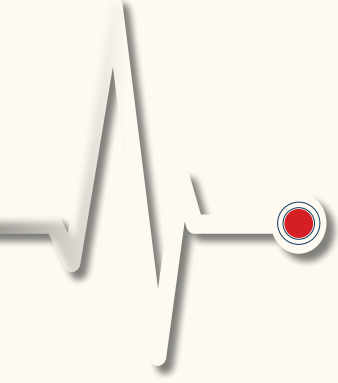


Kardiyovasküler Akademi Bülteni



ORIJİNAL ARAŞTIRMALAR

ARB'ler ile Kanser Arasındaki İlişki

Aydın ve ark.

Empaglifozinin Aritmi Üzerine Etkisi

Oğuz Kaan Kaya.

Sistemik İmmün Enflamatuvar İndeks/HDL-C Oranı

Kıvrak ve ark.

sPAB ile Lipit Düzeyi İlişkisi

Ülvan ve ark.

Transradyal Kateterizasyon Sırasında Gelişen Radyal
Arter Spazmının Proksimal Re-entry ile Yönetimi

Kılıç ve ark.

Künt Travma Sonrası Gelişen Sağ Ventrikül, Pulmoner
Arter Hava Embolisi ve Pnömoşefali Birlikteliği

Atinkaya ve ark.

2024

Nisan

Cilt 2 • Sayı 1



EDİTÖRLER KURULU

Kardiyovasküler Akademi Derneği Adına Sahibi

Prof. Dr. Ömer KOZAN

Başkent Üniversitesi, İstanbul Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: omerkozan@baskent.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-7908-4029

Baş Editör

Prof. Dr. Berkay EKİCİ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

E-mail: berkay.ekici@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6135-2972

Yardımcı Editör

Doç. Dr. Özgür KIRBAŞ

Serbest Hekim, Kardiyoloji, Ankara, Türkiye

E-mail: ozgurkirbas@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0003-1292-2996

Danışma Kurulu

Prof. Dr. A. Oktay Ergene

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Ertekin Utku Ünal

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Doç. Dr. Ceyla Konca Değertekin

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehdi Zoghi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Oktay Şenöz

Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Pınar Türker Duyuler

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara,
Türkiye

Derginin "Yayın Etiği" ve "Yazarlara Bilgi" konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://kvbulten.com/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak
şekillenmektedir. Kardiyovasküler Akademi Bülteni, EBSCO tarafından indekslenmektedir.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

Sahip: Kardiyovasküler Akademi Derneği Adına Ömer Kozan

Sorumlu Yönetici: Berkay Ekici

Yayıncı İletişim/Publisher Contact: Kardiyovasküler Akademi Derneği
Adres/Address: Mansuroğlu Mah. Ankara Cad. No.147 Özkanlar Murat Apt.
K:3 D:11 Bayraklı, İzmir, Türkiye
Telefon/Phone: +90 535 463 85 75
E-posta/E-mail: info@kvakademi.org



Kurumsal Katılımcı/Corporate Contributor: Galenos Yayınevi
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 (530) 177 30 97
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr
Yayıncı Sertifika Numarası/Publisher Certificate Number: 14521
Yayın Tarihi/Publication Date: Nisan/April 2024
E-ISSN: 2980-261X
Yılda üç kez yayınlanır.

İÇİNDEKİLER

DERLEME / REVIEW

- 1 **Anjiotensin Reseptör Blokörü Tedavisi Kanseri Riskini Artırır mı?**
Does Angiotensin Receptor Blocker Therapy Increase the Risk of Cancer?
Saadet Aydın, Cengiz Şabanoğlu, Ömer Işık; İzmir, İstanbul, Elazığ, Türkiye

ORJİNAL ARAŞTIRMALAR / ORIGINAL RESEARCHES

- 6 **Popüler Bir SGLT2 İnhibitörü Olan Empaglifozin, Aritmiyi Artırır mı?**
Does Empaglifozin, a Popular SGLT2 Inhibitor, Increase Arrhythmia?
Oğuz Kaan Kaya; Antalya, Türkiye
- 12 **Sistemik İmmün Enflamatuvar İndeks/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Oranı Koroner Arter Hastalığını Öngördürebilir mi?**
Can Systemic Immune Inflammatory Index/High Density Lipoprotein Ratio Predict Coronary Artery Disease?
Ahmet Kıvrak, Çağatay Tunca, Funda Başıyigit, Mehmet Taha Özkan, Kamuran Kalkan, Hatice Feyza Dilek; Ankara, Türkiye
- 19 **Ekokardiyografik Olarak Belirlenen Sistolik Pulmoner Arteriyel Basınç Düzeyi ile Kan Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki**
The Relationship Between Systolic Pulmonary Arterial Pressure Determined Echocardiographically and Blood Lipid Levels
Nedret Ülvan, Hafize Corut Güzel, Adalet Gürlek; Ankara, Türkiye

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 24 **Transradial Kateterizasyon Sırasında Gelişen Radyal Arter Spazmının Proksimal Re-entry ile Yönetimi**
Management of Radial Artery Spasm During Transradial Catheterization with Proximal Re-entry
Şahhan Kılıç, Mustafa Oğuz, Süha Asal, Kenan Kadirli, Ahmet Lütfullah Orhan; İstanbul, Türkiye
- 27 **Künt Travma Sonrası Gelişen Sağ Ventrikül, Pulmoner Arter Hava Embolisi ve Pnömoşefali Birlikteliği**
Combination of Right Ventricle, Pulmonary Artery Air Embolism and Pneumocephali Developing After Blunt Trauma
Ayça Yılmaz Atinkaya, Vehbi Özyayın, Şahhan Kılıç, Merve Kapçık, Behçet Al; İstanbul, Türkiye



Anjiyotensin Reseptör Blokörü Tedavisi Kanseri Riskini Artırır mı?

Does Angiotensin Receptor Blocker Therapy Increase The Risk of Cancer?

© Saadet Aydın¹, © Cengiz Şabanoglu², © Ömer Işık³

¹Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Öz

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) hipertansiyon, kalp yetersizliği ve kardiyorenal korunma konusunda tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yaygın kullanım durumu, son yıllarda özellikle jenerik ARB'lerdeki kanser riski ile ilgili birçok makale yayınlanması ile tartışma konusu olmuştur. Bu derlemede ARB ve kanser ilişkisi arasındaki son durumlar incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin reseptör blokeri, kanser, renin anjiyotensin sistemi

Abstract

Angiotensin receptor blockers (ARBs) are widely used worldwide for the management of hypertension, heart failure, and cardio-renal protection. However, the widespread use of ARBs has become a subject of debate in recent years, particularly with the publication of several articles regarding the cancer risk associated with generic ARBs. This review examines the current status of the relationship between ARBs and cancer.

Keywords: Angiotensin receptor blocker, cancer, renin angiotensin system

GİRİŞ

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği, diyabetik nefropati tedavisi için geniş çapta kullanılan bir ilaç sınıfıdır ve son zamanlarda kardiyovasküler risk azaltımı için de onaylanmıştır. Diğer yandan, son zamanlarda ARB'lerin kullanımı ile kanser gelişme riski arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu yazımızda ARB'ler ile kanser riski arasındaki ilişkiyi inceledik.

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), kardiyovasküler dengeyi korumada kritik bir rol oynar. Deneysel çalışmalar, özellikle anjiyotensin II tip-1 (AT1) ve tip-2 (AT2) reseptörlerinin, hücre çoğalımı, anjiyogenez ve tümör ilerlemesinin düzenlenmesinde önemli olduğunu öne sürmektedir. AT1 ve AT2 reseptörlerinin cDNAları neredeyse 25 yıl önce başarıyla klonlanmıştır (1).

Anjiyotensin II'nin arteriyel kan basıncının düzenlenmesi, enflamatuvar yanıtlar, arteriyel duvar kalınlaşması ve

miyokardiyal fibrozis dahil olmak üzere bilinen genel kardiyovasküler etkilerine AT1 reseptörünün aracılık ettiği gösterilmiştir. Daha önce AT2 reseptörünün AT1 reseptörünün işlevlerine karşı düzenleme yapabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, spesifik rolü tam olarak anlaşılabilen ve çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Klinik uygulamada kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve ARB dahil olmak üzere RAS üzerinde etkisi olan ilaçların sayısı arttıkça, AT2 reseptörünün spesifik işlevini açıklığa kavuşturmak önemli hale gelmektedir.

Sipahi ve ark. (2) bir meta-analizde ARB'lerin yeni kanser oluşumunda orta derecede artan riskle ilişkili olduğu sonucuna vardı. Dört yıllık bir süre boyunca kanser riskindeki mutlak artış %1,2 idi ve yazarlara göre bunun, tahmini %41 yaşam boyu kanser riski dikkate alınarak yorumlanması gerekiyordu (2).



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Saadet Aydın, Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel/Phone: +90 232 398 37 00 **E-Posta/E-mail:** dr.saadetaydin@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0817-1026

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.04.2024



Copyright © 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Başka bir meta-analizde, ortalama 3,5 yıl boyunca 120.000'den fazla hastanın takip edilmesiyle, her bir antihipertansif ajan için kanser riskinin plasebo ile önemli ölçüde farklılık göstermediği gösterilmiştir. Ayrıca, ARB tedavisi ile herhangi bir kanser türünde aşırı risk bulunmamaktadır [olasılık oranı (OO) 1,01, %95 güven aralığı (GA) 0,93-1,09]. Ancak, bu meta-analizde ACEI'lerin ve ARB'lerin kombinasyonu, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OO 1,14, %95 GA 1,02-1,28). Plasebo ile ARB'ler arasında kansere bağlı ölüm riskinde fark gözlenmemiştir (3). Başka bir meta-analiz, Nisan 2011'de Journal of Hypertension dergisinde yayımlandı ve 138.769 hasta içeriyordu (4).

Genel kanser insidansı, ARB tedavisi alan hastalarda %6,16 iken, ARB tedavisi almayan hastalarda %6,31 idi (OO 1,00, %95 GA 0,95-1,04). Her bir ARB (kandesartan, irbesartan, losartan, valsartan, telmisartan) için aşırı kanser riski gözlenmedi. ARB tedavisine randomize edilen hastaların %1,85'inde ve ARB olmayanlara randomize edilen hastaların %1,77'sinde kanserden ölüm meydana geldi (OO 1,03, %95 GA 0,95-1,12). Benzer şekilde bu meta-analizde ACEI ve ARB kombinasyonunda herhangi bir kanser türünde aşırı risk gözlenmemiştir (5).

Literatürde RAS sisteminin inhibisyonu ile kanser gelişimine karşı koruyucu etkiler bildirilmektedir. Antihipertansif olarak ACEI alan hastalarda yapılan bir çalışmada akciğer ve meme kanseri görülme sıklığının genel popülasyona göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (4). RAS bileşenlerinin akciğer, böbrek, meme ve prostat gibi çeşitli kanser dokularından eksprese edildiği gösterilmiştir (6).

Ayrıca, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki iyi bilinen sistemik etkilerine ek olarak hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve enflamasyon üzerinde lokal bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu lokal etkilere, farklı doku dağılımına sahip AT1 reseptörü veya AT2 reseptörü aracılık eder. Sırasıyla, genellikle büyüme faktörleriyle ilişkili çeşitli hücre içi protein kinaz kaskadlarını aktive veya inhibe edebilirler. ARB tedavilerinin malignite üzerindeki ana etkileri, tümör hücrelerinden pro-anjiyojenik faktörlerin *in vitro* salınımının engellenmesi gibi görünmektedir (7). Bu durum, bazı çalışmalarda kandesartan ile gözlemlendi (8,9). Ayrıca, vasküler endotel büyüme faktörü reseptör 1'in ekspresyonunda bir azalma da gözlemlendi (9).

Bu etkiye ARB'nin hipoksi ile indüklenebilir faktör ve hormon dirençli prostat kanseri hücre dizilerinde bildirilen ETS-1'in indüksiyonu üzerindeki inhibitör etkisi aracılık ediyor olabilir.

Bu çalışmalar, ARB'nin belirli kanserlere karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu öne süren bir moleküler temel sağlamaktadır. Benzer şekilde, Cui ve ark. (11), anjiyotensin II reseptör blokerlerinin gastrointestinal kanserlerde iyileştirilmiş sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

Ancak, birkaç çalışma, ARB'lerin kanser modellerinde vasküler yoğunluğu artırabileceğini ve muhtemelen anjiyotensin tip 2 reseptörü stimülasyonu aracılığıyla bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (11,12). AT1 reseptörünün aşırı ekspresyonu genellikle daha agresif kanser özellikleri ve kötü prognoz ile ilişkilendirilir (13,14).

Ayrıca, RAS bileşenleri endotel hücreler, monositler, makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi kanser habitatının birçok hücre tipinde de ifade edilir. Bu hücrelerde RAS sinyalizasyonunun hücre çoğalması, migrasyon, invazyon, metastaz, apoptoz, anjiyogenez, tümörle ilişkili enflamasyon, immünomodülasyon ve tümör fibroz/desmoplazi gibi süreçleri etkilediği gösterilmiştir. Genel olarak, AT1 reseptör ekseni tümör büyümesini desteklemeye eğilimli kabul edilirken, AT2 reseptörü ve Ang(1-7)/MAS sinyalinin zıt etkileri olduğu düşünülmektedir (15,16).

ARB ve kanser ilişkisini özetleyen meta-analizlerin sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Farklı bir bakış açısıyla, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bazı ARB'lerin jenerik versiyonlarının ajansın güvenlik ve kalite standartlarını karşılamayan nitrozamin kirleticiler içerdiğini rapor etmiştir. N-Nitrozamin kirleticileri, N-Nitrozodimetilamin (NDMA) ve N-Nitrozodietilamin (NDEA) dahil olmak üzere potansiyel kanserojenlerdir, ve N-Nitroso-N-metil-4-aminobütrik asit (NMBA) de muhtemel bir kanserojendir. Bu ARB ilaçlarında bilinen çevresel kirleticiler olan nitrozamin kirleticilerinin varlığı beklenmemiştir. Bu istenmeyen bileşikler, ARB'lerin etken farmasötik içeriklerinin (API) üretim sürecinde bazı kimyasal reaksiyonların varlığında oluşturulabilir ve ayrıca bazı çözücüler gibi malzemelerin yeniden kullanımından kaynaklanabilir (17). Bu konu, 2018 yılında ortaya çıktı, FDA'ya, bazı jenerik valsartan içeren ilaçlar için Linhai, Taizhou Zhejiang Çin'de Zhejiang Huahai İlaç Co. Ltd. (ZHP) tarafından üretilen API'lerin, potansiyel kanser riski oluşturan NDMA içerdiği bilgisi verildiğinde yüzeye çıktı. FDA, orada üretilen tüm API'leri ve API'lerini kullanan bitmiş ilaç ürünlerini yasal olarak ABD'ye giriş yapmasını durdurdu ve ZHP tarafından tedarik edilen API'lerde NDMA bulunmasından dolayı Temmuz ayından itibaren valsartanın geri çağrılmasını duyurdu. Ardından uluslararası soruşturmalar, çoğu ARB sınıfındaki API'lerin ve bitmiş ilaçların tüm üreticilerini içerecek şekilde genişletildi ve NDMA ve NDEA içeren valsartan, irbesartan ve losartan içeren ürünlerin ek geri çağrılarını neden oldu, bunlar bilinen şüpheli insan kanserojenleridir. FDA, mevcut olan ARB'leri ve bu ilaçların değerlendirmesinin durumunu listelemiştir (18). FDA, 20 Eylül 2019 tarihinde, 9,82 parça/milyon NMBAs'den fazla içerdikleri için piyasadan çekilen 5 jenerik losartan hazırlığını duyurmuştur (19). 2022 yılında yapılan bir çalışmada valsartanın amlodipine göre kanser riski artırdığına ilişkin net bir bulgu bildirilmemiştir. Araştırmanın

