, 15 patients), patients with diabetes mellitus only (group 2, 14 patients), patients with chronic hypertension only (group 3, 16 patients), and finally patients who were only smokers (group 4, 20 patients). Radial artery diameters of all the patients were measured on the non-dominant arm. Measurements were repeated after brachial artery occlusion and endothelial function responses were compared. **Results:** Non-invasive measurements of the control and the diabetic groups revealed remarkably negative results in the diabetic group ($p=0.04$). No statistical differences amongst other groups were detected. **Conclusion:** Endothelial dysfunction can be evaluated non-invasively. Endothelial dysfunction of the diabetic patients demonstrates remarkably negative effects.

Key Words: Endothelial dysfunction; vasodilatation; coronary artery disease

Damar Cer Derg 2012;21(3):244-9

Son dönemlerde damar biyolojisi alanında önemli gözlemlerden biri de endotel hasarının kardiyovasküler cerrahide öneminin anlaşılmış olmasıdır. Endotel, fiziksel uyarılara karşı çok hassas olup birçok uyarı endotelde çeşitli değişikliklere yol açar.¹ Uyarı olarak kabul edebileceğimiz kardiyovasküler risk faktörleri de endotel fonksiyonunu bozmaktadır.²

Miyokardiyal revaskülarizasyonun başarısı by-pass greftlerinin uzun süreli açık kalmalarına bağlıdır. Bypass greftlerde vazokonstriksiyon ve vazospazma yol açan predispozan faktörler CABG operasyonundan sonraki erken dönem komplikasyonlardan sorumludur.³ Hepimizin bildiği gibi miyokardiyal revaskülarizasyonda bypass grefti olarak öncelikle arteriyel greftler; sol internal mammarian arter (LIMA), sağ internal mammarian arter (RIMA), radyal arter (RA) ve daha nadir olarak gastroepiploik, inferior epigastrik, mezenterik inferior arterler ve çok sık olarak da safen ven grefti (SVG) kullanılmaktadır. Özellikle arteriyel greftler üzerinde vasküler özelliklerinden dolayı endotel disfonksiyonuna yol açabilecek birçok etken bulunmaktadır. Örneğin izole risk faktörleri olan hastaların İnternal Mammarian Arter (IMA) greftlerinin endotel fonksiyonları invitro incelenmiş ve sırasıyla hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesteroleminin greftin endotel fonksiyonlarını bozduğu bulunmuştur.⁴

Endotel disfonksiyonu, birçok klinik olayın ön bulgusu ve belirleyicisi konumunda olduğundan nasıl tanınacağı da önemlidir. Bu amaçla kullanılan birçok yöntemden biri de non invaziv yolla brakial arterde oklüzyonla endotel bağımlı akıma bağlı dilatasyonun ölçülmesidir. Biz de bu basit yöntemle hastalarımızda ölçümler yapıp endotel fonksiyon cevaplarını değerlendirerek endotel cevabının üzerinde etki gösteren faktörleri araştırdık. Bu çalışmanın noninvaziv yöntemle araştırma sonuçlarıyla da diyabetik, sigara içen ve hipertansif hastaların bir arada değerlendirildiği ilk çalışma olarak özellikli olduğunu düşünmekteyiz.

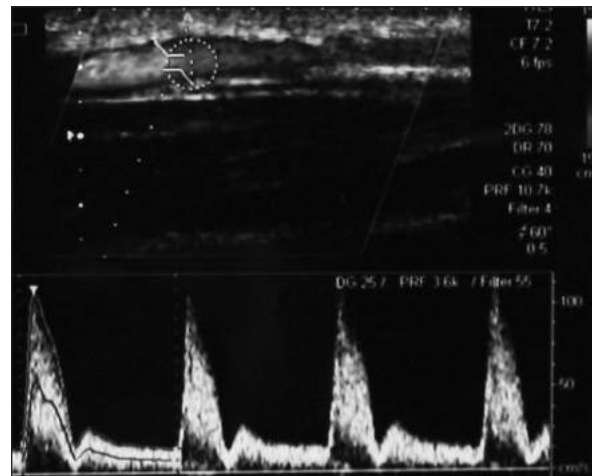
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Koroner arter hastalığı nedeniyle operasyon planlanan toplam 65 hasta (50 erkek, 15 kadın) çalışmaya alındı. Hastalar seçilerek hiçbir risk faktörü olmayanlar (kontrol grubu, 15 hasta), sadece diyabeti olanlar (Grup 2, 14 hasta), sadece kronik hipertansiyon öyküsü olanlar (Grup 3, 16 hasta) ve sadece sigara öyküsü olanlar (Grup 4, 20 hasta) olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. Tüm hastalara çalışma öncesi ayrıntılı bilgiler verilerek çalışma için izinleri alındı.

