

VENA SAFENA MAGNADAKİ YETMEZLİĞİN ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECTS OF INSUFFICIENCY IN SAPHENOUS VEIN ON ANTIOXIDANT SYSTEM.

Barlas Naim AYTAÇOĞ/ LU*, Nehir SUCU*, Lülüfer TAMER**, Murat ÖZEREN*, İhan MAV/O/ LU*, Özgün BAYRI*, Orhan GÜNGÖR*, Murat D/KMENG/L*

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, *Kalp ve Damar Cerrahisi ve **Biyokimya AD, Mersin.

Özet

Amaç: Bu çalışmada vena safena magna (MSM) yetmezliği olan ve olmayan hastalarda antioksidan sistemdeki etkilenmeleri araştırılmaya amaçlandı.

Yöntem: Polikliniğimize varis yakınımasıyla başvuran 67 hasta çalışmaya dahil edildi. VSM'da yetmezliği olan 30 hasta ile çalışma grubu, VSM'da yetmezliği olmayan 37 hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Hasta bacaklardaki ayak sırtından alınan kan örneklerinden malondialdehit (MDA), eritrosit indirgenmiğil glutatyon (GSH), vitamin C ve E düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastalarda kan MDA düzeyleri kontrol hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Aynı hasta grubunda GSH ile vitamin C ve E düzeyleri ise anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p=0.05$, $p=0.03$, $p=0.001$).

Sonuç: VSM'da önemli yetmezliği olan hastalarda antioksidan sistemlerde azalma meydana gelmektedir. Bu hastalarda C ve E vitaminlerinin de bilinen tedavilere eklenerek antioksidan sistemin desteklenmesi önemli bir eksiği kapatacaktır. (Damar Cer Der 2004;13(3):13-16).

Anahtar kelimeler: Variköz venler, antioksidan sistem

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate the effect of the insufficiency in vena saphena magna (VSM) on the non-enzymatic anti-oxidant system.

Methods: Sixty-seven patients who admitted to the outpatient ward of our clinic with complaints of varicose veins were included into the study. The study group consisted of 30 patients who had significant insufficiency in the VSM. Patients without insufficiency in VSM constituted the control group. Blood samples were collected from the dorsal veins of the affected extremities. Malondialdehyde, erythrocyte reduced glutathione, Vitamin C and Vitamin E were the parameters analyzed.

Results: In the study group, MDA levels were found to be significantly higher than the control group ($p=0.001$). GSH, vitamin C and vitamin E levels were significantly lower in the same group when compared with the control group ($p=0.05$, $p=0.03$, $p=0.001$).

Conclusion: In patients with significant regurgitation in VSM, there is a reduction in the anti-oxidant systems. Addition of vitamin C and E, as anti-oxidants, to the current known management for the insufficiencies of the VSM will fairly complete the missing part in medical therapy. (Turkish J Vasc Surg 2004;13(3):13-16).

Key words: Varicose veins, anti-oxidant system.

Yrd. Doç. Dr. Barlas Naim AYTAÇOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.
Zeytinlibahçe Caddesi.
33079 Mersin.
Tel: 0 324 337 37 78
Faks: 0 324 337 43 05
E-mail: baytacoglu@yahoo.com

