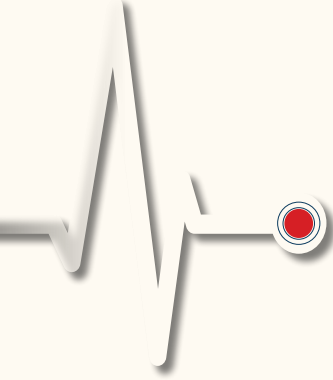


Kardiyovasküler Akademi Bülteni



ORIJİNAL ARAŞTIRMALAR

Aort Topuz Genişliği ve İnme

Vatan ve ark.

Non-Dipper Hipertansiyon ve Aortik Skleroz

Özer ve ark.

Migren Kardiyak Aritmi Riskini Artırır mı?

Torun et al.

COVID-19 Hastalarında Perikardiyal Efüzyon

Haznedar Kırıcı ve ark.

Koroner Arter Hastalığı ve ADMA

Tuzgöl ve ark.

OLGU SUNUMU

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda

Kombinasyon Tedavisi

Ülvan ve ark.



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

İletişim: Kardiyovasküler Akademi Derneği

Adres: Mansuroğlu Mah. Ankara Cad. No.147 Özkanlar Murat Apt.

K:3 D:11 Bayraklı, İzmir, Türkiye

Telefon: +90 535 463 85 75

E-posta: info@kvakademi.org



Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 (530) 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika Numarası: 14521

Yayın Tarihi: Ağustos/August 2024

E-ISSN: 2980-261X

Yılda üç kez yayınlanır.

İÇİNDEKİLER

ORIJİNAL ARAŞTIRMALAR / ORIGINAL RESEARCHES

- **30 İskemik İnmeli Hastalarda Aortik Topuz Genişliğinin Mortalite ile İlişkisi**
The Relationship of Aortic Knob Width with Mortality in Patients with Ischemic Stroke
Aziz Vatan, Yusuf Jankat Bozkurt, Mehmet Semih Çakır, Cansu Erkol, Turgut Karabağ; İstanbul, Türkiye
- **37 Hipertansif Hastalarda Non-dipper Hipertansiyon ile Aort Sklerozunun İlişkisi**
Relationship Between Non-dipper Hypertension and Aortic Sclerosis in Hypertensive Patients
Savaş Özer, İsmail Barkın Işık, Fatih Kartaler, Mustafa Kınık, Ali Gökhan Özyıldız, Mürsel Şahin, Oğuzhan Ekrem Turan; Trabzon, Rize, Manisa, Bursa, İzmir, Türkiye
- **43 Migren Hastalarında Kardiyak Elektrofizyolojinin Değişimi ve Aritmiye Yatkınlık**
Changes in Cardiac Electrophysiology and Predisposition to Arrhythmia in Migraine Patients
Akın Torun, Yiğit Can Güldiken, Şahhan Kılıç, Erhan Faik Budak, Hamit Macit Selekler; İstanbul, Kocaeli, Türkiye
- **47 COVID-19 Hastalarında Perikardiyal Efüzyon Sıklığı ve Klinik Önemi**
The Frequency and Clinical Significance of Pericardial Effusion in COVID-19 Patients
Dilek Cahide Haznedar Kırıcı, Savaş Özer, Eser Bulut, Ahmet Özderya, Muhammet Raşit Sayın; Trabzon, Türkiye
- **53 Koroner Arter Hastalarında Asimetrik Dimetilarjinin ve Oksidatif Stresin İncelenmesi**
Investigation of Asymmetric Dimethylarginine and Oxidative Stress in Coronary Artery Disease Patients
Kamil Tuzgöl, Aysel Arıcıoğlu, Aycan Fahri Erkan; Konya, Ankara, İstanbul, Türkiye

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **61 İleri Evre Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu Olan Bir Hastada Kombinasyon Tedavisinin Önemi**
The Importance of Combination Therapy in a Patient with Advanced Stage Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension
Nedret Ülvan, Ajar Koçak, Nurtaç Özer; Konya, Ankara, Türkiye



İskemik İnmeli Hastalarda Aortik Topuz Genişliğinin Mortalite ile İlişkisi

The Relationship of Aortic Knob Width with Mortality in Patients with Ischemic Stroke

● Aziz Vatan¹, ● Yusuf Jankat Bozkurt¹, ● Mehmet Semih Çakır², ● Cansu Erkol³, ● Turgut Karabağ⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İnme dünya çapında mortalitenin ve uzun süreli sakatlıkların önde gelen nedenidir. Başvurudaki kliniğin yanı sıra, birçok skorlama sistemi ve çeşitli laboratuvar değerleri prognozu öngörmekle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada acil servise inme nedeniyle başvuran kişilerde aort topuzu genişliği (AKW) ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Hastanemiz acil servisine akut iskemik inme (206 erkek, 146 kadın, ortalama yaş, 68,3±13,3 yıl) nedeniyle başvuran 352 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastanede eksitus olan hasta sayısı kaydedildi. Taburcu edilenler merkezi bilgi sisteminden ve telefonla takip edilerek arandı ve 3 ay içerisinde çıkış yapıp yapmadıkları kaydedildi. AKW hastaların akciğer grafilerinden elde edildi.

Bulgular: Toplam 95 hastada yatışları sırasında ve takip eden 3 ay içerisinde eksitus gerçekleşti. İki grup oluşturuldu; Grup 1: eksitus olan 95 hasta (48 erkek, 47 kadın; ortalama yaş 75,5±11,8 yıl); grup 2: 257 sağ kalan hasta (158 erkek, 99 kadın, ortalama yaş 65,6±12,7 yıl). AKW grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksekti (44,1±6,9 vs. 39,7±7,6 mm; p<0,001). AKW değeri skorlama sistemleri, ile korele edildiğinde anlamlı ancak zayıf bir korelasyon mevcuttu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi AKW'nun mortalitenin bağımsız belirleyicilerinden biri olduğunu ortaya çıkardı. AKW'nun 3 aylık mortaliteyi öngörmesinde eşik değeri %72,7 duyarlılık ve %65,4 özgüllük ile 42,05 mm idi.

Sonuç: Akciğer grafisinden kolaylıkla elde edilebilen AKW, inme hastalarında 3 aylık mortalite ve prognoz ile de ilişkilendirilebilir. AKW bulgusu 42,05 mm'nin üzerinde olan hastalar daha kötü bir sonuçla ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: İnme, aort topuz genişliği, akciğer radyografisi, mortalite, prognoz

Abstract

Objective: Stroke is the leading cause of mortality and long-term disabilities worldwide. In addition to clinical presentation, many scoring systems and various laboratory values have been associated with predicting prognosis. In this study, we aimed to investigate the relationship between the aortic knob width (AKW) and prognosis in people presenting to the emergency department with stroke.