Tablo 1. Meta-analiz ile ARB ve kanser riski arasındaki ilişki

	ARB	Kontrol	RR (95% GA)	p-değeri
Akciğer kanseri				
LIFE	29/4605 (%0,6)	12/4588 (%0,3)	2,41 (1,23-4,71)	0,01
CHARM-Overall	31/3803 (%0,8)	25/3796 (%0,7)	1,24 (0,73-2,09)	
TRANSCEND	35/2954 (%1,2)	27/2972 (%0,9)	1,30 (0,79-2,15)	
ONTARGET	229/17044 (%1,3)	101/8576 (%1,2)	1,14 (0,90-1,44)	
PROFESS	37/10016 (%0,4)	30/10048 (%0,3)	1,24 (0,77-2,00)	
Meta-analiz	361/38422 (%0,9)	195/29980 (%0,7)	1,25 (1,05-1,49)	
Prostat kanseri				
LIFE	58/2118 (%2,7)	42/2112 (%2,0)	1,38 (0,93-2,04)	0,076
CHARM-Overall	32/2617 (%1,2)	27/2582 (%1,0)	1,17 (0,70-1,95)	
TRANSCEND	35/1674 (%2,1)	27/1705 (%1,6)	1,32 (0,80-2,17)	
ONTARGET	275/12544 (%2,2)	128/6245 (%2,0)	1,07 (0,87-1,32)	
PROFESS	36/6455 (%0,6)	32/6418 (%0,5)	1,12 (0,70-1,80)	
Meta-analiz	436/25 408 (%1,7)	256/19 062 (%1,3)	1,15 (0,99-1,34)	
Meme kanseri				
LIFE	37/2487 (%1,5)	36/2476 (%1,5)	1,02 (0,65-1,61)	0,74
CHARM-Overall	17/1186 (%1,4)	17/1214 (%1,4)	1,02 (0,52-2,00)	
TRANSCEND	20/1280 (%1,6)	17/1267 (%1,3)	1,16 (0,61-2,21)	
ONTARGET	60/4500 (%1,3)	34/2331 (%1,5)	0,91 (0,60-1,39)	
PROFESS	20/3561 (%0,6)	15/3630 (%0,4)	1,36 (0,70-2,65)	
Meta-analiz	154/13014 (%1,2)	119/10 918 (%1,1)	1,04 (0,82-1,32)	
Herhangi bir kanser türü				
IDNT	25/579 (%4,3)	31/569 (%5,4)	0,79 (0,47-1,33)	0,06
CHARM-alternatif	49/951 (%5,2)	47/943 (%5)	1,03 (0,70-1,53)	
SCOPE	195/2477 (%7,9)	180/2460 (%7,3)	1,08 (0,89-1,31)	
TROPHY	4/391 (%1,0)	3/381 (%0,8)	1,30 (0,29-5,77)	
TRANSCEND	236/2954 (%8)	204/2972 (%6,9)	1,16 (0,97-1,39)	
DIRECT-Overall	47/2613 (%1,8)	28/2618 (%1,1)	1,68 (1,06-2,68)	
NAVIGATOR	498/4631 (%10,7)	481/4675 (%10,3)	1,05 (0,93-1,18)	
Meta-analiz	1054/14596 (%7,2)	974/14618 (%6,7)	1,08 (1,00-1,18)	
CHARM: Kalp yetersizliğinde Kandesartan'ın mortalite ve morbidite azalmasının değerlendirilmesi, DIRECT: Diyabetik Retinopati Kandesartan Denemeleri, IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension, NAVIGATOR: Bozulmuş glukoz toleransında nateglinid ve valsartan ile KV sonuç çalışması, ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial, PROFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease, TROPHY: Trial of Prevention of Hypertension, RR: Risk oranı, GA: Güven aralığı				

10 yılı aşan takip süresi, kanser riskinde artış ihtimalinin düşük olduğuna dair güvence sağlamaktadır (20). ARB'lerdeki NDMA, NDEA ve NMBA için geçici sınırlar Tablo 2'de listelenmiştir (21).

SONUÇ

Sonuç olarak, hala ARB kullanımı ile kanser gelişimi arasında net bir ilişki olduğunu söyleyemiyoruz. Bu konuda yapılan

çalışmaların çelişkili sonuçları henüz kılavuz önerilerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Çelişen sonuçların ortadan kaldırılması için kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz. Ancak, bazı jenerik ilaçlarda kanserojen kirleticilerin tespit edilmesi, standart olmayan kötü kaliteli eş değer ilaçlara karşı dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Tablo 2. Anjiyotensin II reseptör blokerlerinde NDMA, NDEA ve NMBA güvenli tüketim miktarları

	Günlük maksimum doz (mg/gün)	Güvenli tüketim miktarı NDMA (ng/gün)*	Güvenli tüketim miktarı NDMA (ppm)	Güvenli tüketim miktarı NDEA (ng/gün)	Güvenli tüketim miktarı NDEA (ppm)	Güvenli tüketim miktarı NMBA (ng/gün)	Güvenli tüketim miktarı NMBA (ppm)
Eprosartan	800	96	0,12	26,5	0,033	96	0,12
Valsartan	320	96	0,3	26,5	0,083	96	0,3
Irbesartan	300	96	0,32	26,5	0,088	96	0,32
Losartan	100	96	0,96	26,5	0,27	96	0,96
Telmisartan	80	96	1,2	26,5	0,33	96	1,2
Azilsartan	80	96	1,2	26,5	0,33	96	1,2
Olmesartan	40	96	2,4	26,5	0,66	96	2,4
Candesartan	32	96	3,0	26,5	0,83	96	3,0

Kabul edilebilir alım, NDMA, NDEA veya NMBA gibi bir bileşiğe günlük maruz kalmanın, 70 yıl süreyle yaklaşık olarak 1:100.000 kanser riskine eş değer olduğu anlamına gelmektedir.

NDMA: N-Nitrozodimetilamin, NDEA: N-Nitrozodietilamin, NMBA: N-Nitroso-N-metil-4-aminobütrik asit

*Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.A., C.Ş., Ö.I., Dizayn: S.A., C.Ş., Ö.I., Veri Toplama veya İşleme: S.A., C.Ş., Ö.I., Analiz veya Yorumlama: S.A., C.Ş., Ö.I., Literatür Arama: S.A., C.Ş., Ö.I., Yazan: S.A., C.Ş., Ö.I.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Koike G, Horiuchi M, Yamada T, Szpirer C, Jacob HJ, Dzau VJ. Human type 2 angiotensin II receptor gene: cloned, mapped to the X chromosome, and its mRNA is expressed in the human lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203(3):1842-1850.
- Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11(7):627-636.
- Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011;12(1):65-82.
- ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29(4):623-635.
- Rosenthal T, Gavras I. Angiotensin inhibition and malignancies: a review. *J Hum Hypertens* 2009;23(10):623-635.
- Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(7):293-299.
- Willis LM, El-Remessy AB, Somanath PR, Deremer DL, Fagan SC. Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(8):307-319.
- Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, Horiguchi Y, Murai M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan as an angiogenic inhibitor in a xenograft model of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(9):2888-2893.
- Kosaka T, Miyajima A, Takayama E, Kikuchi E, Nakashima J, Ohigashi T, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate* 2007;67(1):41-49.
- Kosaka T, Miyajima A, Shirota S, Kikuchi E, Hasegawa M, Mikami S, et al. Ets-1 and hypoxia inducible factor-1alpha inhibition by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. *Prostate* 2010;70(2):162-169.
- Cui Y, Wen W, Zheng T, Li H, Gao YT, Cai H, et al. Use of Antihypertensive Medications and Survival Rates for Breast, Colorectal, Lung, or Stomach Cancer. *Am J Epidemiol* 2019;188(8):1512-1528.
- Clere N, Corre I, Faure S, Guihot AL, Vessières E, Chalopin M, et al. Deficiency or blockade of angiotensin II type 2 receptor delays tumorigenesis by inhibiting malignant cell proliferation and angiogenesis. *Int J Cancer* 2010;127(10):2279-2291.
- Walther T, Menrad A, Orzechowski HD, Siemeister G, Paul M, Schirner M. Differential regulation of in vivo angiogenesis by angiotensin II receptors. *FASEB J* 2003;17(14):2061-2067.
- Arrieta O, Pineda-Olvera B, Guevara-Salazar P, Hernández-Pedro N, Morales-Espinosa D, Cerón-Lizarraga TL, et al. Expression of AT1 and AT2 angiotensin receptors in astrocytomas is associated with poor prognosis. *Br J Cancer* 2008;99(1):160-166.
- Ino K, Shibata K, Kajiyama H, Yamamoto E, Nagasaka T, Nawa A, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in ovarian cancer and its correlation with tumour angiogenesis and patient survival. *Br J Cancer* 2006;94(4):552-560.
- George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10(11):745-759.
- Gottlieb S, Woodcock J. FDA Statement on the FDA's ongoing investigation into valsartan and ARB class impurities and the

- agency's steps to address the root causes of the safety issues. Published January 25, 2019.
18. Drug and Device News. P T. 2019;44(2):30-68.
 19. United States Food and Drug Administration. FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>.
 20. Chan TH, Tsoi MF, Yung Cheung BM. Cancer Risk of Angiotensin II Receptor Blocker Valsartan: A Population-based Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;79(4):577-582.
 21. FDA updates table of interim limits for nitrosamine impurities in ARBs. <https://www.fda.gov> 2019; 28 Feb



Popüler Bir SGLT2 İnhibitörü Olan Empaglifozin, Aritmiyi Artırır mı?

Does Empaglifozin, a Popular SGLT2 Inhibitor, Increase Arrhythmia?

Öğuz Kaan Kaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri ile aritmi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmada, Ekim 2019 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine kabul edilen ve empaglifozin başlanan rastgele 70 hasta dahil edildi. Hastaların başlangıçta ve altıncı ayın sonunda elektrokardiogramları çekildi. Empaglifozin tedavisinin başlangıcında ve 6. ay sonunda ekokardiyografileri yapıldı.

Bulgular: Basal ve 6. ay elektrokardiogramları karşılaştırıldığında, P dalgası dispersiyonu ($0,0376 \pm 0,005 - 0,0361 \pm 0,004$ $p < 0,007$), QT dispersiyonu ($0,0389 \pm 0,0052 - 0,0376 \pm 0,0043$ $p < 0,005$) ve QTc dispersiyonunda ($0,051 \pm 0,0047 - 0,049 \pm 0,0047$ $p < 0,003$) önemli değişiklikler gözlemlenmiştir.

Sonuç: Araştırmamızda empaglifozinin aritmi üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak faydalı bir etkiye sahip olduğu, zararlı bir etkisine sahip olmadığı sonucuna vardık. Uzun süreli takip araştırmalarına çalışmamız ışık tutacak.

Anahtar Kelimeler: Sodyum-glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i), tip 2 diyabet, P dalgası dispersiyonu, QT dispersiyonu

Abstract

Objective: This study aimed to assess the relationship between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and arrhythmias in individuals with type 2 diabetes mellitus who had a preserved ejection fraction.

Material and Methods: The study comprised 70 random individuals who were admitted the University of Health Sciences Turkey, Antalya Training and Research Hospital internal medicine polyclinic between October 2019 and May 2021 and who started empaglifozin. The patients' electrocardiograms were obtained at the start and finish of the sixth month. At the start and after 6 months of empaglifozin treatment, echocardiography was done.

Results: When basal and 6th month electrocardiograms were compared, significant changes were observed in P wave dispersion ($0.0376 \pm 0.005 - 0.0361 \pm 0.004$ $p < 0.007$), QT interval dispersion ($0.0389 \pm 0.0052 - 0.0376 \pm 0.0043$ $p < 0.005$) and QTc interval dispersion ($0.051 \pm 0.0047 - 0.049 \pm 0.0047$ $p < 0.003$).

Conclusions: In our study, we concluded that empaglifozin has a direct and indirect beneficial effect on arrhythmia and does not have a harmful effect. Longer follow-up research will be guided by the results of our study.

Keywords: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is), type 2 diabetes mellitus, P wave dispersion, QT dispersion



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Öğuz Kaan Kaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel/Phone: +90 552 001 57 96 **E-Posta/E-mail:** oguzkaankaya@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0267-5912

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.04.2024



Copyright © 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2DM) teşhisi konan bireyler kardiyovasküler olaylara, ani kardiyak ölüme (AKÖ) ve atriyal ve ventriküler aritmilere daha duyarlıdır (1,2). T2DM ve kalp yetmezliği (KY), obezite, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar atriyal fibrilasyon (AF) ile yakından ilişkilidir. Bu bozukluklar aritmi ve AF'nin gelişimine eğilimi artırır, çünkü bunlar kardiyovasküler yeniden şekillenme ve fibrozis, nörohormonal aktivasyon, otonom disfonksiyon ve elektriksel yeniden yapılanma ile bağlantılıdır (3-7).

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i), böbreklerin proksimal tübüllerinden glukoz ve sodyumun absorpsiyonunu önleyerek çalışan anti-diyabetik ilaçlardır. Kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin sıklıkla kullanılan SGLT2i (8). Son zamanlarda SGLT2i'nin kardiyoprotektif yararları giderek daha fazla tanınmaktadır. Araştırmalar, SGLT2i'nin KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarını düşürdüğünü ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa karşı koruduğunu gösterdi (8-10). Ayrıca, araştırmalar SGLT2i'nin kan basıncını düşürdüğünü ve kilo kaybını teşvik ettiğini göstermiştir (8,11). SGLT2i'nin, kardiyovasküler avantajlarının geniş yelpazesi nedeniyle AF ve kalp aritmi riskini düşürebileceği öne sürüldü (12). Buna rağmen EMPA-REG OUTCOME çalışmasının empagliflozin kolu, plasebo kolu ile karşılaştırıldığında daha yüksek yeni başlangıçlı AF insidansı (%2,3-1,6) bildirildi (13). Son zamanlarda yapılan gerçek yaşam araştırmaları da çelişkili sonuçlar gösterdi. Örneğin, SGLT2i, AF ve yeni başlayan aritmi olasılığının azaltılmasıyla ilişkilendirilirken (14,15), CVD-REAL Nordic çalışmasında (16) herhangi bir ilişki bulunamadı.

Ventriküler taşikardi gibi diğer aritmi türleri ve kardiyak arrest gibi ilgili durumlar daha az incelenmiştir. Bu nedenle, SGLT2i ve aritmi sonuçları arasındaki ilişki belirsiz kaldı.

Bazı ilaçlar atriyal iletkenliğe müdahale ederek aritmi oluşturur. Bu, elektrokardiyografi (EKG) üzerinde P dalga dispersiyonu ile de ilişkilendirilmiştir (17). Ek olarak, birçok ilaç, elektrokardiogramda QT intervali ile ilişkilendirilmiş olan ventriküler ileti sistemini etkileyerek ventriküler aritmii tetikleyebilir. QT aralığı, ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyon arasındaki toplam zaman miktarıdır ve bir EKG'deki P dalgası atriyal depolarizasyona işaret eder. P dalgası ve QT dispersiyonu, atriyal ve ventriküler repolarizasyonun yerel heterojenliğini gösteren kullanımı kolay ve makul fiyatlı testlerdir. Ani kardiyak mortalite, uzamış QT dispersiyonundan kaynaklanır çünkü repolarizasyonun re-entry mekanizması veya çeşitli ventrikül bölgelerinde eşit olmayan iletim oranları yoluyla ciddi ventriküler aritmilere neden olur. AF riskinin bir göstergesi P dalga dispersiyonudur (18,19).

Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan SGLT2i empagliflozinin aritmi üzerindeki etkilerinin yanı sıra P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonu üzerinde olumlu veya olumsuz etkisinin olup olmadığını inceledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

SGLT2i olan empagliflozinin T2DM'li hastalarda kardiyak aritmi üzerindeki etkisini incelemek için prospektif, randomize, açık uçlu bir çalışma gerçekleştirdik. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, çalışmanın başlamasından önce gerekli onaylar alınmıştır (karar no: 20/15, tarih: 12.09.2019).

Çalışma Popülasyonu

Ekim 2019 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran, son iki hafta içinde empagliflozin 10 mg almaya başlayan T2DM hastalarını çalışmaya aldık.