Hastaların kullandıkları tüm vazoaaktif ajanlar sonucun etkilenmemesi için 24 saat önceden kesildi, ancak hastalar klinikte takip edilerek herhangi bir iskemik semptom ortaya çıkması yönünden bilgilendirilerek izlendi. Ayrıca alkol ve kafein türü içeceklerin de alınmaması sağlandı. Kronik sigara içen hastaların en geç 48 saat öncesinden sigarayı bırakması istenerek çalışmaya alındı. Kronik hipertansiyonu olan hastaların da antihipertansif ilaçları 24 saat öncesinden kesildi, ancak bu süreçte tansiyonu yükselen 2 hasta çalışma dışı bırakılarak tedavileri verildi. Diyabetik hastaların antidiyabetik ilaç tedavilerine devam edildi.

Ciddi koroner arter lezyonu, anstabil anjinası, ciddi kalp yetmezliği, ek kardiyak lezyonu (konjenital, kapak hastalığı gibi), periferik damar hastalığı, renal, hepatik disfonksiyonu, kontrolsüz hipertansiyonu olan non diyabetik ve diyabetik hastalar ile vazoaaktif ilaç kesilmesini tolere edemeyeceği düşünülen, antioksidan, östrojen, allopurinol ilaç tedavisi kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Radyal arterin çap ölçümleri hastaların hiçbir özelliğini bilmeyen bir Radyolog tarafından 7,0-MHz linear-array transducerli (model SSA-770A ultrasound system; Toshiba, Tokyo, Japan) doppler-ultrason cihazıyla gerçekleştirildi (Resim 1). Tüm hastaların dominant olmayan kollarından ölçümler yapıldı. Ölçüm öncesi hastalar 5-10 dakika kadar istirahatata alındılar ve tansiyonlarının stabil



RESİM 1: Radyal arter çapının doppler ölçüm görüntüsü.

olduğu ölçümlerle teyit edildikten sonra ölçümler yapılmaya başlandı. Her hastanın radyal arter ölçümü stiloidin 2 ile 5 cm üzerinden yapıldı ve bu lokalizasyon işaretlenerek ardışık ölçüm de aynı bölgeden yapıldı. Radyal arter çap ölçümleri EKG kaydı da yapılarak end-diastol anında kayda alındı.

Tüm hastalarda ilk radyal arter çap ölçümleri alınıp kaydedildikten sonra kolun brakiyal seviyesinde tansiyon aletinin manşonu 200 mmHg seviyesine kadar şişirilerek 5 dakikalık oklüzyon sağlandı. Manşon indirildikten 2 dakika sonra ölçümler tekrarlanarak vazodilatör cevap araştırıldı. Bütün grupların yüzde artış değerleri **"100x [Oklüzyon sonrası çap (mm)-İlk çap (mm)]/İlk çap (mm)"** formülüyle hesaplandı (Şekil 1). Grupların yüzde artış değerleri birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve mean değerleri Tablo 1'de gösterildi.