Material and Methods: Three hundred fifty-two patients, who admitted to the emergency department of our hospital with acute ischemic (206 males, 146 females, mean age, 68.3±13.3 years) stroke were included to the study. The number of patients who died in the hospital were recorded. Those who were discharged were followed up and called from the central information system and by phone, and it was recorded whether they were exitus within 3 months. AKW were obtained from the chest radiographies of the patients.

Results: Total of 95 patients became exitus during their hospitalization and within the 3 months to follow. Two groups were created; group 1: 95 patients that became exitus (48 males, 47 females; mean age 75.5±11.8 years); group 2: 257 patients (158 males, 99 females, mean age



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Turgut Karabağ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel/Phone: +90 542 323 34 25 **E-Posta/E-mail:** turgutkarabag@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3731-8699

Geliş Tarihi/Received: 01.07.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.07.2024



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.

65.6±12.7 years). AKW was significantly higher in group 1 as compared to group 2 (44.1±6.9 vs. 39.7±7.6 mm; p<0.001). When the AKW value was correlated with scoring systems, there was a weak but significant correlation. Multivariate logistic regression analysis revealed, AKW was one of the independent predictors of mortality. For AKW predicting in-hospital mortality, cut-off value was 42.05 mm with 72.7% sensitivity and 65.4% specificity.

Conclusion: AKW, which can be easily obtained from chest radiography, can also be correlated with 3-months mortality and prognosis in stroke patients. The patients with a finding of AKW over 42.05 mm may be correlated with a poorer outcome.

Keywords: Stroke, aortic knob width, chest radiography, mortality, prognosis

GİRİŞ

İnme, dünya çapında önde gelen bir ölüm ve uzun vadeli sakatlık nedenidir gün geçtikçe başta düşük gelirli ve gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere görülme sıklığı artmaktadır (1). İnme tedavisinde önceleri trombolitik tedavi ardından da mekanik trombektominin iskemik inmeli hastaların yönetiminde etkin tedavi yöntemlerinden olduğu bilinmektedir ve zaman zaman hastaların tamamen iyileşmesi ile sonuçlanmaktadır (2). İskemik inme da infarkt hacmi ve lokasyon prognozunu ciddiye ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (3). Bunların yanı sıra inmenin erken evrelerinde hastalarının prognozunu öngörmede National Institutes of Health İnme Skalası (NIHSS), modifiye Rankin skalası, and the modifiye Barthel indeksi gibi çok sayıda skorlama sistemleri de geliştirilmiştir (4). Skorlama sistemlerinin kendi başına ve/veya diğer skorlama sistemleri, laboratuvar değerleri, hastaların klinikleri yanı sıra görüntüleme yöntemleri ile de kombine edilerek hastaların prognozu üzerine etkili olduğu bulunmuş bu hastaların yönetiminde yer bulmuşlardır (4).

Akciğer grafisinde gözlenebilen aort topuzu genişliği (AKW), inen aortun bir kısmı ve foreshortened aort arkının oluşturduğu radyografik bir konfigürasyondur. Aortik arkın genişlemesi, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hedef organ hasarları ile ilişkilendirilmiştir (5). Genişlemiş AKW hipertansiyon, diabetes mellitus, artmış vasküler stiffness ve vasküler kalsifikasyon gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7).

Bu yazıda; iskemik inme ile acil servise başvuran hastalarda akciğer grafisinden kolayca elde edilebilen AKW'nun bireylerin hastane içi ve taburculuk sonrası 3 aylık mortalitesi ile ilişkisi incelenmiş, inme ile bağlantılı çeşitli skorlama sistemleri ile olan ilişkisi de ayrıca araştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir çalışma olup, 2018-2020 yılları arasında hastanemiz acil servisine akut iskemik inme ile başvuran 352 hasta dahil edildi (206 erkek, 146 kadın, yaş ortalaması; 68,3±13,3 yıl). Acil servise inme tanılarını ile gelen hastaların tüm klinik laboratuvar ve demografik bilgileri

hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Çalışmaya ilk defa inme geçirmiş olan bireyler dahil edildi. Daha önce inme geçirmiş olanlar, hemorajik inme geçirmiş hastalar ile hastane bilgi sisteminden verileri çelişkili olan 95 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri incelendi. Hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri, demografik verileri, geçirilmiş kardiyovasküler hastalıkları ve kullanmakta olduğu medikasyonlar ile kardiyovasküler risk faktörleri kaydedildi. Hastalardan hastane içinde eksitus olanlar kaydedildi. Taburcu olanlar takipleri yapılarak merkezi bilgi sisteminden ve telefonla aranarak 3 ay içerisinde eksitus olup olmadıkları kaydedildi. Ayrıca tekrar hastaneye yatış, tekrar iskemik inme geçirip geçirmediği ayrıntılı olarak sorgulandı. Tüm hastalar ile telefon yolu ile iletişime geçilerek veriler teyit edildi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmış olan hastaların ateş, nabız, solunum sayısı, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no.: 45, tarih: 12.02.2022).

Laboratuvar

Tüm hastaların venöz kan örnekleri alınarak tam kan sayımı, kan glukoz düzeyleri, karaciğer (alanine transaminaz-aspartat transaminaz) ve böbrek fonksiyon testleri (üre-kreatinin), laktat dehidrogenaz, serum reaktif protein, troponin T, d-dimer, sedimentasyon düzeyleri ölçüldü. Venöz kan örneklerinden ayrıca lipid paneli (total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid) ile elektrolit düzeyleri de kaydedildi.

Görüntüleme

İnme tanısı fizik muayenelerine ilaveten bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile konuldu. Hemorajik inmeyi ekarte etmek için kraniyal BT uygulandı ve hemorajik inme tanısı konulan bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların akciğer grafilerinden aortik knob ölçümleri yapıldı. Postero-anterior akciğer grafisinde aort topuzunun en geniş noktası, trakeanın lateral kenarından aort arkının sol lateral duvarına kadar uzanan hayali düz çizgi boyunca ölçüldü. Tüm ölçümler hastaların klinik ve demografik bilgilerinden habersiz tek bir radyograf

tarafından ölçüldü. Böylece interobserver variabilitiden sakınılmış oldu. Hastaların yatak başı transtorasik ekokardiyografik görüntülemeleri yapıldı. Görüntülemeler Philips EPIQ 7 cihazı ile (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). A 2.5 MHz prob kullanılarak yapıldı. Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin standartlarına göre standart ekokardiyografik görüntülemeler parasternal uzun ekseninde M mod imlecinin mitral kapak uçlarından dikey kesitlemesi sonucu elde edilen M mod görüntüden ölçüldü. Bunların yanı sıra aort kökü, sol atriyum çapları ve mitral diyastolik erken ve geç akımlar elde edildi. Ölçümler 3 ayrı siklusun ölçüm ortalamalarından elde edildi.