Toplam 85 hasta ile çalışmaya başlandı ve her birinden çalışmanın amacı, metodolojisi ve konusu hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onam alındı. Bilgilendirme formları bizzat doldurulmuştur.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya yaşları 30 ile 65 arasında değişen, son sekiz hafta içinde antihipertansif veya diabetes mellitus tedavisinde herhangi bir değişiklik olmayan, son sekiz hafta içinde herhangi bir kardiyak müdahale geçirmemiş kronik arter hastalığı olan, vücut kitle indeksi 45 kg/m²'nin altında, hemogloblin A1c (HbA1c) değeri %6,5 ile %8,5 arasında, T2DM hastaları dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Tip 1 diyabetli, insülin tedavisi alan, başka bir SGLT2i veya benzeri oral antidiyabetik ilaç kullanan, AF ve benzeri aritmisi olan, ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altında olduğu, kontrolsüz hiperglisemi, kontrolsüz hipertansiyon, çalışma sırasında ilaç dozu değişikliği, akut koroner sendrom ve buna bağlı nedenlerle girişimsel koroner anjiyografisi olan hastalar, tiroid ve hipertansiyona yönelik ilaç dozu değişiklikleri, son üç ay içinde inme, akut karaciğer hastalığı ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, alkol ve uyuşturucu kullanımı, mevcut kortikosteroid kullanımı, daha önce geçirilmiş veya planlanmış obezite cerrahisi ve önceki üç ay içinde anti-obezite ilaçlarının kullanımı çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Protokolü

Çalışmanın başlamasından en az sekiz hafta önce diyet, egzersiz rejimine ve diğer oral antidiyabetik ilaçlara uyduktan sonra istenen kan şekeri seviyesine ulaşamamaları bile hastalar

çalışmaya dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten ve yazılı onamları alındıktan sonra başlangıç kan değerleri, rutin biyokimya, üre, kreatinin, lipid profili, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, hemogram değerleri ve HbA1c değeri için kan alındı. Daha sonra bulgular kaydedildi.

Elektrokardiografi

EKG ölçümü için 3 kanallı eş zamanlı Nihon Kohden EKG cihazı kullanıldı. Parametreleri 25 mm/sn, 10 mm/mV amplitüd ve her biri en az üç QRS kompleksi içeren 12 derivasyondan oluşan standart bir setti. Ölçümler sırasında hastaların konuşmasına izin verilmedi ancak nefes almalarına izin verildi.

Her derivasyonda P dalga süreleri titizlikle ölçüldü. P dalgasının izoelektrik çizgiyle kesişmesi dalganın başlangıcını işaret ettiği düşünüldü. İzoelektrik hattın P dalgasının bitiş noktası ile birleştiği nokta son nokta olarak belirlendi. En uzun P dalgası, en uzun atriyal iletim süresi olarak kabul edilen, maksimum P dalgası süresiydi. P dispersiyonu en uzun ve en kısa P dalgaları arasındaki fark olarak tanımlandı (20,21).

QT dispersiyonu, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak kabul edildi. T dalgasının alınamadığı derivasyonlarda ölçüm yapılamadı. Her bir derivasyon için üç QT mesafesi ölçüldü ve QT dispersiyonunu hesaplamak için bunların ortalamaları toplandı. Toplanan QT ve QTc değerlerinden QT dispersiyonu (QTd), en büyük ve en düşük ortalama QT dispersiyonu arasındaki fark olarak, QTc dispersiyonu (QTcd), en büyük ve en küçük QTc'nin ortalaması arasındaki fark olarak hesaplandı. QTc değerleri Bazzet formülü ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) kullanılarak belirlendi (22). Ölçümler yapılırken EKG'ler bilgisayara aktararak gerekli büyütme yapıldı.

Ekokardiyografi

Aynı hekim tarafından, Philips EPIQ 7 transtorasik ekokardiyografi cihazı kullanılarak, hastayı sol tarafına yatırılarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği standartlarına uygun standart ekokardiyografi yapıldı. Sol atriyum boyutunu, ejeksiyon fraksiyonunu, sistolik pulmoner arter basıncını, interventriküler septum kalınlığını, arka duvar kalınlığını, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarını ve sol atriyum boyutunu ölçtük. Hastaların biyokimyasal kan düzeylerinin, EKG'lerinin ve eko verilerinin büyük çoğunluğu deneyin ilk gününde ve çalışmanın altıncı ayının sonunda tekrar alındı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme, Sosyal Bilimler İstatistik Paketi sürüm 16.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler bağımlı olduğundan paired t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler

bağımlı olduğundan Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın takibinde 3 hastada akut koroner sendrom, 1 hastada geçici iskemik inme, 6 hastada hipertansiyon ilacının değişmesi, 5 hastada insülin tedavisine başlanması nedeniyle çalışmamızı 70 hastayla tamamladık. Tüm hastalar günde iki kez 1000 miligram metformin kullanıyordu. Bu hastaların 36'sı (%51,4) kadın, 34'ü (%48,6) erkekti. Bunlardan 28'inin hipertansiyonu (%40) vardı ve en az bir antihipertansif ilaç kullanıyordu, çalışma boyunca ilaç dozunda değişiklik yapılmadı. Hastaların 13'ü (%18,6) sigara kullanıyordu. Daha önce 17 (%24,3) hastaya koroner anjiyografi yapıp, stent takıldığı için koroner arter hastalığı vardı. Bu hastalara son 6 ay içerisinde kardiyoloji ile ilgili herhangi bir ek ilaç verilmemişti.

Hastaların bazal klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Bazal ekokardiyografi değerleri ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum, ventriküler arka duvar, diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı, sol atriyum çapı Tablo 2'de gösterilmiştir. Birinci gün EKG'leri ile altıncı ay sonu EKG'leri karşılaştırıldığında P dalga dispersiyonunda ($0,0376 \pm 0,005 - 0,0361 \pm 0,004$ $p < 0,007$), QT dispersiyonu ($0,0389 \pm 0,0052 - 0,0376 \pm 0,0043$ $p < 0,005$) ve QTc dispersiyonunda ($0,051 \pm 0,0047 - 0,049 \pm 0,0047$ $p < 0,003$) anlamlı şekilde azalma olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 3). EKG'de saptanan istatistiksel olarak anlamlı azalmanın, aynı zamanda hem atriyal hem de ventriküler aritmiler açısından faydalı olacağı düşünülüyordu. Hastaların alınan biyokimya tetkikleri başlangıç ve 6. ay sonundaki değerleri ile karşılaştırıldığında

Tablo 1. Hastaların temel özellikleri

Cinsiyet (kadın), n (%)	36-%51,6
Hipertansiyon, n (%)	28-%40
ARB, n (%)	11-%39,2
ACE-I, n (%)	7-%25
Kalsiyum kanal blokleri, n (%)	4-%14,2
ARB + kalsiyum kanal blokleri, n (%)	6-%21,4
Sigara, n (%)	13-%16,6
KAH, n (%)	17-%24,3
Yaş (yıl)	55,86±5,39
VKİ (kg/m ²)	25±3,4
HbA1c (%)	8,27±1,34
Açlık şekeri (mg/dL)	124±29
Hemoglobin (g/dL)	13,47±1,67
Kreatinin (mg/dL)	1,05±0,36
ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ACE-I: Anjiyotensin dönüştüren enzim inhibitörü, KAH: Koroner arter hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1c: Hemoglobin A1C	

renal fonksiyonlar ve elektrolit değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamıza günlük 1000 mg metformin 2 defa kullanan 70 hasta dahil edildi. Bu hastaların tedavisine 10 mg empagliflozin eklenerek 6 ay boyunca EKG takipleri yapıldı. Altı aylık takip sonucunda hastaların EKG'lerinde aritmide düzleşme lehine istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler izlendi.

SGLT2i, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yakın zamanda güncellenen KY kılavuzlarında sınıf I tavsiyesi ile KY için standart tedavi olarak kabul gördü. Farklı gliflozinler, tip 2 diyabeti olan ve olmayan hastalarda, özellikle KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltmada etkileyici, yararlı etkiler göstermiştir, ancak bunların antiaritmik özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Atriyal ve ventriküler aritmiler SGLT2i ile yapılan klinik araştırmalarda olumsuz olaylar olarak rapor edildi, SGLT2i'yle yapılan ve bu çalışmalarda SGLT2i'nin, plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında aritmi oranını azalttığı görüldü.

Tayvan'da yakın zamanda yayınlanmış popülasyona dayalı eğilim skoru eşleştirilmiş kohort çalışmasında (14), SGLT2i ile tedavi edilen 79.150 diyabetik hasta ile SGLT2i almayan 79.150 diyabetik hasta karşılaştırılmış ve SGLT2i alanların tüm nedenlere bağlı ölümden %45'lik bir azalma, AF, supraventriküler aritmiler ve ventriküler aritmiler dahil yeni başlayan aritmilerde %17'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

Diyabetin yaygın olarak artan kardiyovasküler olay riski, kardiyovasküler mortalite, atriyal aritmiler ve ventriküler

Tablo 2. Bazal ekokardiyografi değerleri

	N	Ortalama	Standart sapma
EF %	70	61,2143	2,15953
IVS (mm)	70	10,8143	0,90558
VAD (mm)	70	10,6143	0,76694
Diyastol (mm)	70	48,4714	2,64148
Sistol (mm)	70	28,3286	2,15838
Sol atriyum (mm)	70	33,2000	1,97521

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: Interventriküler septum, VAD: Ventriküler arka duvar

Tablo 3. Elektrokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması

	Bazal	6. ay
P dispersiyonu (msn)	0,0376±0,005	0,0361±0,0049 (p<0,007)
QT dispersiyonu (msn)	0,0389±0,0052	0,0376±0,0043 (p<0,005)
QTc dispersiyonu (msn)	0,0511±0,0047	0,0497±0,0047 (p<0,003)

aritmilerle bağlantılı olduğu kabul edilmektedir. Bu ilişki; enflamasyon, endotel disfonksiyonu, miyokardiyal steatoz ile yapısal yeniden şekillenmeye ve miyokard fibrozuna neden olan glukoz dalgalanmaları gibi bir dizi potansiyel mekanizma ile ilişkilendirilmiştir (1,23).

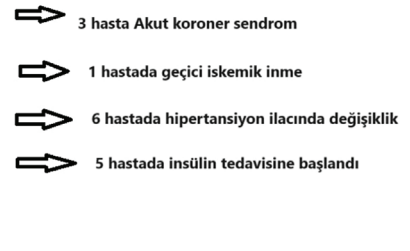
Raporlara göre genç diyabetik hastalarda (35-50 yaş) AKÖ görülme sıklığı 1000 hasta yılı başına 1,2 olup, bu oran aynı yaş aralığındaki diyabetik olmayan hastalara göre altı kat daha fazladır (2). Bu meta-analiz, SGLT2i çalışmalarından elde edilen AKÖ olaylarının ilk kapsamlı özetini ve bu tedavinin olası avantajlarını temsil etmektedir. Özellikle, en yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalarla yapılan çalışmalar, T2DM hastalarında yapılan empagliflozin çalışmasında (EMPA-REG OUTCOME) (24) ve DAPA-HF (25), SGLT2i grubunda AKÖ bileşeninin görülme sıklığı temel olarak düşük kardiyovasküler riskten sorumludur.

Ayrıca diyabet AKÖ için ayrı bir risk faktörüdür (26). On iki yıl boyunca takip edilen büyük ARIC çalışmasının verilerine göre, diyabetli bireylerde 2,6 kat artış olmuştur (27). Diyabet ve kalp yetersizliği çoğunlukla insülin direnci ve enflamasyon yoluyla çift yönlü etkileşime girer (28). SGLT2i, kalp yetersizliği hastalarında olumlu etkilerinin yanı sıra güçlü antidiyabetik özelliklere de sahiptir. Sonuç olarak antiaritmik etkiler mümkündür ve hatta hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Sıçan modelinde sotalolün neden olduğu QTc aralığı uzaması, empagliflozin ile tedavi sonucu önemli ölçüde azalmıştır (29). Empagliflozin, SGLT2'den bağımsız yollar aracılığıyla *ex vivo* küresel iskemi-reperfüzyon modelinde tavşan kalplerinin ventriküler aritmiye duyarlılığını azaltmıştır (30).

Yakın zamanda İnci ve Güzel (31) empagliflozinin T2DM'li, kalp yetersizliği olmayan 70 hasta üzerinde yapmış olduğu benzer çalışmada da kardiyoelektrofizyolojik balans indeksinin fizyolojik sınırlar içinde azalarak ventriküler aritmi riskini azalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın süresinin kısa olmasına ve hasta sayısının az olmasına rağmen sonuçlar beklentilerimizi karşıladı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 85 hasta



Çalışma 70 hasta ile tamamlandı

Şekil 1. Çalışmaya 85 hasta ile başlanıp, yukarıdaki dışlanma kriterleri nedeniyle çalışma 70 hasta ile tamamlandı

Başlangıç ve 6 ay sonrası P, QT ve QTc dispersiyonu karşılaştırmalarına göre fark edilebilir bir aritmi görülme eğilimi görüldü. Nitekim verilerin aritmiyi etkili bir şekilde azalttığını gördük. Şekil 1'deki başlangıç rakamlarını altıncı ay sonundaki rakamlarla karşılaştırdığımızda bu durum daha da net olarak görülüyor. Bu çalışmaya göre empaglifozin T2DM hastalarında görülen aritmilerin tedavisinde tercih edilebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması, tek merkezli çalışma tasarımının farklı ırklardan hasta almamızı engellemesi çalışmamızı kısıtlayan faktörler arasındadır. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlayıcı faktör ise çalışma popülasyonu hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastaları içerdiğinden empaglifozinin izole T2DM hastaları üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Aynı zamanda hastaların 24 saatlik holter kaydının olmaması da bir diğer kısıtlayıcı etkidir.

SONUÇ

Çalışmamız bir SGLT2i olan empaglifozinin kan şekeri düzeylerini etkili bir şekilde düzenlediğini ve aritmiyi olumsuz etkilemediğini hatta aritmi gelişme ihtimalini azalttığını gösterdi. Bu nedenle çalışmamızın daha fazla sayıda hasta ve daha uzun takip içeren gelecekteki araştırmalara rehberlik edeceğine inanıyoruz.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, çalışmanın başlamasından önce gerekli onaylar alınmıştır (karar no: 20/15, tarih: 12.09.2019).

Hasta Onayı: Hastaların yazılı onamları alınmıştır.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(2):210-217.
- Lyng TH, Svane J, Pedersen-Bjergaard U, Gislason G, Torp-Pedersen C, Banner J, et al. Sudden cardiac death among persons with diabetes aged 1-49 years: a 10-year nationwide study of 14294 deaths in Denmark. *Eur Heart J* 2020;41(28):2699-2706.
- Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(8):1107-1115.
- Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119(18):2516-2525.
- Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(17):2204-2215.
- Seyed Ahmadi S, Svensson AM, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):9.
- Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol* 2018;9:1669.
- Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(15):1845-1855.
- Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9(3):e014908.
- Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):112.
- Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(4):262-275.
- Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;141(15):1227-1234.
- Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPAREG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22(1):126-135.
- Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):73.
- Bonora BM, Raschi E, Avogaro A, Fadini GP. SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):39.
- Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVDREAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(2):344-351.
- Tükek T, Akkaya V, Demirel S, Sözen AB, Kudat H, Atılğan D, et al. Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P-wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85(7):896-899.
- Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1749-1766.
- Andrikopoulos GK, Dilaveris PE, Richter DJ, Gialafos EJ, Syntetos AG, Gialafos JE. Increased variance of P wave duration on the

- electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(7):1127-1132.
20. Kawano S, Hiraoka M, Sawanobori T. Electrocardiographic features of P waves from patients with transient atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1988;29(1):57-67.
 21. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 1):733-738.
 22. Garson A Jr. How to measure the QT interval--what is normal? *Am J Cardiol* 1993;72(6):14B-16B.
 23. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, Ezekowitz J, Parker JD. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(20):2511-2524.
 24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-2128.
 25. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
 26. Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD, Raghunathan TE, Jouven X, Lemaitre RN. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(1):53-59.
 27. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;47 Suppl 1(Suppl 1):161-168.
 28. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36(27):1718-1727.
 29. Özgür Barış V, Dinçsoy B, Gedikli E, Erdemb A. Empagliflozin significantly attenuates sotalol-induced QTc prolongation in rats. *Kardiol Pol* 2021;79(1):53-57.
 30. Azam MA, Chakraborty P, Si D, Du B, Massé S, Lai PFH, et al. Anti-arrhythmic and inotropic effects of empagliflozin following myocardial ischemia. *Life Sci* 2021;276:119440.
 31. İnci Ü, Güzel T. The effect of empagliflozin on index of cardio-electrophysiological balance in patients with diabetes mellitus. *Pacing Clin Electrophysiol* 2023;46(1):44-49.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2024.63835

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2024;2(1):12-18

Sistemik İmmün Enflamatuvar İndeks/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Oranı Koroner Arter Hastalığını Öngördürebilir mi?