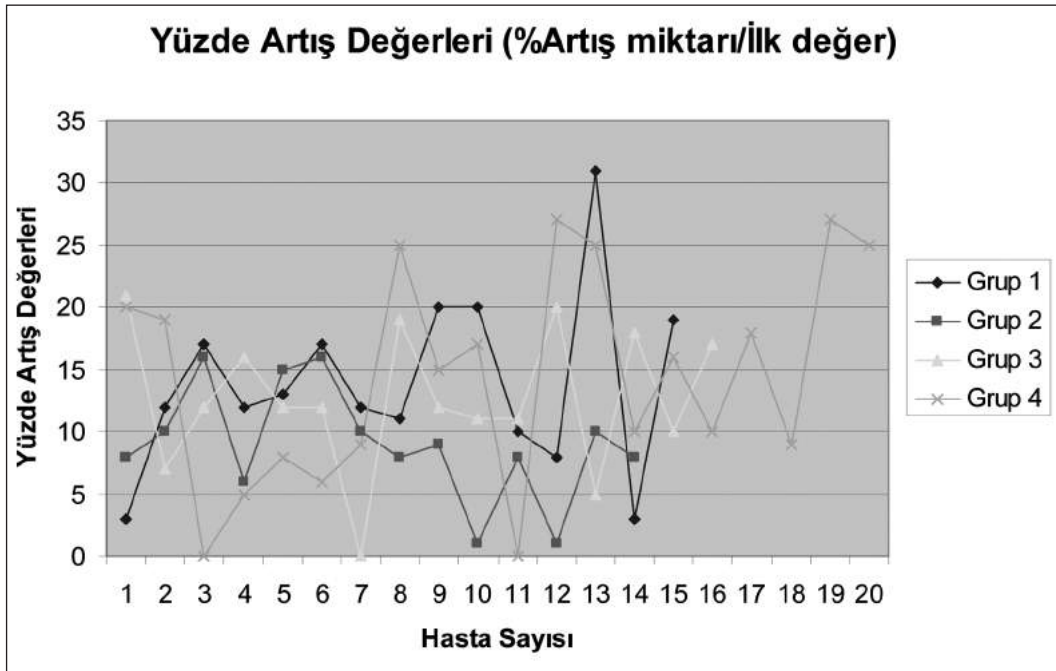
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS 13.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı ve p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Grupların dağılımları Levene varyans testi ile değerlendirildi. p değerinin 0,05'den büyük ol-

ması homojen dağılım olarak kabul edildi. Bağımsız değişkenler student t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm gruplarda hasta sayıları açısından incelendiğinde gruplar homojen olarak dağılım gösterdi ($p>0,05$). Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı olarak Grup 2'nin yüzde artış değerlerinin Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha az olduğu bulundu ($p=0,04$). Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da Grup 3'ün mean değeri Grup 1'e göre daha az çıktı ($p>0,05$). Grup 1 ile Grup 4 karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,806$) (Tablo 1). Grup 2 ile Grup 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında Grup 2'nin yüzde artış değerlerinin Grup 4'e göre istatistiksel olarak daha az olduğu bulundu ($p=0,037$) (Tablo 2). Grup 2 ile Grup 3 kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,64$) (Tablo 2). Grup 3 ile Grup 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,466$) (Tablo 2).



ŞEKİL 1: Gruplardaki radyal arter çap artışlarının yüzde olarak gösterildiği grafik.

TABLO 1: Grupların yaş ortalaması ve mean değerlerinin karşılaştırması

Grup	Yaş ortalaması	Hasta sayısı (E+K)	Mean değerleri
1	52,40±15,15	15(13+2)	13,8667±7,17
2	59,57±13,060	14(8+6)	9,00±4,62*
3	60,87±9,17	16(14+2)	12,6875±5,70
4	49,35±12,72	20(15+5)	14,550±8,70

Grup 1: Kontrol grubu; Grup 2: Diyabetik hasta grubu; Grup 3: Hipertansif hasta grubu; Grup 4: Sigara içen hasta grubu). *: istatistiksel olarak anlamlı.

TABLO 2: Gruplararası istatistik karşılaştırılması.

Gruplararası istatistik	p değerleri
1-2	0,04*
1-3	0,615
1-4	0,806
2-3	0,64
2-4	0,037*
3-4	0,466

*: istatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Endotel yapısal olarak basit fakat fonksiyonel yönden oldukça karmaşık özelliklere sahip bir yapı olup hemostaz, fibrinoliz, inflamasyon, kan basıncı, lipoprotein metabolizması ve anjiyogenez gibi biyolojik süreçleri düzenler. Bu nedenle endotel fonksiyonlarını öğrenmek, kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastaların erken ve geç dönemde görülen komplikasyonlarını anlamamızı sağlar. CABG operasyonu uygulanan hastaların çoğunluğunda hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, nikotin kullanımı, ilerlemiş yaş, ateroskleroz gibi endotel hücre aktivasyonuna yol açan patolojiler mevcuttur. Ayrıca bu hastalarda kardiyopulmoner bypassın oluşturduğu mekanik hasara bağlı endotel disfonksiyonu olmaktadır.⁵ Vazokonstriktif etki oluşturan endotel hücre aktivasyonu; koroner arterlerde, bypass greftlerinde spazm yanında mikrosirkülasyonda “no reflow”a yol açarak akut myokard iskemisine neden olabilir. Tüm bunlardan yola çıkarak endotelin ne derecede önemli olduğu ve hassasiyetle üzerinde durulması gerektiği bilinmelidir. Biz de çalışmamızda hücresel düzeyde olduğu için çoğu zaman önemi göz ardı edilen