Skorlama Sistemleri

Tüm hastaların çeşitli risk skorları hesaplandı. Totaled Health Risks in Vascular Events (THRIVE inme skalası) (8), modified SOAR (9), PREMISE skorları (10) ilk 72 saat içerisinde hesaplandı. Stroke severity (<72 hours) by the National Institutes of Health Stroke Scale (11,12) risk skorları olarak hesaplandı. Tüm skorlar online medikal skorlama hesaplama sitelerinden bireylerin verileri eksiksiz girilerek hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS 22.0 yazılım paketi kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ve normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılması, parametrik test varsayımları karşılanıp karşılanmadığına göre bağımsız t-testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. AKW ile puanlar gibi çeşitli parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Demografik özellikler,

başvuru fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve inme skorları değişkenlerinin mortalite üzerine bağımsız etkisini değerlendirmek için tek değişkenli analizde katıldı. Tek değişkenli analizde $p < 0,05$ olan tüm değişkenler ile çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Olasılık oranları (OR) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplandı. Mortaliteyi en iyi özgüllük ve duyarlılıkla öngören AKW değerini hesaplamak için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 95 hastada hastanede yatış sürecinde ve takip eden 3 ay süresinde ölüm gerçekleşti. Gruplar, hastane içi ve 3 ay sonrası eksitus olanlar ve eksitus olmayanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Grup 1; eksitus gelişen 95 hasta (48 erkek, 47 kadın; ortalama yaş $75,5 \pm 11,8$ yıl), grup 2; 257 hasta (158 erkek, 99 kadın, ortalama yaş $65,6 \pm 12,7$ yıl).

Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), hastanede yatış süresi grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1). Başvuru anındaki sistolik-diyastolik kan basıncı, nabız ve solunum sayıları açısından da gruplar arasında fark yoktu (Tablo 1). Hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve koroner arter hastalığı açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 1). Konjestif kalp yetersizliği, keonik renal yetersizlik ve atriyal fibrilasyon varlığı grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak fazla idi (Tablo 1). AKW grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($44,1 \pm 6,9$ vs. $39,7 \pm 7,6$ mm; $p < 0,001$).

Laboratuvar değerleri açısından gruplar kıyaslandığında glukoz, laktat dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz değerleri açısından fark yoktu. Üre, kreatinin ve troponin değerleri grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 2). Beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit oranı grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arası demografik, vital ve laboratuvar bulguları ile aort topuz genişliği değerlerinin kıyaslanması

	Grup 1 (n=95)	Grup 2 (n=257)	p-değeri
Yaş (yıl)	$75,5 \pm 11,8$	$65,6 \pm 12,7$	$< 0,001$
Cinsiyet (K, n)	47	99	0,064
VKİ (kg/m ²)	$25,9 \pm 5,0$	$28,1 \pm 4,9$	$< 0,001$
Yatış süresi (gün)	$11,6 \pm 17,8$	$9,0 \pm 8,9$	0,063
Hipertansiyon (n)	70	181	0,549
Diyabet (n)	34	101	0,548
Koroner arter hastalığı (n)	32	83	0,806
Kronik pulmoner hastalık (n)	10	18	0,279
Kronik böbrek hastalığı (n)	17	14	$< 0,001$
Kalp yetersizliği (n)	29	36	$< 0,001$
Atrial fibrilasyon (n)	31	39	$< 0,001$
Karotis darlığı (n)	30	89	0,592

Tablo 1. Devamı

	Grup 1 (n=95)	Grup 2 (n=257)	p-değeri
Fibrinolitik terapi (n)	4	11	0,977
Thrombektomi (n)	8	18	0,634
Sistolik kan basıncı (mmHg)	150,8±32,2	155,4±29,8	0,238
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80,7±16,7	85,0±18,7	0,308
Kalp hızı (atım/dk)	88,0±20,2	84,1±15,7	0,074
Solunum hızı (sayı/dk)	16,3±3,1	15,7±3,1	0,199
Glukoz (mg/dL)	164,1±84,3	163,0±84,5	0,912
Üre (mg/dL)	64,6±58,4	41,4±16,7	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,32±1,17	1,00±0,65	0,014
AST (U/L)	64,7±139,2	22,7±11,0	0,241
ALT (U/L)	39,6±97,2	19,3±15,9	0,104
LDH (U/L)	377,0±145,1	189,4±65,0	0,054
Troponin I (x10 ³ pg/mL)	7,14±50,2	6,68±2,45	0,005
Beyaz küre (x10 ⁹ /L)	10,30±4,17	9,10±2,72	0,002
Platelet (x10 ⁹ /L)	240,9±103,8	250,3±76,9	0,364
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	1,77±1,17	3,19±1,49	0,133
Monosit (x10 ⁹ /L)	0,77±0,44	0,68±0,34	0,061
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	7,63±3,97	5,93±2,27	<0,001
Nötrofil/lenfosit oranı	7,42±8,6	3,20±2,33	<0,001
AKW (mm)	48,7±6,9	40,6±7,2	<0,001
EF (%)	51,8±9,9	56,4±8,1	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, CRP: C-reaktif protein, AKW: Aort topuz genişliği, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, AST: Aspartat aminotransferaz

Tablo 2. Gruplar arası risk skorlarının kıyaslanması

	Grup 1 (n=95)	Grup 2 (n=257)	p-değeri
NIHSS	9,57±7,71	3,93±3,90	<0,001
THRIVE	3,62±1,82	2,18±1,27	<0,001
Modified SOAR	3,43±2,10	1,72±1,30	<0,001
PREMISE	5,80±2,47	3,70±1,94	<0,001

NIHSS: Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası, THRIVE: Total Health Risks in Vascular Events, PREMISE: Predicting Early Mortality from Ischemic Stroke, modified SOAR: Stroke subtype, Oxford Community Stroke Project classification, age, prestroke modified Rankin

Tüm skora sistemleri grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 2).

AKW değeri skora sistemleri, ile korele edildiğinde anlamlı ancak zayıf bir korelasyon mevcuttu (Tablo 3).

Regresyon analizinde mortaliteyle ilişkili tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri Tablo 4'te gösterilmektedir. Tek değişkenli analizlerde nabız, NIH inme skalası, THRIVE inme skalası, modifiye edilmiş SOAR, Premise, VKİ ve AKW'nun mortalite için öngörücü olduğu bulundu. Tek değişkenli analizlerde mortaliteyle ilişkili değişkenler

kullanılarak mortalitenin bağımsız etkisini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, nabız (OR: 1,048, %95 GA: 1,013-1,084, p=0,007), NIH inme skalası (OR: 1,201, %95 GA: 1,095-1,318, p<0,001), VKİ (OR: 0,811, %95 GA: 0,664-0,991, p=0,041) ve AKW (OR: 1,122, %95 GA: 1,023-1,230, p<0,015) 3 aylık mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak bulundu. ROC analizi ile mortalitenin AKW için eğri altındaki alanın 0,717 (%95 GA: 0,555-0,878, p=0,015) olduğunu göstermiştir (Şekil 1). Mortaliteyi öngören AKW için cut-off değeri %72,7 duyarlılık ve %65,4 özgüllük ile 42,05 mm idi.