Can Systemic Immune Inflammatory Index/High Density Lipoprotein Ratio Predict Coronary Artery Disease?

İD Ahmet Kıvrak, İD Çağatay Tunca, İD Funda Başyığıt, İD Mehmet Taha Özkan, İD Kamuran Kalkan, İD Hatice Feyza Dilek

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde enflamasyonun merkezi bir rol oynadığı giderek daha fazla kabul görmektedir. Kronik enflamasyon, aterosklerozun temelinde yatan süreçlerde önemli bir etmen olarak ortaya çıkmakta ve plak oluşumunu, progresyonunu ve komplikasyonlarını doğrudan etkilemektedir. Sistemik immün enflamatuvar indeks (SII), immün yanıtı yansıtan bir ölçüttür ve koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü seviyelerinin ateroskleroz riskini azaltabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada, KAH tanısı konmuş hastalarda enflamatuvar bir gösterge olan SII'nin, anti-enflamatuvar olduğu düşünülen HDL ile oranının, KAH'nin öngörülmesinde etkili olup olmadığı araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışma, Ekim 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve yapılan tetkikler (koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve koroner anjiyografi) sonucunda koroner anjiyografi ile KAH tanısı alan (olgu; n=230) ve almayan (kontrol; n=263) hasta grupları arasında yapılacak retrospektif bir olgu-kontrol çalışmasıdır. KAH varlığı, önceki çalışmalarla uyumlu olarak koroner arterde %50 veya daha fazla darlık olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmamızda KAH grubunda SII/HDL oranının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Lojistik regresyon analizi, yaş, hipertansiyon, diyabet, kolesterol, böbrek fonksiyonu ve SII/HDL oranının KAH'nin bağımsız öngördürücüleri olduğunu göstermiştir.

Sonuç: SII/HDL oranını KAH'ı belirlemede potansiyel bir indeks olarak gösterilmiştir. Bu, klinisyenlere hızlı, ucuz ve etkili bir tarama testi sağlayabilir ve gelecekte daha fazla önem kazanabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, sistemik immün enflamatuvar indeks, yüksek yoğunluklu lipoprotein

Abstract

Objective: The central role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases is increasingly recognized. Chronic inflammation emerges as a key factor in the underlying processes of atherosclerosis, directly influencing plaque formation, progression, and complications. The systemic immune-inflammatory index is a measure reflecting the immune response and has been associated with coronary artery disease. It is known that high-density lipoprotein cholesterol levels can reduce the risk of atherosclerosis. This study investigated whether the ratio of the systemic immune-inflammatory index to anti-inflammatory high-density lipoprotein is effective in predicting coronary artery disease in diagnosed patients.

Material and Methods: This retrospective case-control study was conducted between October 2022 and May 2023 at our clinic among patients diagnosed with coronary artery disease through examinations (coronary computed tomography angiography and coronary angiography; case group: n=230) and those not diagnosed (control group: n=263). The presence of coronary artery disease was defined, consistent with previous studies, as a 50% or greater narrowing in the coronary artery.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Çağatay Tunca, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 546 889 47 72 **E-Posta/E-mail:** md.tunca@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7111-8450

Geliş Tarihi/Received: 11.02.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.04.2024



Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atif-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Results: Our study showed that the systemic immune-inflammatory index/high-density lipoprotein ratio was higher in the coronary artery disease group. Logistic regression analysis indicated that age, hypertension, diabetes, cholesterol levels, kidney function, and the systemic immune-inflammatory index/high-density lipoprotein ratio are independent predictors of coronary artery disease.

Conclusion: The systemic immune-inflammatory index/high-density lipoprotein ratio has been shown as a potential index in determining coronary artery disease. This can provide clinicians with a fast, inexpensive, and effective screening test and may gain further importance in the future.

Keywords: Coronary artery disease, systemic immune inflammatory index, high density lipoprotein

GİRİŞ

Aterosklerotik vasküler hastalıklar yetişkinlerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve serebrovasküler hastalık, aterosklerotik vasküler hastalığın en yaygın şekilleridir (1).

Aterosklerotik plak, arter duvarında lipid birikimi ile birlikte makrofajlar, T hücreleri ve mast hücreleri gibi immünoisitlerin infiltrasyonu ve vasküler düz kas hücreleri tarafından çoğunlukla kolajenden oluşan fibröz bir başlık oluşumu ile karakterizedir. “Yağlı çizgiler” olarak adlandırılan erken lezyonlar, lipidlerin subendotelial birikimlerinden, kolesterol yüklü makrofaj köpük hücrelerinden ve T hücrelerinden oluşur. Zamanla, lezyonda nekrotik bir çekirdek oluşturan apoptotik ve nekrotik hücreler, hücre döküntüleri ve kolesterol kristalleri ile daha karmaşık bir lezyon gelişir (2). Bu yapı değişken kalınlıkta fibröz bir kapakla örtülür ve “omuz” bölgeleri proenflamatuvar mediatörler ve enzimler üreten aktive T hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından infiltre edilir. Aterotromboz iskemiye yol açarak miyokard enfarktüsü ve inme gibi hayatı tehdit eden sonuçlar doğurur (3). Ateroskleroz, kronik enflamasyonun başlangıçtan ilerlemeye kadar her aşamada rol oynadığı ve her bir risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalık, metabolik risk faktörleri ile immün mekanizmaların etkileşimi sonucunda başlar ve ilerler (2).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol (HDL-C) düzeyleri ile koroner kalp hastalığı gelişme riski arasındaki ters korelasyon, yüksek HDL-C plazma düzeylerinin aterosklerozdan koruduğunu düşündürmektedir (4,5). HDL'nin ateroskleroz bölgesinde enflamasyonu ve immün aktivasyonu hafiflettiği de bildirilmiştir. Çok sayıda *in vitro* çalışma, HDL'nin LDL'de (düşük yoğunluklu lipoprotein) lipid hidroperoksitlerin birikmesini önleyerek LDL'yi oksidasyondan koruduğunu göstermiştir (6).

Sistemik immün enflamatuvar indeks (SII) [(nötrofil X trombosit)/lenfosit] olarak adlandırılan indeks, başlangıçta onkolojik maligniteler ve diğer birçok hastalığı olan hastalarda sağkalımı öngörmeye etkili olduğunu öne süren çalışmalarla literatüre girmiştir. Ancak son zamanlarda kardiyovasküler

hastalıklarla ilişkisi araştırılmış ve bu hastalıkları öngörmeye nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve trombosit lenfosit oranına (PLR) kıyasla tek başına daha yararlı bir indeks olduğu bildirilmiştir (7).

Bu çalışmadaki amacımız, temel patofizyolojisi ateroskleroz olan KAH hastalarında enflamatuvar bir belirteç olan SII'nin anti-enflamatuvar olduğu düşünülen HDL-K'ye (SII/HDL-K) oranının prediktif olup olmadığını belirlemektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Seçimi

Bu çalışma, Ekim 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve yapılan tetkikler (koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve koroner anjiyografi) sonucunda koroner anjiyografi ile KAH tanısı alan (olgu; n=230) ve KAH olmayan (kontrol; n=263) hasta grupları arasında yapılacak retrospektif bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

Çalışmamızın etik uygunluğu Ankara Etik Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (karar no: AEŞH-EK1-2023-318 tarih: 12.07.2023). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na göre yürütülmüştür. Çalışmamız retrospektif olduğu için hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır. Demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar ve diğer klinik değişkenler kaydedildi.

Bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi sonuçlarının değerlendirilmesi: Hastalara 1024 kesit çift tüplü tomografi, General Electric Healthcare Revolution Maxima cihazı ile çekim yapılmıştır. Hastalarda kalsiyum skorlamasını takiben koroner BT anjiyografiye geçilmiştir. Çekim öncesinde hastalara antekübital venden 18 Gauge (G) branül ile damar yolu açılmış sonrasında supin pozisyonda hastalar masaya alınmıştır. Tomografi cihazımızın özelliklerine sayesinde hastanın kalp hızını düşürmek için işlem öncesi ilaç kullanma ihtiyacımız olmamıştır. İntravenöz kontrast madde verildikten sonra optimal kontrast madde zamanlaması yapabilmek için sol atrium düzeyinden geçen tek kesit görüntü alınmıştır. Sol atriumdaki kontrast madde 110 Hounsfield Unit (HU) değerine ulaştığında cihaz otomatik olarak çekime başlamıştır. Çekim sonrası elde edilen görüntüler ve BT çekim protokolüne ait bilgiler ayrı bir iş istasyonuna gönderilmiştir.

Koroner anjiyografi sonuçlarının değerlendirilmesi: Hastaların koroner anjiyografileri, General Electric Healthcare Innova IGS 530 cihazı ile çekim yapılmıştır. Anjiyografi radial ve femoral arter yolları ile standart 5F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapılmıştır. Radyopak olarak iodixanol kullanılmıştır. Sol sistem için 6, sağ sistem için 2 projeksiyonda görüntü alınıp kayıt altına alınmıştır.

Koroner arter hastalığı varlığı, önceki çalışmalarla uyumlu olarak koroner arterde %50 veya daha fazla darlık olarak tanımlandı. Ciddi KAH varlığı koroner arterde %75'ten fazla darlık olarak kabul edildi (8). Koroner anjiyografi adına değerlendirmeler görsel ve kantitatif olarak yapılmıştır. Hipertansiyon (HT) varlığı, iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması veya hastanın halihazırda antihipertansif tedavi alıyor olması olarak kabul edilmiştir (9). Diabetes mellitus (DM), açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dL'nin üzerinde olması veya mevcut antidiyabetik tedavi olarak tanımlanmıştır (10).

SII [(nötrofil x trombosit)/lenfosit]/HDL, hastaneye yatış sırasında rutin olarak 12 saatlik açlık sonrası alınan kan testlerindeki nötrofil, trombosit, lenfosit ve HDL değerlerinden hesaplanmıştır. 18-85 yaş aralığının dışındaki hastalar, geçirilmiş KAH olduğu bilinen hastalar, ciddi enfeksiyon hastalıkları olan hastalar, anti-enflamatuvar ilaçlar, statinler veya antitrombotik ilaçlar kullanan hastalar, aktif malignitesi olan hastalar ve enflamatuvar romatolojik hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Sosyal Bilimler için İstatistik Programı 23.0 yazılımı (SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun veriler için parametrik testler kullanılırken, diğer veriler için parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası aralık), t-testi, Man-Whitney U ve ki-kare testleri, lojistik regresyon ve alıcı işletim karakteristiği eğrisi kullanılarak analiz edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan KAH grubunda yaş 65 ± 9 , %74.3'ü erkek; kontrol grubunda yaş 63 ± 11 , %51'i erkek idi. KAH grubunda HT, DM, konjestif kalp yetmezliği (KKY) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,05$). Açlık kan glukozu, kreatinin, total kolesterol, LDL-C, beyaz kan hücreleri ve nötrofil KAH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Albümin ve HDL-C KAH grubunda daha düşük bulundu ($p < 0,05$). SII ve SII/HDL-C oranı KAH grubunda daha yüksek

izlendi. Ekokardiyografik özelliklere bakıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) KAH grubunda daha düşükken, sol atriyum boyutu KAH daha yüksekti (Tablo 1).

Multivariate lojistik regresyon analizinde yaş, HT, DM, KKY, LVEF, kreatinin ve SII/HDL-C KAH'ın bağımsız öngördürücüleri olarak bulunmuştur (Tablo 2).

SII/HDL-C oranı KAH tanısını belirlemede %63 sensivite %62 spesifiteyle ulaşmıştır (Figür 1).

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda SII/HDL-C oranının KAH için bağımsız bir prediktör olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmamızda KAH için bilinen risk faktörlerinin de KAH için bağımsız birer prediktör olduğunu yeniden gösterdik.

Koroner arter hastalığı halen dünya genelinde yaygın morbidite ve mortalite sebebidir. KAH'ın önceden tespit edilmesi ve risk modifikasyonunun yapılması hastalığın ilerlemesini önleyip sağkalımını arttırabilir. Bu bağlamda birçok klinik laboratuvar belirteç, indeks ve oran artan sıklıkla kullanılmaktadır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde enflamasyonun merkezi bir rol oynadığı giderek daha fazla kabul görmektedir. Kronik enflamasyon, aterosklerozun temelinde yatan süreçlerde önemli bir etmen olarak ortaya çıkmakta ve plak oluşumunu, büyümesini ve komplikasyonlarını doğrudan etkilemektedir. Endotel hücrelerinin, makrofajların ve düz kas hücrelerinin enflamatuvar süreçlere katılımının aterosklerotik lezyonların gelişiminde ve ilerlemesinde kritik olduğunu göstermiştir (11). Bu bağlamda, sistemik enflamasyon, aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde temel bir faktör olarak kabul edilir. Enflamatuvar sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu, endotel disfonksiyonuna ve sonuçta aterosklerotik plakların oluşumuna katkıda bulunur (12). Ayrıca, enflamatuvar süreçler, plak stabilitesini azaltarak ve trombojenik bir ortam yaratarak akut kardiyovasküler olayların meydana gelme riskini artırabilir (13). Enflamatuvar belirteçler, aterosklerotik hastalıklarda genellikle sınırlı prognostik değere sahiptir. Bu bağlamda, SII gibi, çeşitli enflamatuvar hücrelerden hesaplanan indeksler, bağımsızlık ve enflamasyon durumunun dengesini daha iyi yansıtabilir. Daha önce değindiğimiz gibi SII nötrofil, platelet ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan bir parametredir.

SII'nin, özellikle enflamasyonun patogenezinde rol oynadığı birçok hastalığın gelişimi, izlenmesi ve prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. SII, dolaşımdaki immün-enflamatuvar hücrelere dayanan yeni bir indeks olarak, immün-enflamatuvar yanıtın bir göstergesidir. Sınırlı çalışmalar KAH hastalarında SII'nin prognostik rolünü değerlendirmiştir. KAH hastalarında

artan SII değerlerinin kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü, stroke ve kronik kalp yetmezliği gibi olumsuz olaylarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (14). Bir başka çalışmada SII seviyesinin KAH varlığını ve ciddiyetini öngördüğünü bulunmuştur. Mevcut bulgular SII'nın KAH varlığı ve şiddetinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (15).