endotel cevabını, noninvasif bir yöntem aracılığıyla test ettik ve hastalarda endotel disfonksiyonuna yol açacağını düşündüğümüz birkaç etkeni karşılaştırdık.

Endotel disfonksiyonu birçok patolojik olayın ön bulgusu konumunda olduğundan önceden tespit edilmesi amacıyla birçok tanı yöntemi tanımlanmıştır. Bunlardan başlıcaları; intrakoronar agonist infüzyonu ile kantitatif anjiyografi, pozitron emisyon tomografi, venöz okluzyon pletismografi, vasküler tonometri, plazma ve idrarda nitrik oksid ile metabolitlerinin direkt tespiti ve bizim uygulamış olduğumuz brakial arterde endotel bağımlı akıma bağlı dilatasyon testidir. Ayrıca endotel fonksiyonunu değerlendirmek için dolaşımda çeşitli belirteçlere bakılmaktadır ki bunlar; asimetrik dimetil arjinin, endotelin-1, von Willebrand faktör, doku tipi plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1’dir.⁶ Bu tetkikler birçok klinikte kullanılabilir ve yol gösterici olmaktadır. Çalışma grubumuzda bu yöntemlerden hem aydınlatıcı olacağına inandığımız hem de noninvasif olmasından dolayı brakial artere okluzyon uygulayarak radyal arter üzerinden ölçüm yaptığımız hastaları değerlendirdik. Bunun neticesinde de bu yöntemin pratikte bize yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Klinik çalışmalar CABG operasyonlarında kısa ve uzun dönemde safen ven greftlerine göre açık kalma oranlarının daha iyi olması nedeni ile ilk tercih edilecek greftlerin arteriyel greftler olması gerektiğini göstermiştir.⁷ Greftlerin postoperatif açıklık oranları araştırıldığında LAD’ye yapılan IMA bypass greftlerinin 10. yılda %80-90,⁸ radyal arter greftlerinin 5 yıllık açıklık oranının ise %4,4-91,9 arasında olduğu bildirilmiştir.^{9,10} Bu oran safen ven greft için 10 yılda %35-40 olarak verilmektedir.⁷ Ortaya çıkan bu farklılığın damarın endotel özelliğine bağlı olduğu vurgulanmıştır. Bunlardan yola çıkarak biz de çalışmamızda değerlendirmek üzere lokalizasyonunun kolaylığını da göz önüne alarak radyal arteri inceledik.

Diabetes mellitus sıklıkla akselere ateroskleroz ile birlikte olup, hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler (başlıca kardiyak, serebral ve periferik

arterler tutulur) hastalıkların prevalansı artmıştır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette gelişen vaskülopatinin oluş mekanizması konusundaki bilgilerimiz çok net olmamakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar endotel fonksiyon bozukluğunun patogeneizde major bir rol oynadığını düşündürmektedir.¹¹ Diyabette oluştuğunu bildiğimiz serbest radikallerin varlığında bir yandan nitrik oksit salınımı inhibe olmakta diğer yandan da endotel bağımlı relaksasyon fonksiyonu bozulmaktadır.¹² Çalışmamızda diyabeti olan hastalar Grup 2 olarak ele alındı ve kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada anlamlı olarak radyal arter vasküler cevabının bozulduğu, yani diğer çalışmalardakine paralel şekilde endotel disfonksiyonu gösterdiği belirlendi (p=0,04).