GİRİŞ

Venöz sistemde staz hemodinamik, metabolik ve nütisyonel bozukluklara neden olur. Bu durum mikro sirkülasyonda değiflikliğe, endotel disfonksiyonuna, doku hipoksisine, lökosit ve platelet aktivasyona yol açar^(1,2). Reaktif oksijen metabolitlerinde (ROM) artıfl görülr. ROM'un ana kaynağı endotel ve lökositlerdir. ROM lipitlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonu ile hücre bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozar⁽³⁻⁴⁾. Malondialdehit (MDA) düzeyi bu oksidatif hasarın göstergesidir⁽⁵⁾. Normal fizyolojik kofullarda antioksidan koruyucu mekanizmalarla ROM'un yapacağı hasar önlenir. Organizmada süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimatik ve glutatyon vitaminler ve elementler gibi non-enzimatik antioksidan sistemler vardır⁽⁶⁻⁸⁾. Aradaki hassas dengenin ROM lehine bozulması ile venöz yapıda bağta endotel olmak üzere hasarla sonuçlanır. Damar bütünlüğü bozulur. Bu durum telenjiyektaziden staz dermatitine kadar klinik bir tabloyla kendini gösterebilir. Biz de yaptığımız çalışmada vena saphena magna (VSM) yetmezliği olan varisli hastalar ile VSM'si normal olan varisli hastaların kan MDA, vitamin E, C ve eritrosit indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeylerine bakarak VSM'daki yetmezliğin oksidatif ve antioksidatif sistem üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Altmışyedi varisli hasta Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğine kabul edildi. Hastalar CEAP sınıflandırmasına göre değerlendirildi⁽⁹⁾. VSM'da ileri derecede yetmezliği olan varisli 30 hasta ile çalışma grubu, VSM'si normal olan 37 varisli hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Tanı fizik muayene ve yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi (Echocolor Doppler Sonoline Versa Plus Siemens) ile konuldu. Çalışma grubunda kadın/erkek oranı 19/11 ve yaşı ortalaması 44.13±13.51 iken, kontrol grubunda kadın/erkek oranı 23/14 ve yaşı ortalaması 43.45 ±11.77

idi. Sistemik hastalığı, periferik arteriyel hastalığı, diyabeti, derin ven trombozu, tromboflebiti, derin venöz yetmezliği, kronik alkol alımı ve sigara öyküsü olan, antioksidan preparatlar, flebetonik ilaçlar, hormonal preparat alan hastalar çalışmada dâhilinde bırakıldı. Çalışmamız hastanemiz etik kurulu tarafından kabul edildi ve hastalarımız uygulanacak işlem konusunda bilgilendirildi.

Biyokimyasal tetkikler:

Hastaların varisli olan bacağındaki ayak sırtından venöz kan alındı.

MDA Ölçümü:

EDTA'lı tüplere alınan açık kan örnekleri 3000 rpm de santrifüj edilerek elde edilen plazma örnekleri analiz yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. MDA seviyeleri hazır kit (Reagent cat no: 67 000 Chromosystems, GmbH Germany) kullanılarak belirlendi. Analizler florometrik olarak izokratik HPLC sistemi (HP 1100) ile ölçüldü. MDA ölçümü için kofullar: Enjeksiyon Hacmi: 20ml Akış Hızı: 1.0 ml/dk; Kolon ve oda sıcaklığı: 25°C; Dalga boyu: Ex: 515 nm, Em: 533 nm.

Eritrosit redükte glutatyon ölçümü:

Kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. Eritrosit redükte glutatyon (GSH) ölçümü için tam kan kullanıldı. Eritrosit GSH (Reagent cat no: 6600, column cat no:66 100 Chromosystems, GmbH Germany) seviyeleri hazır kit kullanılarak belirlendi. Analizler florometrik olarak izokratik HPLC sistemi (HP 1100) ile ölçüldü. Redükte glutatyon ölçümü için kofullar: Enjeksiyon Hacmi: 20ml Akış Hızı: 1.3 ml/dk; Kolon ve oda sıcaklığı: 25°C; dalga boyu: Ex: 385 nm , Em: 515 nm.

Vitamin E ve C ölçümü:

EDTA'lı tüplere alınan açık kan örnekleri 3000 rpm de santrifüj edilerek elde edilen plazma örnekleri analiz yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. Vitamin E (Reagent cat no: 34 000 Chromosystems, GmbH Germany) ve C (Reagent cat no: 65 000 Chromosystems, GmbH Germany) seviyeleri hazır kit

kullanılarak belirlendi. Analizler UV detektör ile izokratik HPLC sisteminde (HP 1100) ölçüldü. Vitamin E ölçümü için HPLC kofulları: Enjeksiyon Hacmi: 50ml; Akış Hızı: 1.5 ml/dk; Kolon ve oda sıcaklığı: 25°C; dalga boyu: 295 nm. Vitamin C ölçümü için HPLC kofulları: Enjeksiyon Hacmi: 20ml; Akış Hızı: 1.3 ml/dk; Kolon ve oda sıcaklığı: 25°C; dalga boyu: 245 nm.

İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 9 paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler için Student-t testi kullanılmış ve p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubundaki hastaların MDA düzeyi anlamlı düzeyde artmışken, eritrosit GSH düzeyi, Vit E ve C düzeyleri önemli düzeyde azalmıştır. (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunda oksidan ve antioksidan düzeyleri

Parametre	MDA	Eritrosit GSH	Vitamin C	Vit E
Hasta Grubu	0.27±0.08	534.02±63.93	29.89±6.33	24.36±8.3
Kontrol Grubu	0.13±0.07	644.56±87.10	33.02±6.73	30.59±13.24
p	0,001	0,05	0,03	0,001

TARTIŞMA

Variköz venler, venlerde genifleme ve kapaklarda yetmezlik ile beraberdir⁽¹⁰⁾. Staz ve hipoksi ile sonuçlanan bu patolojide açığa çıkan ROM iki mekanizmayla venöz hasarda etkilidir. Birincisi hücre membranının oksidasyonu ile oluşan endotel hasarı ve bunu takip eden kapiller geçirgenlik, ikincisi ise lökosit, monosit ve trombosit aktivasyonudur. Bu hasarda ROM kadar proteolitik enzimler, lökötrienler, prostaglandinler ve diğer inflamatuvar mediatörler de etkilidir⁽¹¹⁾. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda venöz yapıda oluşan hasarda oksidatif sistemin önemi vurgulanmış ve bu biyokimyasal ve histopatolojik olarak gösterilmiştir⁽¹²⁻¹⁵⁾. Biz ise diğer çalışmalardan farklı olarak yaptığımız çalışmada antioksidan sistemin non-enzimatik parametrelerinde oluşan değişimle gelişen

oksidatif hasarı göstermeyi amaçladık.

Biz VSM'da yetmezlik olan varisli hasta grubunda ayak sırtından alınan kanda Eritrosit GSH, Vit. E ve Vit C düzeylerinin önemli düzeyde azaldığını, MDA düzeyinin önemli düzeyde artmış olduğunu saptadık. MDA düzeyindeki artış, non-enzimatik antioksidanların azalması ile lipoproteinlerin ROM'a daha hassas duruma gelmesiyle açıkladık. Biz elimizdeki verilere göre oksidatif hasarı antioksidanların azalması ile açıklarken, yapılan diğer çalışmalarda varisli hastalarda staza bağlı ROM düzeyinin artması ve ortaya çıkan cilt lezyonları ile ROM seviyesinin daha belirgin düzeye geldiği belirtilmiştir. Gerçekten de ROM düzeyi ile venöz yetmezlik arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir^(16,17). Varise neden olan VSM'nin çökertilmesi ile ROM düzeyinin normal değerlere ulaşması ise stazın ne kadar etkili olduğunu bir göstergesidir⁽¹²⁾. Diğer yandan variköz venlerde lökosit ve endotel aktivasyonu ile kollajen ve elastinin yıkılması ve bunun yerini düz kas hücrelerinin aldığı belirtilmiştir. Aynı zamanda variköz venlerde vazomotorlarda fibroblastlar ve inflamatuvar hücrelerde yoğun bir artış olduğu saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Tüm bu değişimler oksidatif hasarla damar duvarında oluşan yaygınlaşmaya açıklanmaktadır. Aynı zamanda variköz yapıda oluşan bu hasar kanda ve venöz yapıda MDA düzeyi artışı ile gösterilmiştir. MDA'nın lipoproteinlerin oksidasyonu ile ortaya çıkan hücre yıkımını gösteren son ürün olduğu akıldan çıkarılmamalıdır⁽⁵⁾. Variköz venlerin oluflumunda ROM'un etkinliği açık bir şekilde ortaya konduğu için antioksidanların faydalı olabileceği düşünülebilir. E ve C vitaminleri reaktif oksijen ara ürünleriyle reaksiyona girip serbest radikal reaksiyonların sonlandırılmaktadır⁽⁸⁾. Vitamin C dolayısıyla son derece etkili bir antioksidan olup oksidatif hasara bağlı dejeneratif reaksiyonlarda temel antioksidan olarak düşünülebilir^(18,19). Ayrıca C vitamininin kollajen sentezindeki rolünden dolayı damar duvar yapısının dayanıklılığında farklı bir önemi olduğu belirtilmiştir⁽²⁰⁾. Vitamin E ise lipid peroksidasyonunu engelleyerek hücre membran bütünlüğünü korumaktadır⁽²¹⁾. Bizim çalışmamızda C ve E vitamin düzeylerinin düşük olması, C ve E vitaminiyle