Enflamatuar sistemin ana bileşenleri olan nötrofiller, lenfositler, trombositler ve monositlerin immün yanıtta birincil derecede sorumlu olduğu bilinmektedir. Lenfositler,

immün yanıtı düzenleyecek anti-aterosklerotik etkiye sahiptir. Tersine, nötrofiller tarafından salınan enflamatuar araçlar endotel disfonksiyonuna ve damar duvarında hasara yol açar. Nötrofiller trombositler aracılığıyla protrombotik moleküllerin salınmasına yol açarak damar içinde tromboz gelişimini tetikler ve monositlerin bölgeye göç etmesine neden olur. Bağışıklık sisteminin bu özellikleri nedeniyle, araştırmacılar klinik çalışmalarda NLR ve PLR gibi oranların kardiyovasküler hastalığı öngörmedeki rolü üzerine birçok çalışma yürütmüştür. Ancak bu oranların her biri başka bir enflamatuar hücrenin etkisini hesaba

Tablo 1. Grupların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

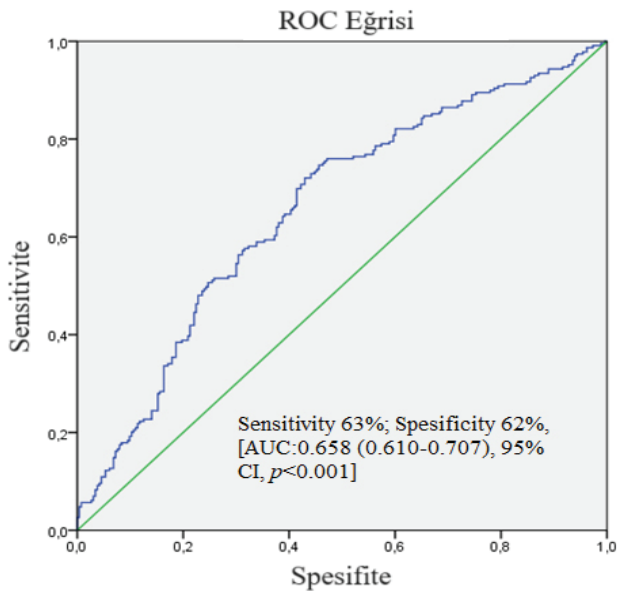
	KAH (n=230)	Kontrol (n=263)	p-değeri
Yaş, yıl	65,0±9,0	63,0±11,0	0,001
Cinsiyet, erkek, n (%)	171 (74,3)	134 (51,0)	<0,001
Komorbiditeler, n (%)			
HT	221 (96,1)	202 (76,8)	<0,001
DM	119 (51,7)	73 (27,8)	<0,001
KKY	71 (30,9)	24 (9,1)	<0,001
Laboratuvar bulguları			
AKŞ, mg/dL	103,0±48,3	95,0±24,0	<0,001
Kreatin, mg/dL	1,00±0,23	0,85±0,23	<0,001
Total protein, g/dL	68,8±7,6	69,3±3,6	0,005
Albumin, g/dL	43,1±4,2	44,2±2,8	0,001
TK, mg/L	176,0±54,3	194,0 ± 50,0	<0,001
HDL-C mg/L	40,3±9,8	4,9±12,5	<0,001
LDL-C mg/L	100,2±34,9	117,0 ± 35,6	<0,001
WBC, x10 ³ /uL	7,7±1,8	7,3±1,7	0,022
Nötrofil, x10 ³ /uL	4,7±1,5	4,3±1,3	<0,001
Hb, g/dL	13,7±1,9	13,9±1,5	0,147
Platelet x10 ³ /uL	260,9±75,7	265,2±67,4	0,504
SII	582,0±368,2	471,6±283,5	<0,001
SII/HDL-C	14,3±9,4	10,2±7,1	<0,001
Ekokardiyografik Bulgular			
LVEDD, cm	4,9±0,6	4,7±0,4	<0,001
LVEF, %	52,0±15,0	60,0±2,0	<0,001
PWT, cm	1,09±0,15	1,06±0,15	0,007
LA, cm	3,95±0,48	3,70±0,32	<0,001
İlaçlar, n (%)			
Beta-bloker	196 (85,2)	91 (34,6)	<0,001
RAAS bloker	164 (71,3)	153 (58,2)	0,002
ASA	194 (85,5)	83 (31,7)	<0,001
Statin	163 (71,8)	56 (21,4)	<0,001

ASA: Asetilsalisilik asit, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, AKŞ: Açlık kan şekeri, Hb: Hemoglobin, HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HT: Hipertansiyon, LA: Sol atriyum, LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PWT: Arka duvar kalınlığı, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserit, SII: Sistemik enflamatuar indeks, WBC: Beyaz kan hücresi, KKY: Konjestif kalp yetmezliği.

Tablo 2. Koroner arter hastalığının bağımsız belirleyicilerini gösteren tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR 95% GA	p-değeri	OR 95% GA	p-değeri
Yaş	1,050 (1,022-1,078)	<0,001	1,034 (1,002-1,066)	0,036
HT	7,415 (3,590-15,317)	<0,001	3,394 (1,579-7,293)	0,002
DM	2,790 (1,920-4,055)	<0,001	1,741 (1,037-2,924)	0,036
KKY	4,447 (2,685-7,364)	<0,001	0,350 (0,158-0,777)	0,010
LVEF	0,888 (0,862-0,914)	<0,001	0,887 (0,855-0,921)	<0,001
AKŞ	1,008 (1,004-1,012)	<0,001	1,001 (0,996-1,007)	0,598
Kreatin	9,445 (4,061-21,964)	<0,001	3,836 (1,533-9,598)	0,004
SII/HDL-C	1,050 (1,022-1,078)	<0,001	1,028 (1,006-1,050)	0,012

KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, DM: Diabetes mellitus, FBG: Açlık kan şekeri, HT: Hipertansiyon, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SII/HDL-C: Sistemik enflamatuar indeks/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, AKŞ: Açlık kan şekeri



Figür 1. SII/HDL-C'nin KAH'ı öngördüğü ROC analizinde gösterilmektedir
SII/HDL-C: Sistemik enflamatuar indeks/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, KAH: Koroner arter hastalığı, ROC: Alıcı işletim karakteristik

katmadığı için objektif, bağımsız bir sonuç sağlayamamıştır. Sonuç olarak, bu alandaki çalışmalar birbirleriyle çelişmektedir (16).

1950'lerde yüksek HDL-C düzeyleri ile koroner kalp hastalığı arasındaki ters ilişkinin ilk keşfinden bu yana, HDL-C'nin yaşam döngüsü aterosklerozdaki rolü ve HDL-C düzeylerinin terapötik modifikasyonu önemli olmuştur. Başta Framingham çalışması ve onu takip eden diğerleri, HDL-C'nin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu ve HDL-C'deki yalnızca 1mg/dL'lik artışın kardiyovasküler riskte %2-3'lük bir azalmaya yol açtığını bizlere gösterdi. HDL-C makrofajlardan karaciğere ters kolesterol taşınmasını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda

enflamasyon, hemostaz ve kan dolaşımı üzerinde pleiotropik etkiler de gösterir. HDL-C endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını uyarır, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılar ve bunun sonucunda lökosit hücrelerinin damar duvarı ile etkileşimini baskılar ve doku ekspresyonunu azaltır (17-21).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar sonuçları itibarıyla halen bir toplum sağlığı problemidir. Bu hastalıkların gelişimindeki en önemli risk faktörleri arasında yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, obezite, fiziksel inaktivite ve aile öyküsü yer alır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların prevalansı ve şiddeti, yaşın ilerlemesiyle doğru orantılı olarak artmaktadır (22). Hipertansiyon, arter duvarlarına zarar vererek ve arteriyel sertliği artırarak aterosklerozun gelişimine katkıda bulunur (23). Hiperlipidemi, özellikle yüksek düzeyde LDL ve düşük düzeyde HDL ile ilişkilendirilir ve aterosklerotik plak oluşumunu teşvik eder (24). Diyabet, özellikle tip 2, vasküler endotel disfonksiyonuna ve aterosklerotik değişikliklere yol açar (25). Çalışmamızda, diğer araştırmalarla uyumlu bir şekilde, klasik risk faktörlerinin KAH'a ilişkin prevalansının yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Koroner arter hastalığı risk modifikasyonu ve prognozu belirlemede kullanılan bir parametre olan SII ve bu parametreye HDL-C eklenmesiyle oluşturulan SII/HDL-C indeksinin, KAH'ın öngörülmesi açısından daha kullanışlı bir oran olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu bütünleşmiş yaklaşım, KAH riskini belirlemede ve tedavi stratejilerinin planlanmasında potansiyel olarak daha ileri bir değerlendirme sağlayabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif diyazn edilmiş olması ve hasta sayısının düşük olması başlıca kısıtlayıcılar olarak sayılabilir. Her iki gruptaki katılımcıların kullandıkları ilaçların hem anti-enflamatuar etkisi hem de lipit profili üzerine olan etkileri tam olarak değerlendirilememiştir. SII gibi enflamatuar belirteçlerin bizim dışlama kriterlerimiz arasında olmayan hipertansiyon, diyabet, düşük HDL-C, metabolik sendrom, obezite, sigara

kullanımı, depresyon ve sedanter yaşam gibi birçok faktörden etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. Aterosklerotik süreçler her ne kadar ilk dekattan itibaren başlasada hangi dönemde hangi evrede olacağını öngörmek zor olduğundan bu parametrenin erken evrelerde kullanılması etkili sonuç vermeyebilir. Çalışmamıza alınan hasta sayısı alınan sonuçları evrene genellemeyi zorlaştırmaktadır.

SONUÇLAR

Bu bilgiler ışığında SII/HDL oranı KAH'ı öngördürmede tek başına SII ve veya HDL-C'ye göre daha efektif bir indeks olarak klinik pratikte yardımcı olabilir. Enflamatuvar bir belirteç olan SII'in, anti-enflamatuvar olduğu kabul edilen HDL-C'ye oranın (SII/HDL-C) KAH hastalarında öngördürücü olduğunu gösterdik. Günlük pratikte klinisyenler için hızlı, ucuz ve kolay bir tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündüğümüz SII/HDL-C oranının gelecek çalışmalarla daha önemli bir yer edineceğini düşünüyoruz.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Etlik Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (karar no: AEŞH-EK1-2023-318 tarih: 12.07.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.K., Ç.T., Dizayn: A.K., Ç.T., Analiz veya Yorumlama: F.B., Literatür Arama: A.K., M.T.Ö., K.K., H.F.D., Yazan: Ç.T., M.T.Ö., K.K., H.F.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-e360.
- Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):131.
- Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
- GOFMAN JW, GLAZIER F, TAMPLIN A, STRISOWER B, DE LALLA O. Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis. *Physiol Rev* 1954;34(3):589-607.
- DELALLA OF, ELLIOTT HA, GOFMAN JW. Ultracentrifugal studies of high density serum lipoproteins in clinically healthy adults. *Am J Physiol* 1954;179(2):333-337.
- Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Mol Med Rep* 2015;12(3):4015-4021.
- Ye Z, Hu T, Wang J, Xiao R, Liao X, Liu M, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:933913.
- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(3):e4-e17.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41(12):1874-2071.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47(Supplement_1):S5-S10.
- Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(7):389-406.
- Wang L, Cheng CK, Yi M, Lui KO, Huang Y. Targeting endothelial dysfunction and inflammation. *J Mol Cell Cardiol* 2022;168:58-67.
- Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121(10 Suppl 1):S21-S31.
- Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2020;50(5):e13230.
- Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 2021;32(8):715-720.
- Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S140-S146.
- Bruce C, Chouinard RA Jr, Tall AR. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr* 1998;18:297-330.
- Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-480.
- Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(18):8264-8268.
- Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335(1):191-203.
- Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002;161(2):245-254.

22. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003;107(1):139-146.
23. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-2260.
24. Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *J Diabetes* 2020;12(2):102-104.
25. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21(5):1835.



Ekokardiyografik Olarak Belirlenen Sistolik Pulmoner Arteriyel Basınç Düzeyi ile Kan Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Systolic Pulmonary Arterial Pressure Determined Echocardiographically and Blood Lipid Levels

● Nedret Ülvan¹, ● Hafize Corut Güzel¹, ● Adalet Gürlek²

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hiperlipidemi, kardiyovasküler riskin iyi bilinen bir metabolik belirteçidir, ancak pulmoner hipertansiyondaki (PH) rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, PH hastalarında, klinik pratikte yeni uygulamalar olan total kolesterol (TK)/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)/HDL ve trigliserid/HDL düzeylerinin değişip değişmediğini değerlendirdik.

Yöntem ve Gereçler: Transtorasik ekokardiyografi yapılan, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 40 mmHg ve üzerinde olan 89 erkek (%51,7) ve 83 kadın (%48,3) çalışmaya dahil edildi. Hastaların açlık kan biyokimya değerlerinden TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranları elde edildi. Bu değerler SPSS 21 programı ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Ekokardiyografik olarak elde edilen sPAB değerleri ile TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p < 0,001$, $r = 0,285$; $p < 0,001$, $r = 0,310$; ve $p = 0,035$, $r = 0,161$). Ciddi PH (sPAB ≥ 60 mmHg) olasılığını; TK/HDL ($\geq 4,1$) oranının, %64 sensitivite - %54 spesifisite, LDL/HDL ($\geq 2,6$) oranının %60 sensitivite - %56 spesifisite ve trigliserid/HDL ($\geq 2,7$) oranının %60 sensitivite - %51 spesifisite ile predikte edici oldukları görüldü (sırasıyla, $p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,024$).

Sonuç: Sonuç olarak araştırmamız, yenilikçi tanısal ve prognostik biyobelirteçler sunarak PH'daki lipidemik değişikliklerin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular PH yönetim stratejilerini yeniden şekillendirme potansiyeline sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, TK/HDL, LDL/HDL, trigliserid/HDL

Abstract

Objective: Hyperlipidemia is a well-known metabolic indicator of cardiovascular risk, but its role in pulmonary hypertension (PH) has not yet been fully determined. Therefore, we evaluated whether the levels of total cholesterol (TC)/high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL)/HDL, and triglyceride/HDL, which are new applications in clinical practice, change in patients with PH.

Material and Methods: Eighty-nine males (51.7%) and 83 females (48.3%) with systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) of 40 mmHg and above, who underwent transthoracic echocardiography, were included in the study. Ratios of TC/HDL, LDL/HDL, and triglyceride/HDL were obtained from the fasting blood biochemistry values of the patients. These values were statistically compared using the SPSS 21 program.

Results: A statistically significant positive correlation was found between sPAP values obtained echocardiographically and the ratios of TC/HDL, LDL/HDL, and triglyceride/HDL (respectively; $p < 0.001$, $r = 0.285$; $p < 0.001$, $r = 0.310$; and $p = 0.035$, $r = 0.161$). The likelihood of severe PH (sPAP ≥ 60 mmHg) was predicted with TK/HDL ratio (≥ 4.1) with 64% sensitivity - 54% specificity, LDL/HDL ratio (≥ 2.6) with 60% sensitivity - 56% specificity, and triglyceride/HDL ratio (≥ 2.7) with 60% sensitivity - 51% specificity (respectively, $p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.024$).

Conclusions: In conclusion, our study highlights the significance of lipidemic changes in PH by providing innovative diagnostic and prognostic biomarkers. These findings have the potential to reshape PH management strategies.

Keywords: Pulmonary hypertension, TC/HDL, LDL/HDL, triglyceride/HDL



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Nedret Ülvan, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 535 849 25 60 **E-Posta/E-mail:** ndrtersoy@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5295-5704

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.04.2024



Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arteriyollerin ilerleyici obliterasyonu ile karakterize olup pulmoner vasküler direnç artışı ile zamanla sağ kalp yetersizliğine ve ölüme yol açan kompleks ve ilerleyici bir hastalıktır. PH'nin patofizyolojisi oldukça karmaşık olmakla birlikte olası risk faktörleri hastalığın tedavisini ve prognozunu etkilemektedir. PH birçok moleküler mekanizmanın düzensizliğiyle ilişkili çok faktörlü ve heterojen bir hastalıktır. PH'nin fizyopatolojisinde vasküler yeniden şekillenme, proliferatif yolların uyarılması, artan enflamasyon ve oksidatif stres, değişen metabolik sinyaller ve genetik mutasyonlar gibi pek çok faktör yer alır.