Tablo 3. AKW ile çeşitli parametrelerin Pearson korelasyon analizi

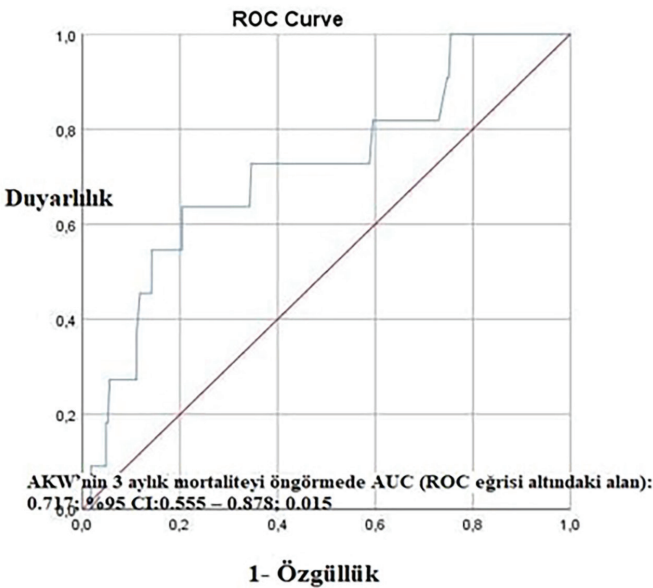
	rho	p-değeri
Yaş	0,24	<0,001
Sistolik kan basıncı	0,045	0,436
NIHSS THRIVE	0,21	<0,001
PREMISE	0,24	<0,001
Modified SOAR	0,30	<0,001
Nötrofil/lenfosit oranı	0,23	<0,001
	0,095	0,078

NIHSS: Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası, THRIVE: Total Health Risks in Vascular Events, PREMISE: Predicting Early Mortality from Ischemic Stroke, Modified SOAR: Stroke subtype, Oxford Community Stroke Project classification, age, prestroke modified Rankin

Tablo 4. Mortalite ile ilişkili parametrelerin tek ve çok değişkenli regresyon analizini gösteren tablo

	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR	95% GA	p-değeri	OR	%95 GA	p-değeri
Nabız	1,037	1,001-1,064	0,004	1,048	1,013-1,084	0,007
NIHSS inme ölçeği	1,179	1,099-1,265	<0,001	1,201	1,095-1,318	<0,001
THRIVE inme ölçeği	1,690	1,226-2,332	0,001			
Modified SOAR	1,830	1,303-2,569	<0,001			
Premise	1,409	1,102-1,800	0,006			
VKİ	0,846	0,725-0,987	0,034	0,811	0,664-0,991	0,041
AKW	1,092	1,023-1,166	0,008	1,122	1,023-1,230	0,015

NIHSS: Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası, THRIVE: Total Health Risks in Vascular Events, PREMISE: Predicting Early Mortality from Ischemic Stroke, Modified SOAR: Stroke subtype, Oxford Community Stroke Project classification, age, prestroke modified Rankin, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKW: Aort topuz genişliği, GA: Güven aralığı



Şekil 1. AKW'nun mortaliteyi öngördüğü ROC analizi
AKW: Aort topuzu genişliği, ROC: Alıcı işletim karakteristiği

TARTIŞMA

Çalışmamızın temel sonucu inme hastalarında akciğer grafisinde kolayca elde edilebilen AKW hastaların 3 aylık mortalitesi ile yakın ilişkili olup daha önce prognozu üzerinde etkinliği kanıtlanmış skorlama sistemleri ile de ilişkili olabileceğidir.

İnme, anormal kan akışı nedeniyle beynin kendi işlevini kaybettiği bir durumdur (13). İnmeye eşlik eden arterin tipi ve yapısı, eşlik eden diğer damar tutulumları ve kollaterallerin durumu gibi faktörlerin yanı sıra önceden var olan kardiyomiyopati ve düşük KB gibi sistemik hemodinamik bozulma da prognozla yakından ilişkilidir (14). İnmenin prognozunda yaş, inmenin şiddeti ve lokalizasyonu gibi faktörlerin önemli olduğu bilinmesine rağmen, inme patofizyolojisindeki karmaşık mekanizmalar nedeniyle prognozu tahmin etmede halen zorluklar bulunmaktadır (15).

İnme tanısı, tedavi ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür. BT veya MRG gibi nörogörüntüleme teknikleri yanı sıra ekokardiyografi de inme yönetimi ve tedaviye yön vermede erken dönemde en önemli kılavuzlardır (16). Aortik

knob genişliği akciğer grafisinde görüntülenmekte ve inen torasik aortadan oluşmaktadır. Aort topuzunun genişlemesi ve kalsifikasyonu temelde aterosklerotik değişiklikler olarak kabul edilmektedir. AKW üzerinde geçmişte yapılan çalışmalarda aort topuzunun genişliği ile hipertansiyon aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, aortik elastikiyetini gösteren parametrelerle yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (6,17). Ayrıca hedef organ hasarını gösteren çeşitli parametreleriyle de AKW arasında ilişkili olabileceği gösterilmiştir (18). Aortik arkustaki kalsifikasyonun yüksek kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları sıklığını öngörebileceğini bildiren raporlarda mevcuttur (19). Diğer taraftan Kianoush ve ark. (20) yaptıkları değişik etnik gruplar üzerinde yaptıkları çalışmada ise ekstra koroner kalsifikasyonların iskemik inme, total inme ve geçici iskemik ataklar ile ilişkili olduklarını gösterdiler. Çalışmamızda AKW inme hastalarında 1 yıllık mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ayrıca AKW stroklu hastalarda prognoz ile ilişkili skorlama sistemleri ile de anlamlı olarak korelasyon göstermekteydi.

Çalışmalar göstermiştir ki inme sonrası ilk 3 ay içerisinde motor fonksiyon, duyu, konuşma ve çiğneme kabiliyeti gibi fiziksel özelliklerin %91'i kadarında düzelme gözlenmektedir (21,22). Bu fiziksel fonksiyonlar sıklıkla bağımsızdır, inme sonrası düzelmede değerlendirilmektedir ve inme sonrası disabilite ve fonksiyonel düzelmeyi tek bir ölçüt tam olarak tanımlayamamaktadır (22). Örneğin NIHSS sistem, inme sonrası bilinç durumunu, görme alanlarını, koordinasyonu, konuşmayı, duysal durumu ve ilgiyi değerlendirmede kullanılmaktadır (23). Çalışmamızda AKW değerleri ile skorlama sistemleri ile anlamlı korelasyon mevcuttu. Bu anlamlı korelasyon subklinik ateroskleroza götüren AKW'nun da skorlama sistemleri gibi prognoz tahmininde katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Wang ve ark. (24) ise hematolojik parametrelerin prognoz üzerindeki etkilerini inceledikleri bir çalışmada kırmızı hücre dağılım aralığının 3 aylık fonksiyonel sonlanmanın bağımsız bir ön gördürücüsü olduğunu ve 3 aylık ölümle ilişkili olduğunu gösterdiler. Benzer bir çalışmada ise tam kan sayımından elde edilen nötrofil/lenfosit oranının ortalama yaşı 50'nin üzerinde olan iskemik ve hemorajik inme hastalarında kısa dönem sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Chen ve ark. (25) sadece nötrofil lenfosit oranının değil aynı zamanda platelet lenfosit oranının da akut iskemik inmede 3 aylık fonksiyonel sonlanım ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Her iki parametrenin birlikte kullanımının yüksek riskli hastaları daha kuvvetle belirleyebileceğini gösterdiler (25). Çalışmamızda nötrofil lenfosit oranı mortalite gerçekleşen hasta grubunda belirgin olarak yüksekti. Ancak AKW değerleri ile korelasyon bulamadık. Yine AKW değerleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulduk.