yapılabacak antioksidan tedavinin yararlı olabileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilmelidir. Sonuç olarak VSM'da yetmezliği olan hastalarda geliften oksidatif hasarda ROM kadar non-enzimatik antioksidanların etkili olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR:

1. Takase S, Lerond L, Bergan JJ et al . The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation* 2000;7:41-52
2. Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation of chronic venous insufficiency. *J. Vasc. Res.* 1999;36 (suppl II):24-36
3. Davis KJA. Oxidative damage and repair: Chemical, biological and medical aspects. Oxford/New York, Pergamon Press, 1991, pp 99-109.
4. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 9 (Suppl): 14-22.
5. Ozyurt H, Irmak ÖK, Akyol O et. al. Caffeic Acid Phenethyl ester changes the indices of oxidative stress in serum of rats with renal ischaemia-reperfusion injury. *Cell Biochem Funct* 2001; 19:259-263.
6. Lang JD, McArdle PJ, O'Reilly PJ, Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest* 2002;122 (Suppl): 314-320
7. Van der Vliet A, Cross CE. Oxidants, Nitrosants and the Lung. *Am J Med.* 2000;109:398-421
8. Sies H. Antioxidant activity in cells and organs. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 478-480
9. Nicolaidis A. N. Clinical investigation and reports. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation.* 2000;102:e126
10. Clarke GH, Vandekis SN, Hobbs JT, Nicolaides AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992; 111:402-408
11. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J. Pathol.* 2000; 190: 255-266
12. Flore R, Santoliquido A, Antonio DL et. al. Long saphenous vein stripping reduces local level of reactive oxygen metabolites in patients with varicose disease of the lower limbs. *World J Surg.* 2003; 27:473-5
13. Glowinski J, Glowinski S. Generation of reactive oxygen metabolites by the varicose vein wall. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002 ;23:550-5.
14. Rohrer MJ, Claytor RB, Garnette CS et.al. Platelet-monocyte aggregates in patients with chronic venous insufficiency remain elevated following correction of reflux. *Cardiovasc Surg.* 2002 ;10:464-9.
15. Wali MA, Dewan M, Eid RA. Histopathological changes in the wall of varicose veins. *Angiology* 2003;22:188-193.
16. Siska IR, Avram J, Tatu C et. al. Some aspects concerning the antioxidant capacity of venous blood in lower limbs varicose veins. *Adv Exp Med Biol.* 1999;471:445-52.
17. Carpentier PH. Role of leukocytes in the pathogenesis of trophic venous disorders. *J Mal Vasc.* 1998;23:274-6.
18. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6377-6381.
19. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7124-7128.
20. Davidson JM, LuValle PA, Zoia O et. al. Ascorbate differentially regulates elastin and collagen biosynthesis in vascular smooth muscle cells and skin fibroblasts by pretranslational mechanisms. *J Biol Chem.* 1997 3;272:345-52.
21. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 215-232.