PH'de lipid metabolizmasındaki bozuklukları ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (1,2). Ayrıca metabolik sendrom ve insülin direncinin PH'ye yol açan risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar PH'deki lipid metabolizması anormalliklerini göstermiş olsa da lipid plazma seviyeleri ve oranları hakkında detaylı bilgi yoktur. Biz de bu çalışmamızda PH hastalarında pratikte kolaylıkla bakılabilen total kolesterol (TK)/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)/HDL ve trigliserid/HDL düzeylerinin pulmoner arter basıncı (PAB) arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamıza Haziran-Eylül 2023 tarihleri arasında dispne şikayeti üzerine hastanemiz kardiyoloji polikliniğimize ayaktan başvuran, 18 yaş ve üzerindeki, triküspid yetersizliği (TY) jet akımı üzerinden hesaplanan sistolik PAB (sPAB) değeri >40 mmHg olan 89 erkek (%51,7) ve 83 kadın (%48,3) toplam 172 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmak istemeyen, akut dekompanse kalp yetersizliği kliniği veya konjesyon bulguları olan, mevcut medikal tedavide statin kullanımı, anormal karaciğer fonksiyon testleri, malignitesi, ileri kalp kapak rahatsızlığı, doğumsal kalp hastalığı, bilinen bağ doku hastalıkları olan ve TY akımı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Transtorasik ekokardiyografi ile hastaların sPAB değerleri iki farklı kardiyolog tarafından ölçüldü. Apikal dört boşluk pencereden renkli Doppler inceleme ile TY akımı üzerinden CW Doppler aracılığıyla Bernoulli eşitliği kullanılarak hesaplanan sPAB değeri 40 mmHg ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bernoulli denklemi ile; pulmoner stenoz olmadığı durumlarda TY akımı üzerinden hesaplanan gradiyente tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek sPAB değeri ölçüldü. Sağ atriyum basıncı subkostal pencereden vena kava inferior (VKİ) çapı ve inspiriyum değişkenliği göz önünde bulundurularak hesaplandı. VKİ çapı <2,1 cm altında ve %50'den fazla küçülme oluyorsa 0-5 mmHg (ortama 3 mmHg) ilave edildi. VKİ çapı <2,1 cm ve %50'den az küçülme oluyorsa

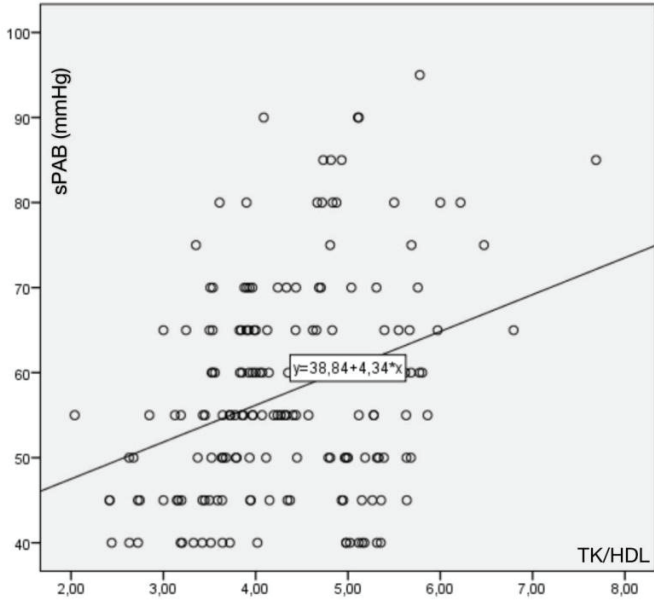
ya da yüzeysel nefes alıp vermekle %20'den az değişkenlik gösteriyorsa 10-20 mmHg (ortalama 15 mmHg) eklendi. Bu iki durumun da olmadığı hastalarda sağ atriyum basıncının 5-10 mmHg (ortalama 8 mmHg) olduğu kabul edildi (5). Serum lipid düzeylerinin ölçümü için hastalardan 12 saatlik açlığı takiben antekubital bölgeden venöz kan örnekleri alındı. Hastaların komorbiditeleri sorgulanarak; koroner arter hastalığı (KAH), arteriyel hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, birinci derece yakınlarında KAH öyküsü ve maligniteler rapor edildi. Çalışmaya hasta alımı başlanmadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onayı alındı (karar no: 08-341-15, tarih: 11.05.2015). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, aydınlatılmış onam formu alındı.

İstatistiksel Analiz

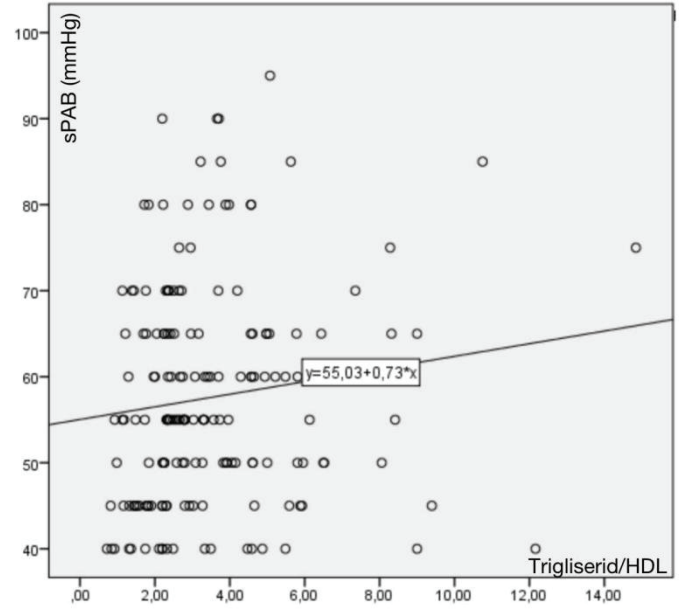
Veriler IBM SPSS 21 istatistik yazılım programı ile analiz edildi. Değişkenlerden biri veya her ikisi de normal dağılmadığında Spearman Rho korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar dağılımın normal olmamasından dolayı Mann-Whitney U testi ile hesaplandı. Veriler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ikili değişkenler için mutlak sayılar (%) olarak belirtilmiştir. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

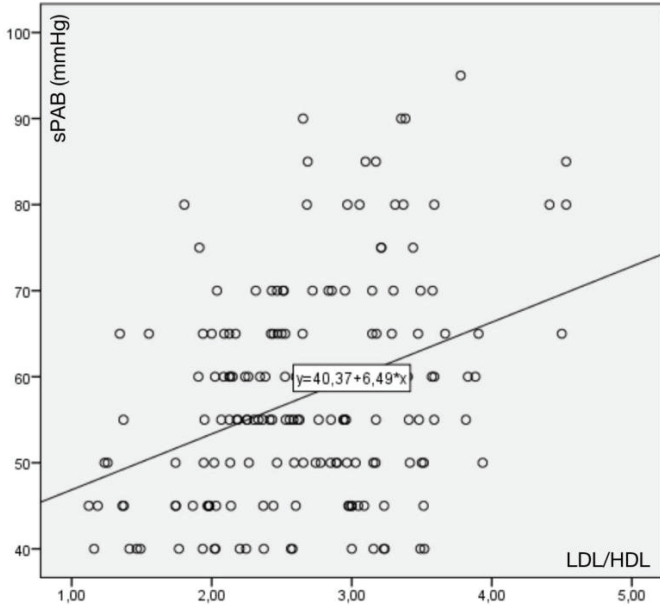
Kadın ve erkek katılımcılar açısından ekokardiyografik olarak belirlenen sPAB, TK, LDL, HDL ve TK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların %32'sinde tip 2 DM ($n=55$), %41,3'ünde HT ($n=71$), %22,7'sinde KAH aile öyküsü ($n=39$) ve %57,6'sında ise sigara içiciliği ($n=99$) mevcuttu. Ortalama sPAB değeri (mmHg) kadınlarda, $58,3 \pm 12,8$; erkeklerde ise $57,1 \pm 12,8$ olarak tespit edildi. sPAB değerleri ile TK/HDL (Şekil 1), LDL/HDL (Şekil 2) ve trigliserid/HDL (Şekil 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$, $r=0,285$; $p<0,001$, $r=0,310$; ve $p=0,035$, $r=0,161$). TK-sPAB, LDL-K ve sPAB arasında zayıf pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0,009$, $r=0,199$; $p=0,002$, $r=0,239$). HDL-K ile sPAB arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görülmedi ($p=0,244$, $r=-0,089$). Trigliserid ve sPAB arasında trend bazında pozitif korelasyon vardı ($p=0,059$, $r=0,144$). TK/HDL ($\geq 4,1$) oranının, ciddi PH (sPAB ≥ 60 mmHg) olasılığını; %64 sensitivite - %54 spesifisite [$p<0,001$, eğri altında kalan alan (AUC): 0,656, %95 güven aralığı (GA) (0,575-0,737)] ile predikte ettiği bulundu (Şekil 4). Benzer şekilde LDL/HDL ($\geq 2,6$) oranının %60 sensitivite - %56 spesifisite [$p=0,002$, AUC: 0,640, %95 GA (0,558-0,723)] (Şekil 5) ve trigliserid/HDL ($\geq 2,7$) oranının %60 sensitivite - %51 spesifisite [$p=0,024$, AUC: 0,600, %95 GA (0,516-0,685)] (Şekil 6) ile ciddi PH açısından predikte edici oldukları görüldü.



Şekil 1. TK/HDL oranı ile sPAB arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$, $r=0,285$)
TK: Total kolesterol, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein



Şekil 3. Trigliserid/HDL oranı ile sPAB arasında pozitif korelasyon ($p=0,035$, $r=0,161$)
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

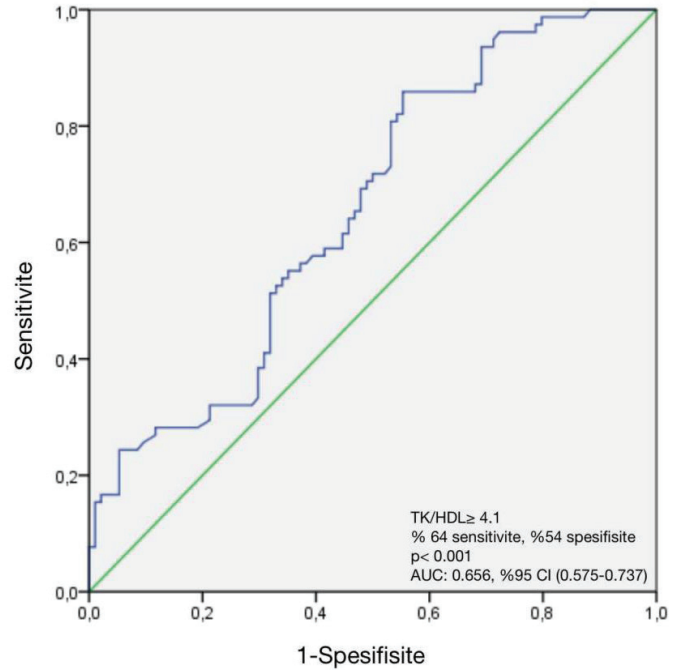


Şekil 2. LDL/HDL oranı ile sPAB arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$, $r=0,310$)

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

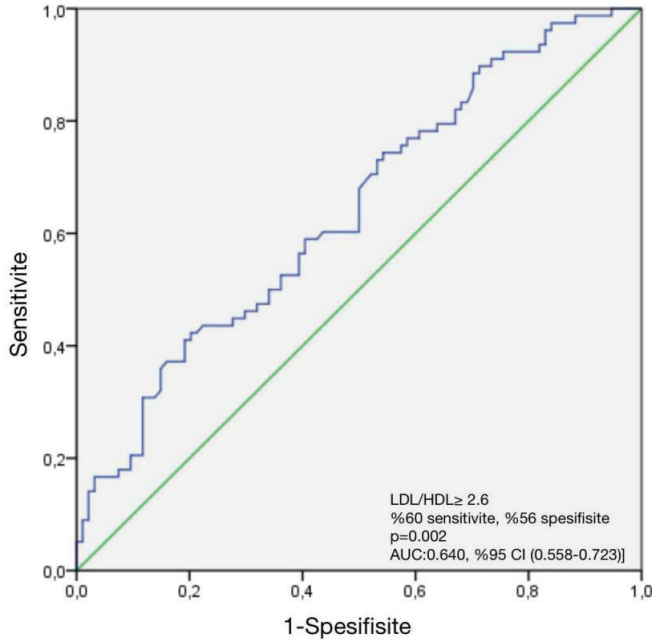
TARTIŞMA

Bu çalışmada kan serum TK ve LDL-K düzeyleri arttıkça hesaplanan sPAB düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik. Ayrıca, yüksek serum trigliserid düzeyleri de artan sPAB ile trend bazında ilişkiliydi. Benzer şekilde, artan kardiyovasküler riskle ilişkili daha yüksek TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranları da yüksek sPAB ile ilişkili olarak bulduk.



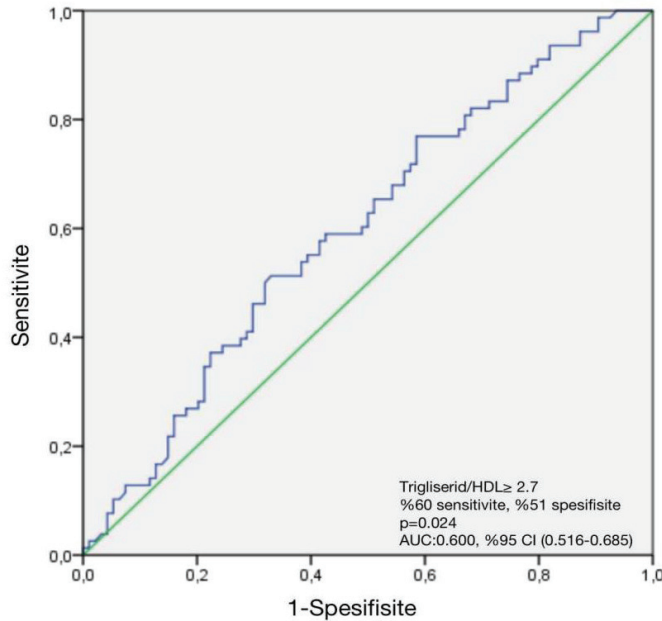
Şekil 4. Ciddi pulmoner hipertansiyonu öngörmek açısından TK/HDL oranı eşik değeri. sPAB ≥ 60 mmHg için ROC eğrisi
TK: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ROC: Alıcı işletim karakteristiği, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

HDL-kolesterol (HDL-K) düzeylerindeki azalma ve insülin direncindeki artışla yansıtılan metabolik değişiklikler, PH popülasyonunda daha önce tanımlanmıştı (6-9). PH hastalarında düşük HDL-K düzeyi, klinik olarak daha kötü sonuçlar ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu



Şekil 5. Ciddi pulmoner hipertansiyonu öngörmek açısından LDL/HDL oranı eşik değeri. sPAB \geq 60 mmHg için ROC eğrisi

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, ROC: Alıcı işletim karakteristiği



Şekil 6. Ciddi pulmoner hipertansiyonu öngörmek açısından Triglisericid/HDL oranı eşik değeri. sPAB \geq 60 için ROC eğrisi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, ROC: Alıcı işletim karakteristiği

bulgu kardiyovasküler risk faktörlerinden, insülin direncinden ve hastalığın ciddiyetinden bağımsızdı. Bu fenomen, HDL-K'nin anti-enflamatuvar özellikleri, prostasiklin yarı ömrünü uzatma yeteneği ve endotel disfonksiyonundaki koruyucu rolü ile açıklanabilir (6-9). Anormal lipit metabolizması PH patogenezinde