Bunun yanı sıra AKW değerleri ile risk skorlama sistemleri arasında da zayıf ama anlamlı korelasyon mevcuttu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Her ne kadar elde edilen verilerin güvenilir olmayanları çalışma dışı bırakılmış olsa da, bazı durumlarda veriler grafik incelemesiyle toplandı, bu da bazı eksik verilere yol açacaktır. İkincisi, hastaların %20'sinin spesifik ölüm nedeni bilinmiyor, bu nedenle inme nedeniyle bazı ölümler teşhis edilmemiş olabilir. Çalışmanın dahil edildiği dönem içerisinde hastanede bazı süreler içerisinde trombektomi yapılamamış olan aralıklar mevcuttur. Bu aralıklarda trombektomi işlemi yapılamamış olmasının mortaliteye etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve takip süresinin 3 ay gibi kısa bir süre olması da diğer bir kısıtlılığdır.

SONUÇLAR

Akciğer grafisinden kolayca elde edilebilecek AKW değeri inme hastalarında mortalite ve prognoz ile ilişkili olabilir. 42,05 mm üzerindeki AKW saptanan hastalar daha kötü sonlanım ile ilişkili olabilir. AKW değeri, diğer klinik laboratuvar bulgular ile skorlama sistemlerine ilave olarak hastaların kalsifikasyonunda önem arz edebilir.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 45, tarih: 12.02.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.V., Y.J.B., C.E., Konsept: A.V., Y.J.B., T.K., Dizayn: A.V., Y.J.B., T.K., Veri Toplama veya İşleme: A.V., Y.J.B., M.S.Ç., C.E., Analiz veya Yorumlama: A.V., T.K., Literatür Arama: A.V., Y.J.B., T.K., Yazan: A.V., T.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-123.
- Liaw N, Liebeskind D. Emerging therapies in acute ischemic stroke. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-546.

3. Wan J, Wang X, Zhen Y, Chen X, Yao P, Liu W, et al. The predictive role of the neutrophil-lymphocyte ratio in the prognosis of adult patients with stroke. *Chin Neurosurg J.* 2020;6:22.
4. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging.* 2013;8:201-211.
5. Lee EJ, Han JH, Kwon KY, Kim JH, Han KH, Sung SY, et al. The Relationship between Aortic Knob Width and Metabolic Syndrome. *Korean J Fam Med.* 2018;39(4):253-259.
6. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Park EM, Kim YK, Rhee SJ, et al. Clinical significance of aortic knob width and calcification in unstable angina. *Circ J.* 2006;70(10):1280-1283.
7. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG, et al. Relation between aortic knob calcium observed by simple chest x-ray or fluoroscopy and plaque components in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;106(1):38-43.
8. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: the totaled health risks in vascular events score. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(7):1192-116.
9. Abdul-Rahim AH, Quinn TJ, Alder S, Clark AB, Musgrave SD, Langhorne P, et al. Derivation and Validation of a Novel Prognostic Scale (Modified-Stroke Subtype, Oxfordshire Community Stroke Project Classification, Age, and Prestroke Modified Rankin) to Predict Early Mortality in Acute Stroke. *Stroke.* 2016;47(1):74-79.
10. Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(2):349-356.
11. Kelly PJ, Crispino G, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, et al. Incidence, event rates, and early outcome of stroke in Dublin, Ireland: the North Dublin population stroke study. *Stroke.* 2012;43(8):2042-2047.
12. Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, Haley EC Jr. Predicting outcome in ischemic stroke: external validation of predictive risk models. *Stroke.* 2003;34(1):200-202.
13. Zuhaid M, Salman, Chawla JA, Farooq U, Ahmad A, Khan S, Asfandiyar M. Frequency of modifiable risk factors in stroke patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014;26(2):235-238.
14. Mayer L, Grams A, Freyschlag CF, Gummerer M, Knoflach M. Management and prognosis of acute extracranial internal carotid artery occlusion. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1268.
15. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC; German Stroke Study Collaboration. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke.* 2004;35(1):158-162.
16. Chen Q, Xia T, Zhang M, Xia N, Liu J, Yang Y. Radiomics in Stroke Neuroimaging: Techniques, Applications, and Challenges. *Aging Dis.* 2021;12(1):143-154.
17. Erkan H, Korkmaz L, Agac MT, Acar Z, Kiris A, Erkan M, et al. Relation between carotid intima-media thickness and aortic knob width in patients with essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2011;16(6):282-284.
18. Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The chest radiograph. A useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2004;17(6):507-510.
19. Tanne D, Tenenbaum A, Shemesh J, Schwammenthal Y, Fisman EZ, Schwammenthal E, et al. Calcification of the thoracic aorta by spiral computed tomography among hypertensive patients: associations and risk of ischemic cerebrovascular events. *Int J Cardiol.* 2007;120(1):32-37.
20. Kianoush S, Al Rifai M, Cainzos-Achirica M, Al-Mallah MH, Tison GH, Yeboah J, et al. Thoracic extra-coronary calcification for the prediction of stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;267:61-67.
21. Lee KB, Lim SH, Kim KH, Kim KJ, Kim YR, Chang WN, et al. Six-month functional recovery of stroke patients: a multi-time-point study. *Int J Rehabil Res.* 2015;38(2):173-180.
22. Lai YJ, Hanneman SK, Casarez RL, Wang J, McCullough LD. Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review. *Am J Transl Res.* 2019;11(8):4603-4613.
23. De Marchis GM, Katan M, Weck A, Fluri F, Foerch C, Findling O, et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology.* 2013;80(14):1278-1286.
24. Wang L, Wang C, Wu S, Li Y, Guo W, Liu M. Red blood cell distribution width is associated with mortality after acute ischemic stroke: a cohort study and systematic review. *Ann Transl Med.* 2020;8(4):81.
25. Chen C, Gu L, Chen L, Hu W, Feng X, Qiu F, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2021;11:525621.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2024.35220

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2024;2(2):37-42

Hipertansif Hastalarda Non-dipper Hipertansiyon ile Aort Sklerozunun İlişkisi

Relationship Between Non-dipper Hypertension and Aortic Sclerosis in Hypertensive Patients