Hipertansiyonda damar duvarındaki artan oksidatif stres endotelial disfonksiyonun gelişimindeki temel mekanizmalardan biridir. Her ne kadar hipertansiyonda endotel hücrelerinin bütünlüğü bozulmamışsa da, hücrenin permeabilitesinde ve şeklinde değişiklikler ile replikasyonu ve dansitesinde artış oluşmaktadır ve sonuç olarak hipertansif hastalarda endotel fonksiyonları bozulmaktadır. Klinikte endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi damarlardaki kan akım hızı ve dirençteki değişimlerin ölçümü ile yapılmaktadır. Bu nedenle önkol perfüzyon teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır.¹³ Biz de çalışmamızda önkol ölçümleri yaparak değerlendirmede bulunduk.

Ancak kan basıncı kontrol altına alınan hastalarda bozulmuş endotel fonksiyonları önemli ölçüde düzelmektedir. Yapılan bir çalışmada kalsiyum antagonistlerinin brakiyal arter akımında düzelme sağladığı gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Yine hem deneysel hem de klinik çalışmalardaki farklı damarlar üzerinde ACE inhibitör tedavisinin endotel disfonksiyonunu düzeltici etkisi gösterilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Bizim çalışmamızda sonuçlar literatürle paralellik göstermiş olup endotel disfonksiyonu bu grupta görülmemiştir. Bunun sebebi de yukarıda bahsedildiği üzere bu hasta grubunun antihipertansif tedavi altında olmaları ve tedaviye bağlı olarak endotel fonksiyonlarının düzelmiş olmasıdır.

Sigara damarda direkt hasara yol açabilmekte ve endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda sigarayı kesenlerde endotel disfonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir.²⁰ Bizim çalışmamızda kronik sigara içme öyküsü olan hastalar 48 saat öncesinden sigarayı kesmişlerdir. Yapılan ölçümlerde endotel disfonksiyonu çıkmamıştır. Bu neticenin çıkmasında sigaranın kesilmesinin üzerinden 48 saat geçmiş olmasını ileri sürebiliriz. Sigara içilmeye devam edilmiş olsaydı, sonuçlar farklı çıkabilirdi ki bu da başka bir çalışma grubunda değerlendirilebilir.

Sonuç olarak endotel disfonksiyonu noninva- ziv bir yöntemle değerlendirilebilmektedir ve yine diyabetik hastalarda endotel fonksiyonu belirgin olarak olumsuz etkilenmektedir diyebiliriz.

KAYNAKLAR

- Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;57:791-804.
- Huraux C, Makita T, Kurz S. Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries. *Circulation* 1999;99(1):53-9.
- Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res* 1999;43(3):572-9.
- Pompillo G, Rossoni G, Alamanni F. Comparison of endothelium-dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic, and diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72(4):1290-7.
- Boyle EM, Lille ST, Allaire E. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: Atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):885-94.
- Önder MR, Barutçuoğlu B. Endotel. *Levent Ofset basım A.Ş* 2007;6:5.
- Gillinov Am, Loop Fd. Long-term results of internal thoracic artery grafting. In: He Gw, ed. *Arterial Grafts for CABG Surgery*. Singapore: Springer-Verlag;1999. p. 61-176.
- Loop Fd, Lytle BW, Cosgrove DM. Influence of internal mammary artery graft on 10 year survival and cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314(1):1-6.
- Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY. The radial artery for CABG: clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(6):981-9.
- Possati GF, Guadino M, Alessandrini F. Midterm clinical and angiographic results of radial artery grafts used for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(6):1015-21.
- Şan M, Tetiker T, Kırım S. Endokrin hastalıklar ve endotel disfonksiyonu. *Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz*. İstanbul: Printaş Bas A.Ş; 2005. p. 119-21.
- Davies PF, Hagen PO. The vascular endothelium. *Ann Surg* 1993;218(5):593-609.
- Panza JA. Endothelial dysfunction in Essential Hypertension. *Clin Cardio* 1997;20(Suppl 11):11-26,11-33.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilatation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97(22):2222-9.

15. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997;30(6):1606-12.
16. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P. Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996;93(7):1380-7.
17. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25(4 Pt 2):699-703.
18. Schiffrin EL, Deng LY. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994;23(1):83-91.
19. Sharifi AM, Li JS, Endemann D. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1998;16(4):457-66.
20. Kürüm T, Gül Ç. Endotel fonksiyonunu düzenleyen ilaçlar. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4;5:550-9.