rol oynamaktadır. Literatürde PH hastalarında LDL-kolesterol (LDL-K) seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, bir çalışma bağ dokusu hastalığının tetiklediği enflamasyonun lipid metabolizmasında düzensizliğe yol açabileceğini öne sürmüştür (10-15). Giderek genişleyen bilgi birikimi, PH'nin hem gelişiminin hem de ilerlemesinin altında enflamasyonun ve değişen bağışıklık süreçlerinin yattığını ileri sürmektedir. Enflamatuvar sitokinler, retikuloendotelial sistemi aktive edebilir ve bu da LDL-K'nin reseptörden bağımsız temizlenmesini artırır. Tersine, retikuloendotelial sistemin baskılanması, LDL-K klirensinin inhibisyonuna yol açar. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak, HDL-K ile sPAB arasında korelasyon izlenmezken; LDL-K ve sPAB arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu durum nispeten düşük hasta popülasyonu ile ilişkili olabilir. Bir başka çalışmada; TK, LDL-K ve trigliserid değerleri ile PH arasında ilişki olmadığı; ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde trigliserid/HDL oranı ile pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (16). Bir başka çalışmada, KOAH hastalarında TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranlarının artmış olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, KOAH hastalarında LDL/HDL, trigliserid/HDL ve TK/HDL oranlarının 3 yıllık PH insidansı ile pozitif korelasyon, sağkalım oranı ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (17). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her üç oran da sPAB ile pozitif korelasyon göstermiştir. Buna göre, bu oranları yüksek kişilerde daha yüksek sPAB düzeyleri, dolayısı ile daha sık PH görülmekteydi. PH'de lipid metabolizması ile ilgili farklı bilgilerin olmasından dolayı bu konunun daha detaylı aydınlatılması için daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda hastalara PH sınıflaması açısından V/Q scan, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu yapılamaması başlıca kısıtlama olarak görülmektedir. Nispeten katılımcı sayısının düşük olması ve kontrol grubunun olmaması da başka bir kısıtlayıcı faktördür.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız, PH'de; yeni tanısal ve prognostik biyobelirteçler sunmasıyla, bu hastalıkta lipidemik değişikliklerin önemini vurgulamaktadır. Bu kapsamda klinisyenler, lipid metabolizması bozulmuş hastalarda dispne etyolojisinde mutlaka PH akla getirmelidirler.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya hasta alımı başlanmadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 08-341-15, tarih: 11.05.2015).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, aydınlatılmış onam formu alındı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Ü., H.C.G., A.G., Dizayn: N.Ü., H.C.G., A.G., Veri Toplama veya İşleme: N.Ü., H.C.G., A.G., Analiz veya Yorumlama: N.Ü., H.C.G., A.G., Literatür Arama: N.Ü., H.C.G., A.G., Yazan: N.Ü., H.C.G., A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- West J, Niswender KD, Johnson JA, Pugh ME, Gleaves L, Fessel JP, et al. A potential role for insulin resistance in experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(4):861-871.
- Hemnes AR, Brittain EL, Trammell AW, Fessel JP, Austin ED, Penner N, et al. Evidence for right ventricular lipotoxicity in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(3):325-334.
- Ussavarungsi K, Thomas CS, Burger CD. Prevalence of metabolic syndrome in patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J* 2017;11(6):721-726.
- Hemnes AR, Luther JM, Rhodes CJ, Burgess JP, Carlson J, Fan R, et al. Human PAH is characterized by a pattern of lipid-related insulin resistance. *JCI Insight* 2019;4(1):e123611.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713.
- Brunner NW, Skhiri M, Fortenko O, Hsi A, Haddad F, Khazeni N, et al. Impact of insulin resistance on ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(7):721-726.
- Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, Lilienfeld D, Rappaport KM, Reaven GM, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):318-324.
- Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):661-668.
- Zhao QH, Peng FH, Wei H, He J, Chen FD, Di RM, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012;110(3):433-439.
- Jankov RP, Luo X, Cabacungan J, Belcastro R, Frndova H, Lye SJ, et al. Endothelin-1 and O2-mediated pulmonary hypertension in neonatal rats: a role for products of lipid peroxidation. *Pediatr Res* 2000;48(3):289-298.
- Kopeć G, Waligóra M, Tyrka A, Jonas K, Pencina MJ, Zdrojewski T, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and survival in pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep* 2017;7:41650.
- Al-Naamani N, Palevsky HI, Lederer DJ, Horn EM, Mathai SC, Roberts KE, et al. Prognostic Significance of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(1):25-30.
- Wang GF, Guan LH, Zhou DX, Chen DD, Zhang XC, Ge JB. Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol is Significantly Associated with the Presence and Severity of Pulmonary Arterial Hypertension: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Adv Ther* 2020;37(5):2199-2209.
- Jonas K, Magoń W, Waligóra M, Seweryn M, Podolec P, Kopeć G. High-density lipoprotein cholesterol levels and pulmonary artery vasoreactivity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pol Arch Intern Med* 2018;128(7-8):440-446.
- Pašková U. Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis. *Ceska Slov Farm* 2019;68(6):219-228.
- Fakhry B, Peterson L, Comhair SAA, Sharp J, Park MM, Wilson Tang WH et al. Blood Cholesterol and Triglycerides Associate with Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension.
- Li C, Yan L, Xu J. [Correlations between lipid ratio/oxidative stress status in COPD patients and pulmonary hypertension as well as prognosis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016;41(11):1168-1174.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2024.91300

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2024;2(1):24-26

Transradial Kateterizasyon Sırasında Gelişen Radyal Arter Spazmının Proksimal Re-entry ile Yönetimi

Management of Radial Artery Spasm During Transradial Catheterization with Proximal Re-entry

Şahhan Kılıç¹, Mustafa Oğuz¹, Süha Asal¹, Kenan Kadırlı², Ahmet Lütfullah Orhan¹

¹Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Bu olgu, perkütan koroner girişimde transradial yaklaşım (TRA) sırasında radyal arter spazmının (RAS) tedavisini tartışmayı ve ilk ponksiyon sırasında karşılaşılan zorlukları vurgulamayı amaçlamaktadır. Koroner ve periferik arter hastalığı öyküsü olan 73 yaşında erkek hasta eforlu anjina ile başvurdu. Erişim tekniği olarak TRA seçildi. Kılavuz telin ilerlememesi nedeniyle hastada RAS geliştiğinden şüphelenildi. Seldinger iğnesi yoluyla kontrast madde, nitroglicerine ve verapamil uygulanarak spazm seviyesi belirlendi ve spazm bölgesinin proksimalinden başarılı bir şekilde yeniden ponksiyon sağlandı. Bu olgu, TRA'da RAS'ın hızlı tanınmasının ve etkili yönetiminin önemini vurgulamaktadır. Seldinger iğnesi yoluyla kontrast madde ve ilaçların uygulanması sonunda yeniden ponksiyon bölgesi belirlenmesi işlem başarısını arttırmada rehber olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Transradial yaklaşım, radyal arter spazmı, koroner anjiyografi

Abstract

This report aims to discuss the management of radial artery spasm (RAS) during a transradial approach (TRA) in percutaneous coronary intervention, highlighting the challenges encountered during initial puncture. A 73-year-old male with a history of coronary and peripheral artery disease presented with exertional angina. TRA was chosen as the access technique. The patient was suspected to develop RAS when guidewire failed to advance. Contrast medium, nitroglycerine, and verapamil was administered through a Seldinger needle, identifying the spasm level and enabling successful re-puncture proximal to the spasm site. The case highlights the importance of prompt recognition and effective management of RAS in TRA. Administration of medications through the Seldinger needle, along with precise estimation of the re-puncture site, made the initial procedure to go through as planned.

Keywords: Transradial approach, radial artery spasm, coronary angiography

GİRİŞ

Günümüzde perkütan koroner girişim (PCI) uygulanan hastalarda, koroner arter kateterizasyonu için transradial yaklaşım (TRA) transfemoral yaklaşıma (TFA) göre daha çok tercih edilmektedir.

Yapılan çalışmalar hem tanı hem de tedavi prosedürlerinde TRA'nın TFA'ya göre yan etkiler açısından daha az lokal

komplikasyon, majör kanama, iskemik olay ve benzer prosedür başarısı oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (1). Ancak TRA'nın uzun süreli radyasyona maruz kalma, uzun süreli öğrenme eğrisi ve radyal arter spazmı (RAS) nedeniyle dezavantajları bulunmaktadır (2). RAS'ı öngörmenin ve olası komplikasyonun yönetimi oldukça önemlidir. Özellikle radyal arter (RA) dışında ponksiyon yeri sınırlı olan olgularda olası radyal spazm sonrası işlem başarısı azalmaktadır. Literatürde başarılı ponksiyon



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Şahhan Kılıç, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel/Phone: +90 553 443 10 01 **E-Posta/E-mail:** sahhanklc94@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3524-5396

Geliş Tarihi/Received: 05.01.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.02.2024



Copyright © 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

sonrası kılavuz tel, kateter ilerletilmesi veya manipülasyonu sonrası gelişen RAS yönetimi ile ilgili yeterli sayıda veri olsa da ilk ponksiyon esnasında spazm gelişen hastada işlem stratejisi hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu olgumuzda radyal ponksiyon esnasında RAS gelişen hastada önleyici ve işlem stratejimizi paylaşıyoruz.

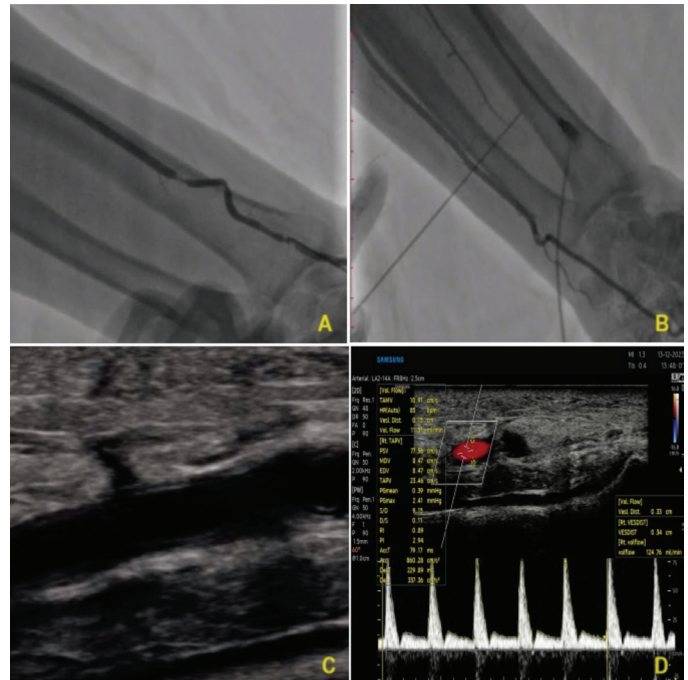
OLGU SUNUMU

Yetmiş üç yaşında erkek hasta eforla anjina yakınması nedeniyle başvuruyor. Bilinen koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, sigara risk faktörleri mevcuttu. Alt ekstremité bilgisayarlı tomografi anjiyografide sağ ana iliak arterde oklüde stent, sol ana iliak arterde %50'ye varan plak mevcuttu. Transtorasik ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60 ve sol ventrikül hipertrofisi vardı. Koroner anjiyografi önerildi. Femoral nabız muayenelerinde ve sağ RA'da nabız hissedilmemesi üzerine işlem sol RA ponksiyonu ile planlandı. Koroner anjiyografide ramus intermedius (RI) proksimal ve sirkumfleks arter (CX) mid bölgede kritik lezyon saptandı. Kritik lezyonları RI ve CX'e PCI planlandı. TRA'da ponksiyon bölgesine lokal anestezi yapıldı. RA'ya iğne ponksiyonu sonrası kanül teli ilerletilememesi üzerine spazmdan şüphelenildi. Seldinger iğnesi üzerinde kontrast verilerek skopide spazm seviyesi belirlendi (Şekil 1A). Sedasyon amaçlı IV midazolam (2 mg) ve Seldinger iğne üzerinden nitroglicerine (200 µg) ve verapamil (5 mg) uygulandı. Tel ilerletilemeyince skopide spazmın devam ettiği ve spazm bölgesine işaret konularak spazm bölgesinin proksimalinden tekrar ponksiyon uygulandı (Şekil 1B). TRA ile 5F kanül yerleştirildi ve işlem komplikasyonsuz sonlandırıldı. Yatışından 1 gün sonra yapılan sol RA doppler incelemede akımın normal olduğu ve lezyon olmadığı, spazm lehine olduğu izlendi (Şekil 1C, D). Sağ RA'nın oklüde olduğu görüldü. Hasta medikal tedavisi düzenlenerek önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

RA, α -düz kas karakteristik özellikleri olan bir arterdir ve katekolaminlere daha duyarlıdır (3). Düz kas katmanlarının tonik kasılması, spesifik reseptörleri uyararak dolaşımdaki humoral faktörler ve arter duvarının doğrudan mekanik uyarılmasıyla düzenlenir (3). RA, diğer somatik damarlara kıyasla spazma karşı bu nedenle daha yatkındır. Dolayısıyla kılavuz telin, kılıf kanalının veya kateterin yerleştirilmesi kolaylıkla RA'da vazokonstriksiyona neden olur. RAS görülme sıklığı %14,7 olduğu bildirilmiştir (4). İnsidanslar premedikasyona, kılıf veya kateter tipine ve bazı çalışmalarda hangi kriterlerin kullanıldığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. RAS, TRA'nın açık ara en sık görülen komplikasyonudur; en yüksek insidans ilk 24 saatte ve spontan rekanalizasyon 30. günde yaklaşık yarısında izlenir (4). Ulnar arterin kollateral beslemesi nedeniyle RAS nadiren

semptomatiktir ve tromboz heparin tedavisiyle önlenir. Spesifik olarak RAS işlemin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. İşlemin başlangıcında meydana gelen bir durum, arter kanülasyonunun başarısız olmasına ve kılıf veya kateter yerleştirilmesinde zorlukla sonuçlanabilir. Ayrıca işlem sırasında kateter sıkışabilir ve ciddi şekilde kısıtlanabilir veya ağrıya neden olabilir. RAS öngörücüleri arasında küçük RA çapı, dış kılıf çapı/RA çap oranı, değiştirilen kateter sayısı, başarısız ilk kanülasyon denemesi, kullanılan kontrast miktarı, diyabet, kadın cinsiyet, RA anomalileri, ağrılı kateterizasyon, genç yaş, düşük vücut kitle indeksi ve daha kısa bilek çevresi sıralanır (4,5). RAS oluşumunu arttırdığı belirlenen kardiyovasküler risk faktörleri arasında ise hipertansiyon, sigara kullanımı ve anksiyete yer almaktadır (5). TRA'da RAS gelişmesini önlemek amacıyla premedikasyon önerilir. Nitroglicerine arter üzerinde damar genişletici bir etkiye sahiptir, bu da RAS'ı çözmek için dil altı veya intraarteriyel nitroglicerinin bir seçenek olarak kullanılabilir. Verapamil (1,25-5 mg) ve nitroglicerine (100-200 µg) kombinasyonu RAS insidansını %3,8'e kadar azaltabilirken, hidrofilik kaplı kılıf ve kateterlerin kullanımı RAS insidansını daha da %1'e kadar azaltabilmektedir. RAS'ı azaltmak için sedatif midazolam da sık tercih edilir (5). Literatürde RAS sonrası yönetime ilişkin çeşitli teknikler vardır. Spazm bölgesinin proksimalinde sfigmomanometre manşonu şişirilip hızlıca indirilmesi ile spazmın çözüldüğü gözlenmiştir (6). Yine, spazm bölgesine el ile (Baltbay manevrası) (7), veya



Şekil 1. A) Sol radyal iğne ponksiyonu sonrası Seldinger iğnesi üzerinden kontrast madde verilerek spazm seviyesinin belirlenmesi, B) Spazm bölgesi işaretlenerek proksimaline tekrar ponksiyon uygulanması ve 5F kanül yerleştirilmesi, C) Sol radyal arter doppler incelemede darlık oluşturan lezyon izlenmediğinin gösterilmesi, D) Sol radyal arter doppler incelemede akımın normal olduğunun saptanması

sıcak su ile ısı uygulanmasının da spazmın yönetiminde etkinliği gösterilmiştir (8). Lokal anestezi olarak etil klorür sprey kullanımı, transdermal nitroglicerinin patch kullanımı ve parmak egzersizi RAS'ı önlemek için geliştirilen yöntemlerden birkaçıdır (9). Klinik pratikte başarısız RA kanülasyonu sonrası genellikle karşı taraf RA ya da femoral arter ponksiyonuna geçilir. Ponksiyon yeri sınırlı olan hastalarda, bilateral femoral arter tıkanıklığı, abdominal aort tıkanıklığı, tek taraflı kolda diyaliz fistülü olması gibi, başarısız arter kanülasyonu nedeniyle işlem başarısı azalmaktadır. Bu nedenle başarılı bir kanülasyon için RAS önleyici uygulamalar eksiksiz yapılmalıdır. Buna rağmen ilk ponksiyon esnasında spazm gelişirse, bu olguda uyguladığımız basamaklar önem kazanmaktadır. Olguda uygulanan, Seldinger içerisinden vazodilatör madde uygulamasına rağmen spazmın çözülmemesi, daha sonra aynı yerden kontrast madde ile görüntüleme yapılarak RA'da gelişmiş olan spazm seviyesinin belirlenmesi ile aynı arterde yeni bir ponksiyon lokasyonu şansını doğabilir. Bu seviye işaretlenip proksimaline başarılı bir ponksiyon yapılması, işlem başarısını artıracaktır.

SONUÇ

Bu olguda RAS gelişen hastada ilk ponksiyon esnasında karşılaşılan zorlukları ele alarak işlem stratejisi belirlendi. Spazmın erken tanımlanması ve vazodilatör uygulamasına rağmen çözülememesi durumunda, kontrast madde ile spazm seviyesinin belirlenmesi ve yeni bir ponksiyon lokasyonu oluşturma adımları işlem başarısını artırabilir.