İD Savaş Özer¹, İD İsmail Barkın Işık², İD Fatih Kartaler³, İD Mustafa Kınık⁴, İD Ali Gökhan Özyıldız⁵, İD Mürsel Şahin⁶, İD Oğuzhan Ekrem Turan⁷

¹Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

²Rize Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Rize, Türkiye

³Manisa Soma Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

⁴İnegöl Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

⁵Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

⁶Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Non-dipper kan basıncı (NDKB), hipertansiyona (HT) bağlı gelişen son organ hasarı ve kardiyovasküler (KV) mortalite ile ilişkilidir. NDKB öngörmek ve yönetmek KV olumsuz olayları engelleyebilir. Aort kapak sklerozu (AKS) NDKB ile ilişkili olabilir. Bu çalışmanın amacı HT tanılı hastalara yapılan rutin ekokardiyografi (EKO) sırasında izlenen AKS ile NDKB paterni arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya en az bir antihipertansif ilaç kullanan toplam 222 hasta dahil edildi. Hastalar ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonuna (AKBM) göre dipper ve NDKB paterni olmak üzere iki gruba ayrıldı. NDKB, gece sistolik KB'nin gündüz sistolik KB'ye göre <%10'dan daha düşük oranda azalması olarak tanımlandı. Bu tanımın dışında kalan hastalar dipper KB olarak tanımlandı. AKS, transtorasik EKO'da stenoz olmaksızın, semilunar küspislerde kalınlaşma veya kalsifikasyon gelişimi olarak tanımlandı.

Bulgular: NDKB paterni olan hastaların yaş ortalaması 68,21±6,22 iken, dipper KB paterni olan hastaların yaş ortalaması 66,80±5,38 idi ($p=0,075$). AKBM sonucunda hastaların yüzünde dipper KB (%45), 122'si NDKB (%55) paterni saptandı. Gruplar arasında cinsiyet, diyabet mellitus ve hiperlipidemi bulunuş oranları benzerdi. Gruplar arasında ortalama kullanılan antihipertansif ilaç sayısı benzerdi (sırasıyla 2,3±1,1 vs. 2,1±1,1, $p=0,073$). Hastaların 39'unda (%17,6) AKS saptandı. AKS bulunuşu dipper HT göre NDKB daha fazlaydı (%3,6 ile 14, $p<0,001$). Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda NDKB paterninin (odds oranı =3,078, 95% güven aralığı 1.280-7.403, $p=0,012$) tek bağımsız prediktörü AKS idi.

Sonuç: HT olan hastalarda EKO'da saptanan AKS varlığı NDKB ile ilişkilidir. KV majör olaylarla yakından ilişkili olan NDBP paterninin tespiti için AKS önemli bir uyarıcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Non-dipper kan basıncı, aort kapak sklerozu, ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

Abstract

Objective: Non-dipper blood pressure (NDBP) pattern is associated with end-organ damage and cardiovascular mortality. Predicting and managing the NDBP pattern can prevent cardiovascular adverse events. The study aims to investigate the relationship between NDBP pattern and aortic valve sclerosis (AVS) detected during routine echocardiography in hypertensive patients.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Savaş Özer, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

Tel/Phone: +90 537 488 04 80 **E-Posta/E-mail:** savasozer87@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7073-4021

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.07.2024



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.

Material and Methods: A total of 222 patients using at least one antihypertensive drug were included in the study. The patients were divided into two groups as dipper and NDBP pattern according to ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). NDBP pattern was defined as reducing night systolic BP by <10% compared to daytime systolic BP. Patients outside this definition were defined as dipper hypertensives. AVS was defined as the thickening or calcification in the semilunar cusps, without stenosis in transthoracic echocardiography.

Results: The average age of patients with the NDBP pattern was 68.21 ± 6.22 , while it was 66.80 ± 5.38 for patients with dipper BP pattern ($p=0.075$). As a result of ABPM, dipper BP (45%) was detected in 100 patients, and NDBP (55%) was detected in 122 patients. AVS was detected in 39 patients (17.6%), and the majority of them were in the NDBP group (3.6% vs. 14%, $p<0.001$). As a result of multivariate regression analysis, the only independent predictor of the NDBP pattern was AVS (odds ratio =3,078, 95% confidence interval 1,280-7,403, $p=0.012$)

Conclusion: In hypertensive patients, AVS detected by transthoracic echocardiography is associated with NDBP. The presence of AVS may be an essential factor in the detection of the NDBP pattern, that is closely related to major cardiovascular events.

Keywords: Non-dipper blood pressure, aortic valve sclerosis, ambulatory blood pressure monitoring,

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) en sık görülen kardiyovasküler (KV) hastalıktır. Kan basıncı (KB), gündüz KB ile karşılaştırıldığında gece KB'ında %10 veya daha fazla düşüş gösteren sirkadiyen bir patern gösterir. Non-dipper KB (NDKB), gece KB'sinde %10 veya üzerinde düşüş olmaması olarak tanımlanır (1). NDKB, miyokard enfarktüsü, kronik böbrek hastalığı, inme ve karotis arter hastalığı gibi end-organ hasarı açısından daha yüksek risk taşımaktadır (2-4). NDKB'nin aortik ark kalsifikasyonu olan hastalarda daha yüksek oranda izlendiği bildirilmiştir (5).

Aort kapak sklerozu (AKS), eşlik eden stenoz olmaksızın, semilunar küspislerde kalınlaşma veya kalsifikasyon gelişmesi olarak tanımlanır (6). AKS HT varlığı ile yakından ilişkilidir (6-8). HT'nin kapak hastalıklarının gelişiminde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (9). HT erken evre aort kapak hastalıklarının ilerlemesine neden olabilmektedir (10). HT olan AKS'li hastalarda optimal KB yönetimi ile kapak hastalıklarının ilerlemesinin yavaşatabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan aortik skleroz aortik distensibilite ve komplansta azalma yaratarak arteriyel stiffness gelişimine ve KB'nin sirkadiyen paterninde bozulmaya sebep olabilir (11). Bu çalışmada HT hastalarında yapılan ekokardiyografi (EKO) ile saptanan aortik sklerozun, KV olumsuz olaylar ve end-organ hasarı ile ilişkili olan NDKB paterni ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Popülasyonu

Araştırmamız retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Araştırmamıza Temmuz 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Rize Devlet Hastanesi ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Klinik'lerine en az bir antihipertansif ilaç kullanan ve KB regülasyon problemi ön tanısı ile ambulatuvar KB monitorizasyonu (AKBM) yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hamileler, malignite varlığı, orta ve üzeri kalp kapak bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)

ve AKBM testi sırasında geçerli ölçüm oranı <%85 olanlar çalışma dışı bırakıldı ($n=117$). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik, fizik muayene, laboratuvar, transtorasik EKO ve AKBM verileri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Çalışmamız Helsinki Bildirgesinde belirtilen esaslara uygun olarak yapıldı ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylandı (karar no: 2020/230, tarih: 03.12.2020).

Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi

Ambulatuvar KB monitorizasyonu Mobil-O-Graph (MoG; IEM, Almanya) cihazı kullanılarak yapıldı. KB ölçümleri 30 dakikalık aralıklarla otomatik olarak elde edildi. AKBM ölçümlerinin ilk saat verileri analizden çıkarıldı. Gündüz, gece ve 24 saatlik KB verileri kayıt altına alındı. Gündüz (07.00-23.00) ve gece (23.00-07.00) saatleri arası olarak tanımlandı. Ayrıca gece ve gündüz saatleri olarak tanımlanan saat aralıkları hastanın geri bildirimlerine göre uygun şekilde değiştirildi. NDKB, gece sistolik KB'nin gündüz sistolik KB'ye göre <%10'dan daha düşük oranda azalması olarak tanımlandı. Hastalar AKBM sonucuna göre; dipper KB ve NDKB olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Elde Edilmesi

Diabetes mellitus, antidiyabetik ilaç kullanımı varlığı ya da herhangi bir ölçümde açlık plazma glikoz seviyesinin 126 mg/dL 'nin üzerinde olması veya kan glikoz düzeyinin 200 mg/dL 'nin üzerinde olması olarak tanımlandı. Aktif tütün ürünlerini kullanmaya devam edenler ve sigarayı bırakma süresi bir yılın altında olanlar sigara içenler olarak kabul edildi. Geçirilmiş koroner arter by-pass greftleme ya da perkütan koroner stent implantasyonu varlığı koroner arter hastalığı (KAH) olarak kabul edildi. Geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü varlığı serebrovasküler hastalık olarak kabul edildi. Açlık kan şekeri, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, trigliserit ve kreatinin standart laboratuvar yöntemleri ile ölçüldü.

Ekokardiyografi

Tüm hastalara transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi yapıldı. Standart parasternal ve apical görüntüler VIVID S5 (GE-Vingmed Ultrason AS, Horten, Norway) (9) kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonunda elde edildi. Görüntüler, okuyucular arası değişkenliği önlemek için hastaların bilgisine kör olan tek bir kardiyolog tarafından dijital olarak saklandı ve incelendi. Standart B-modu ve M-modu parametreleri Amerikan EKO Derneği kılavuzlarına göre ölçüldü. Aort kapağının morfolojisi ve fonksiyonu da değerlendirildi. AKS, romatizmal kapak hastalığı olmaksızın, transvalvüler gradyanın ≤ 2 m/s olup, aort kapak broşürlerinde kalınlaşması veya kalsifikasyon varlığı olarak tanımlandı (12).

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma; kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlandı. Veriler histogramlar, Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım açısından test edildi. Normal dağılan sürekli değişkenlerin tek değişkenli analizi için Student's t-testi, normal dağılmamış sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak tanımlandı. NDKB prediktörlerinin tanımlanması için multivariate logistik regresyon testi kullanıldı. Goodness of fit, Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar için Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (pencereler 15; SPSS Inc, Chicago, Illinois) kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmamıza HT tanısı olup en az bir antihipertansif ilaç kullanan ve AKBM testi yapılan 222 hasta (94 erkek, 128 kadın) dahil edildi. AKBM sonucunda hastaların 100'ünde dipper KB (%45), 122'sinde NDKB (%55) paterni saptandı. NDKB pateni olan hastaların yaş ortalaması $68,21 \pm 6,22$ iken, dipper KB paterni olan hastaların yaş ortalaması $66,80 \pm 5,38$ idi ($p=0,075$). NDKB ve dipper KB grupları arasında cinsiyetler arasında istatistiki farklılık izlenmedi ($p=0,145$). Gruplar arasında ortalama kullanılan antihipertansif ilaç sayısı benzerdi (sırasıyla $2,3 \pm 1,1$ vs. $2,1 \pm 1,1$, $p=0,073$). NDKB hasta grubunda ACE inhibitörü kullanan hasta sayısı 58 (%47,5) iken, dipper hasta grubunda 44 (%44) idi ($p=0,598$). NDKB hasta grubunda ARB kullanan hasta sayısı 27 (%22,1) iken, dipper hasta grubunda 33 (%33) idi ($p=0,070$). NDKB hasta grubunda KKB kullanan hasta sayısı 47 (%38,5) iken, dipper hasta grubunda 41 (%41) idi ($p=0,708$). Hastaların 39'unda (%17,6) aortik skleroz saptandı. Otuz dokuz aortik skleroz hastasının, 31'i (%14) NDKB grubunda, 8'i (%3,6) dipper KB grubunda olduğu izlendi ve aortik sklerozun NDKB grubunda istatistiki olarak daha yüksek oranda olduğu bulundu ($p < 0,001$). KAH varlığı NDKB hasta grubunda istatistiki olarak daha yüksek olarak izlendi ($p=0,029$) (Tablo 1).

Dipper KB ve NDKB grupları arasında 24 saatlik sistolik KB ($p=0,948$) ve 24 saatlik diyastolik KB ($p=0,642$) arasında istatistiki anlamda fark yoktu. Gündüz sistolik KB ($p=0,042$) ve gündüz diyastolik KB ($p=0,003$) dipper KB grubunda daha yüksek olarak izlendi. Gece sistolik KB ($p < 0,001$) ve gece diyastolik KB ($p < 0,001$) NDKB grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak izlendi (Tablo 2). Çok değişkenli regresyon analizinde AKS'nin NDKB için tek bağımsız prediktör olduğu tespit edildi (odds oranı=3.078, 95% güven aralığı 1.280-7.403, $p=0,012$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

KB'nin regüle olup olmadığı genellikle gündüz ofis KB ölçümlerine dayanmaktadır. Gece KB ve NDKB paterni ölçüm zorluğu olması nedeniyle genellikle klinik uygulamada göz ardı edilir. NDKB paternli HT hastalar end-organ hasarı açısından dipper HT hastalarına göre daha yüksek risk altındadır (2-4). Ayrıca NDKB paternine sahip hipertansif hastalarda miyokard enfarktüsü, kronik böbrek hastalığı, inme ve karotis arter hastalığı insidansı daha fazladır (8-10). Sonuçta gece KB'deki değişiklikler KV mortalite ile yakından ilişkilidir. KB'nin sirkadiyen döngüsünde, gece sistolik KB değerlerinin gündüz sistolik KB değerlerine göre %10 veya üzerinde düşüş olması beklenir. Gece KB değerlerindeki düşüşten her %5'lik azalma, KV mortalite riskindeki yaklaşık %20 artışa neden olmaktadır (13). KV mortalitenin daha iyi bir gece KB kontrolü sağlanması ile azaltılabileceği raporlanmıştır (13). Bu sebeple HT tedavisinde, gece KB kontrolünün önemi daha da artmaktadır. Günümüzde AKBM, gece KB paternlerinin tanısı için kullanılabilen tek yöntemdir.