*Etik

Hasta Onayı: Bu olgu sunumunun yayınlanması için hastanın yazılı onamı alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.K., M.O., K.K., A.L.O.,
Konsept: M.O., A.L.O., Veri Toplama veya İşleme: Ş.K., Analiz veya
Yorumlama: Ş.K., M.O., S.A., A.L.O., Literatür Arama: Ş.K., S.A.,
Yazan: Ş.K., M.O., S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ruiz-Rodriguez E, Asfour A, Lolay G, Ziada KM, Abdel-Latif AK. Systematic Review and Meta-Analysis of Major Cardiovascular Outcomes for Radial Versus Femoral Access in Patients With Acute Coronary Syndrome. *South Med J* 2016;109(1):61-76.
2. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD012318.
3. He GW, Yang Q, Yang CQ. Smooth muscle and endothelial function of arterial grafts for coronary artery bypass surgery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(8):717-720.
4. Caputo RP, Tremmel JA, Rao S, Gilchrist IC, Pyne C, Pancholy S, et al. Transradial arterial access for coronary and peripheral procedures: executive summary by the Transradial Committee of the SCAI. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78(6):823-839.
5. Curtis E, Fernandez R, Khoo J, Weaver J, Lee A, Halcomb L. Clinical predictors and management for radial artery spasm: an Australian cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23(1):33.
6. Doubell J, Kyriakakis C, Weich H, Herbst P, Pecoraro A, Moses J, et al. Radial artery dilatation to improve access and lower complications during coronary angiography: the RADIAL trial. *EuroIntervention* 2021;16(16):1349-1355.
7. Ünal S, Açar B, Yayla Ç, Balcı MM, Ertem AG, Kara M, et al. Manual heating of the radial artery (Balbay maneuver) to facilitate radial puncture prior to transradial coronary catheterization. *Rev Port Cardiol* 2017;36(6):409-414.
8. Barçın C, Kurşaklıoğlu H, Köse S, Amasyalı B, Işık E. Resistant radial artery spasm during coronary angiography via radial approach responded to local warm compress. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10(1):90-91.
9. Koca F, Levent F, Demir ÖF, Kat N, Tenekecioglu E. Does the Use of Ethyl Chloride Spray Facilitate Radial Angiography? *Angiology* 2024;75(1):22-28.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2024.09719

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2024;2(1):27-29

Künt Travma Sonrası Gelişen Sağ Ventrikül, Pulmoner Arter Hava Embolisi ve Pnömocefali Birlikteliği

Combination of Right Ventricle, Pulmonary Artery Air Embolism and Pneumocephali Developing After Blunt Trauma

● Ayça Yılmaz Atinkaya¹, ● Vehbi Özaydın¹, ● Şahhan Kılıç², ● Merve Kapçık³, ● Behçet Al¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
³İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Bu olgu, osteoporotik hastalarda künt travma sonucu gelişen kardiyopulmoner bulgulara dikkat çekmek, tanı ve tedavisini hızlı ve uygun şekilde yapabilmesinin önemini vurgulamayı amaçlamıştır. Osteoporoz ve hipertansiyon öyküsü olan 93 yaşında kadın hasta takılıp düşme sonrası göğüs ve sağ orbitada gelişen ağrı ile başvurdu. Hastaya kontrastsız toraks ve beyin bilgisayarlı tomografi (BT) istendi. Toraks BT'de sağ ventrikül ve pulmoner arterde serbest hava embolisi ve beyin BT'de sfenoid kemik fraktürü komşuluğunda yaygın pnömocefali görüldü. Hemodinamisi stabil izlenen hastaya durant manevrası uygulandı ve monitörize takip edildi. Üç saat sonra kontrastlı toraks BT'de serbest havanın kaybolduğu görüldü. Şikayetleri gerileyen hastanın nöroloji önerisiyle olası epileptik nöbet atağından dolayı yoğun bakım takibi önerildi. Bu olgumuzda oldukça nadir ve mortalitesi yüksek olan sağ ventrikül, pulmoner arter hava embolisi ve pnömocefali birlikteliğine klinik yaklaşımı vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Pnömocefali, pulmoner arter hava embolisi, sağ ventrikülde hava

Abstract

This case aims to draw attention to cardiopulmonary findings that develop as a result of blunt trauma in osteoporotic patients and to emphasize the importance of rapid, appropriate diagnosis and treatment. A 93-year-old female patient with a history of osteoporosis and hypertension presented with pain in the chest and right orbit after tripping and falling. Non-contrast thorax and brain computed tomography (CT) was requested for the patient. Thorax CT showed free air embolism in the right ventricle and pulmonary artery, and brain CT showed widespread pneumocephalus adjacent to sphenoid bone fracture. Durant maneuver was applied to the patient, whose hemodynamics were stable, and he was monitored. Three hours later, contrast-enhanced thorax CT showed that free air had disappeared. The patient's complaints subsided, and upon the recommendation of the neurologist, intensive care follow-up was recommended due to a possible epileptic seizure attack. In this case, we wanted to emphasize the clinical approach to the association of right ventricle, pulmonary artery air embolism and pneumocephalus, which is quite rare and has a high mortality rate.

Keywords: Pneumocephalus, pulmonary artery air embolism, air in the right ventricle



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Ayça Yılmaz Atinkaya, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel/Phone: +90 216 542 20 00 **E-Posta/E-mail:** draycayilmaz@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0003-5997-0351
Geliş Tarihi/Received: 25.03.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.04.2024



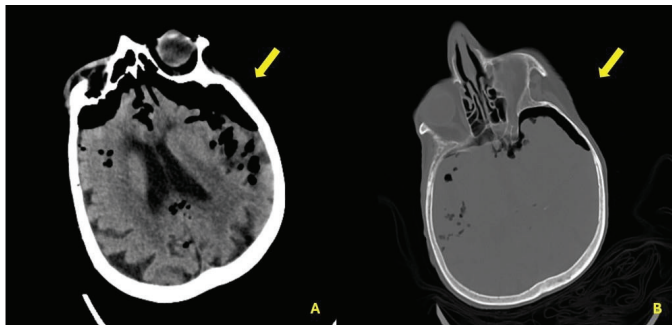
Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

GİRİŞ

Hava embolisi, hava veya gazın damar sistemine venöz veya arteriyel yoldan girmesiyle ortaya çıkan potansiyel olarak hayati tehdit oluşturabilen oldukça nadir bir durumdur. Pulmoner hava embolisi penetran veya künt travma sonrası ya da endoskopi, anjiyografi, periferik venöz girişim gibi invaziv prosedürler sonrası görülebilir (1). Multipl veya kardiyak travmalarda olası hava embolisinin tanısı ve yönetiminin bilinmesi oldukça önem arz etmektedir. Bu olgumuzda 93 yaş kadın hasta düşme sonrası pnömoşefali ve eşlik eden sağ ventrikül ve pulmoner arter hava embolisi birlikteliğini sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Doksan üç yaşında kadın hasta yürütücü desteğiyle yürürken takılıp düşme sonrası ağrı ve ekimoz ile acil servise başvuruyor. Düşme sırasında presenkop ve senkop öyküsü yoktu. Bilinen osteoporoz ve hipertansiyon tanıları mevcuttu. Dikkate değer bilinen başka tıbbi öyküsü yoktu. Medikal tedavide amlodipin 5 mg, kalsiyum karbonat/kolekalsiferol 1000 mg/880 IU ilaç kullanımı vardı. Hastanın genel durumu iyi, Glasgow koma skalası 15, kan basıncı 145/80 mmHg, nabız: 94 v/dk, kan oksijen doygunluğu %94 (oda havasında), solunum sayısı 19/dk, vücut ısısı: 36,3 °C izlendi. Fizik muayenesinde sternum ortasında ve sol periorbital bölgede düşmeye bağlı ekimoz ve ağrı hassasiyeti vardı. Oskültasyonda her iki tarafta duyulan solunum sesleri normaldi. Diğer sistemik muayeneleri yaşıyla uyumlu izlendi ve ek patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz kan hücresi: 8,8 10³/uL hemoglobin: 8 g/dL, platelet: 175 10³/uL, kreatinin: 1,24 gr/dL görüldü. Travma nedeniyle kontrastsız beyin ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) istendi. Beyin BT görüntülemesinde pnömoşefali ve sfenoid kemikte fraktür izlendi (Şekil 1A, B). Toraks BT'de sağ ventrikülde ve pulmoner arterde hava dansitesi izlendi (Şekil 2A, C). Hasta sol yan dekübit ve vücut baş aşağı pozisyonunda konumlandırıldı ve oksijen destek tedavisi başlandı. Hasta kardiyoloji ve nöroloji branşlarına konsülte edildi. Yapılan ekokardiyografide ejeksiyon



Şekil 1. A) Beyin BT parankim penceresinde pnömoşefali görünümü, B) Beyin BT kemik penceresinde pnömoşefali görünümü
BT: Bilgisayarlı tomografi

fraksiyonu: %50 global hipokinezi, mitral ve aort kapak kalsifik, hafif mitral ve triküspid yetersizlik, sağ kalp boşlukları sınırdan dilate ve pulmoner hipertansiyon: 30 mmHg izlendi. Hastanın intrakardiyak trombus, kitle ve hava dansitesi izlenmedi. Kardiyoloji uzmanı acil girişimsel işlem düşünmedi. Hastanın takiplerinde genel durumunun stabil olması ve mevcut toraks BT'de olası hava dansitesini açıklayabilmek amacıyla 3 saat sonra kontrastlı toraks BT anjiyografi istendi. Kontrastlı toraks BT görüntülemesinde hava dansitesinin kaybolduğu görüldü (Şekil 2B, D).

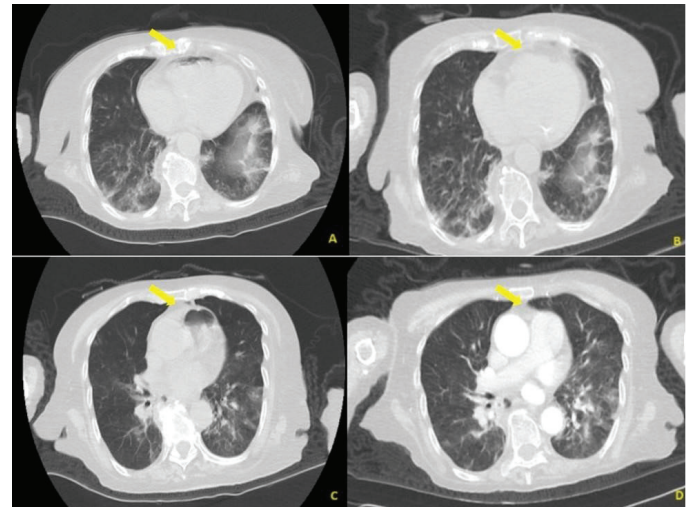
Nöroloji uzmanı beyin BT'de pnömoşefali nedeniyle olası epileptik atak riskinden dolayı yoğun bakım takibi önerdi. Hasta 3. basamak yoğun bakıma sevk edildi.

TARTIŞMA

Pulmoner hava embolisi oldukça nadir görülen mortalitesi yüksek bir durumdur (1). Klinik semptomun şiddeti hava kabarcığının konumuna veya miktarına bağlıdır (2). Travma ve iyatrojenik prosedür sonrası gelişen intravasküler hava embolisine ilişkin olgu raporlarında yetişkinlerde öldürücü hacminin 200 ile 300 mL veya 3-5 mL/kg arasında olduğu tanımlanmaktadır (3). Bu konuda olguların nadir olması ve yaşlı hastaların fizyolojisindeki farklılıklar nedeniyle sınırlı veri bulunmaktadır.

Büyük hacimli intrakardiyak hava, kardiyak siklusta kanla etkileşime girerek "hava kilidi" olarak bilinen hemodinamik instabilite ve şok benzeri dolaşım kollapsına neden olabilir (4).

Küçük hava embolileri ise herhangi bir klinik belirti olmaksızın, akciğerin bölgesel kan akışından bağımsız olarak, havanın arter duvarı boyunca alveoller boşluklara moleküler difüzyonu ile ortadan kaldırılabilir (4). Uysal ve ark. (5) travma



Şekil 2. A) Sağ ventrikül içi lateral duvar komşuluğunda hava seviyesi, B) Sağ ventrikül içi hava seviyesinin kaybolması, C) Pulmoner arter içi hava seviyesi, D) Pulmoner arter içi hava seviyesinin kaybolması

sonrası gelişen pulmoner arter hava emboli olgusunda izlem sonrası kontrol görüntüleme hava embolisinin kaybolduğu da gösterilmiştir. Travmaya bağlı pulmoner hava embolisi haricinde pnömotoraks, pnömoperikardiyum veya pnömomediastenum gibi farklı klinik olgularda rapor edilmiştir (6).

Pnömoşefali ve kafa travmasının hava embolisi ile ilişkilendirilen az sayıda olgu bulunmaktadır. Geçmişte ölümcül kafa travması olgularında, ölüm sonrası otopside havanın sağ ventrikül ve pulmoner arterle sınırlı olduğu gösterilmiştir (7). Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında pulmoner barotravmaya bağlı pulmoner arterlere giden şant yoluyla gelişen serebral hava embolisi olguları da bildirilmiştir (8-10).

Bu hastalarda hava embolisini ve diğer olası etiyolojileri teşhis etmek için acil görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır (3,5). Toraks BT'de ana pulmoner arterde hava bulunması patognomonik bir bulgudur. Emboli tipine bakılmaksızın %100 oksijen ile destek tedaviye hemen başlanmalıdır (11). Ayrıca hastanın vücut pozisyonu da semptomları kötüleştirebilir. Durant manevrası, sol yan dekübit ve sağ ventrikül çıkışı yoluna hava girişini azaltmak için vücudun baş aşağı konumlandırılması yararlı olabilir. Hacim resüsitasyonu, hemodinamik instabilitede vazopresör veya inotrop tedavisi, nitrojen gibi gazların çözünmesini sağlamak için hiperbarik oksijen tedavisi de uygulanması düşünülebilir (3,11). Travmaya bağlı damar yaralanmaları ve pnömotoraks saptanan olgularda cerrahi girişim planlanabilir (12).

SONUÇ

Bizim olgumuzda düşme sonrası gelişen hemodinamik olarak stabil izlenen pnömoşefali ve kardiyak hava embolisi birlikteliğini sunmaktayız. Hava embolisi oldukça nadir ve travma ile gelen hastalarda akılda tutulması gereken tanılardandır, yönetiminde tanının hızlı konulması ve multidisipliner yaklaşımın gözetilmesi esastır. Bu olgumuzda kardiyak künt travma ile gelen hastalarda hava embolisi tanısını hatırlatmaktayız.

*Etik

Hasta Onayı: Bu olgu sunumunun yayınlanması için hastanın yazılı onamı alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Y.A., V.Ö., M.K., Konsept: A.Y.A., Ş.K., B.A., Dizayn: A.Y.A., Ş.K., M.K., B.A., Veri Toplama

veya İşleme: A.Y.A., V.Ö., M.K., Analiz veya Yorumlama: A.Y.A., V.Ö., Ş.K., M.K., Literatür Arama: A.Y.A., Ş.K., M.K., Yazan: A.Y.A., V.Ö., Ş.K., M.K., B.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lanfranco J, Romero Legro I, Freire AX, Nearing K, Ratnakant S. Pulmonary Air Embolism: An Infrequent Complication in the Radiology Suite. *Am J Case Rep* 2017;18:80-84.
2. Gordy S, Rowell S. Vascular air embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2013;3(1):73-76.
3. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 2007;106(1):164-177.
4. Presson RG Jr, Kirk KR, Haselby KA, Linehan JH, Zaleski S, Wagner WW Jr. Fate of air emboli in the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* (1985) 1989;67(5):1898-1902.
5. Uysal E, Alkan N, Cam B. A life-threatening condition: The pulmonary artery air embolism. *Turk J Emerg Med* 2019;19(4):157-159.
6. 6-Pearl L, Kerby E, Pansuriya S, Alnajjar R, Lim J. Tension Pneumopericardium Causing Cardiogenic Shock due to Blunt Injury to the Chest. *Am Surg* 2023;89(9):3889-3890.
7. Field PJ, Hulka F. Multiple systemic venous air emboli after fatal basilar skull fracture. *Trauma Case Rep* 2022;38:100608.
8. 8-Hashimoto Y, Yamaki T, Sakakibara T, Matsui J, Matsui M. Cerebral air embolism caused by cardiopulmonary resuscitation after cardiopulmonary arrest on arrival. *J Trauma* 2000;48(5):975-977.
9. Buyukkaya R, Aydın Ö, Hakyemez B, Parlak M. Massive cerebrovascular air embolism during posttraumatic cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 2014;32(2):194.e1-2.
10. Iwama T, Andoh H, Murase S, Miwa Y, Ohkuma A. Diffuse cerebral air embolism following trauma: striking postmortem CT findings. *Neuroradiology* 1994;36(1):33-34.
11. McCarthy CJ, Behraves S, Naidu SG, Oklu R. Air Embolism: Practical Tips for Prevention and Treatment. *J Clin Med* 2016;5(11):93.
12. Kandori K, Ishii W, Iiduka R. Massive systemic arterial air embolism caused by an air shunt after blunt chest trauma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2018;51:368-371.