AKS, romatizmal kapak hastalığı olmaksızın, transvalvüler gradyanın ≤ 2 m/s olup, aort kapak broşürlerinde kalınlaşması veya kalsifikasyon varlığı olarak tanımlanır (12). AKS, aort kapak interstisyel hücrelerinin normal hücresel süreçleri bozulduğunda genellikle kronik enflamasyon, fibrosis ve kalsifikasyon olarak ortaya çıkar (14,15). AKS'nin histopatolojik düzensizlikleri arasında ilerleyici, makroskopik kapak kalınlaşması ile sonuçlanan lipoprotein birikimi, hücresel infiltrasyon ve hücre dışı matris oluşumu bulunur. Artan kalsifikasyon, kapakçık hareketsizliğine ve sonuç olarak çıkış yolu tıkanıklığına, son aşamada aort darlığına yol açar (16-18). Ayrıca AKS varlığının artmış end-organ hasarı ve KV mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (19). AKS varlığının tanımlanmasının, EKO ile KAH tanısı koymanın duyarlılık ve özgüllüğünü artırabileceği, bunun yanında KV önleme stratejilerinin yönetilmesinde yardımcı olabileceği belirtilmektedir (20,21). HT oluşumunda ve medikal tedaviye dirençli HT gelişiminde böbrek yetmezliğinin etkisi gösterilmiştir (22). Böbrek yetmezliğinin HT ile ilişkisinin yanında aortik kapak sklerozu ile ilişkili olduğu da çalışmalar ile gösterilmiştir (22). Bu nedenlerden dolayı çalışmamıza kronik

Tablo 1. Çalışma gruplarının temel özellikleri

Değişkenler	Dipper (n=100)	Non-dipper (n=122)	p-değeri
Yaş (yıl)	66,80±5,38	68,21±6,22	0,075
Aortik skleroz, n (%)	8 (8)	31 (%25,4)	0,001
KAH (n, %)	60 (60)	90 (%73,8)	0,029
Cinsiyet (erkek) (n, %)	37 (37)	57 (%46,7)	0,145
DM (n, %)	14 (%14)	25 (%20,5)	0,206
KY (n, %)	8 (%8)	7 (%5,7)	0,504
HPL (n, %)	35 (%35)	53 (%43,4)	0,201
Sigara (n, %)	16 (%16)	28 (%23)	0,196
GFR (mL/min/1,73 m ²)	82,54±19,03	80,15±18,93	0,369
Kreatinin (mg/dL)	0,86±0,32	0,88±0,30	0,601
Glukoz (mg/dL)	107,64±33,24	105,39±28,80	0,592
BUN (mg/dL)	27,26±15,56	25,72±13,85	0,437
Ürik asit (mg/dL)	5,54±1,58	5,72±1,71	0,494
Total kolesterol (mg/dL)	210,60±48,67	200,32±55,43	0,165
Trigliserit (mg/dL)	139,35±71,83	145,07±67,75	0,559
LDL-K (mg/dL)	131,84±42,04	123,18±47,83	0,176
HDL-K (mg/dL)	52,05±12,70	49,10±12,14	0,092
CRP (mg/dL)	5,30±14,94	3,92±4,52	0,386
WBC (mg/dL)	7,32±2,16	7,42±1,88	0,715
Hb (mg/dL)	13,65±1,51	13,51±1,36	0,475
SA çap (mm)	37,78±3,94	38,11±4,14	0,575
SV diyastolik çap (mm)	52,25±5,38	45,07±5,95	0,168
SV sistolik çap (mm)	29,39±4,81	29,61±5,74	0,769
EF	60,67±5,80	60,28±6,12	0,645
IVS (mm)	12,01±1,65	12,32±1,80	0,215
PW (mm)	10,98±1,45	11,11±1,25	0,492
ACE (n, %)	44 (%44)	58 (%47,5)	0,598
ARB (n, %)	33 (%33)	27 (%22,1)	0,070
Nitrat (n, %)	11 (%11)	16 (%13,1)	0,631
Diüretik (n, %)	64 (%64)	49 (%40,2)	<0,001
Statin (n, %)	46 (%46)	68 (%55,7)	0,149
B bloker (n, %)	54 (%54)	73 (%59,8)	0,382
KKB (n, %)	41 (%41)	47 (%38,5)	0,708
Total antihipertansif ilaç sayısı	2,3±1,1	2,1±1,1	0,073

KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, KY: Kalp yetmezliği, HPL: Hiperlipidemi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücre sayımı, Hb: Hemoglobin, SA: Sol atriyum, SV: Sol ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnter ventriküler septum, PW: Posterior duvar, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör bloker, KKB: Kalsiyum kanal bloker

böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) hastaları dahil edilmemiştir.

Aortik sklerozunun HT ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8). Arteriyel KB ve AKS arasındaki ilişki çift yönlüdür. Arteriyel KB yüksekliği aort kapak kalsifikasyonunu kolaylaştırabilir veya bunun tersi de geçekleşebilir. NDKB paternli HT hastalarının, aort

kalsifikasyonu ve sertliğini hızlandırabilen anormal bir noktürnal KB yüküne maruz kaldığı bildirilmiştir (5). Bu sonuç AKS'nin NDKB paterni ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak dipper KB ya da NDKB paternlerinden herhangi birinde daha fazla görülüp görülmediğine dair yeterli veri yoktur. AKS ve NDKB paternlerinin birbirlerinden bağımsız olarak end-organ hasarı ve

Tablo 2. Çalışma gruplarının ambulatuvar kan basıncı değişkenleri

Değişkenler	Dipper (n=100)	Non-dipper (n=122)	p-değeri
TA Holter ortalama sistolik (mmHg)	128,75±17,73	128,89±14,76	0,948
TA Holter ortalama diyastolik (mmHg)	77,88±11,18	77,22±9,86	0,642
TA Holter gündüz ortalama sistolik (mmHg)	133,54±18,33	128,94±15,18	0,042
TA Holter gündüz ortalama diyastolik (mmHg)	82,11±11,37	77,78±10,06	0,003
TA Holter gece ortalama sistolik (mmHg)	118,47±18,55	128,71±15,11	<0,001
TA Holter gece ortalama diyastolik (mmHg)	69,53±11,59	75,73±10,26	<0,001
% Sistol (mmHg)	12,60±5,55	-0,58±6,32	<0,001
% Diyastol (mmHg)	16,25±5,01	1,61±7,13	<0,001

TA: Tansiyon

Tablo 3. Non-dipper kan basıncı paterninin multivariate analizi

Değişkenler	Odds oranı, %95 GA	p-değeri
Aortik skleroz	3,078 (1,280-7,403)	0,012
KAH	1,439 (0,710-2,915)	0,313
Diüretik	0,572 (0,222-1,476)	0,248
ARB	0,822 (0,390-1,733)	0,606
Total ilaç sayısı	0,962 (0,658-1,405)	0,840
Yaş	1,042 (0,986-1,100)	0,143

KAH: Koroner arter hastalığı, ARB: Anjiyotensin reseptör bloker, GA: Güven aralığı

KV mortalite riskinde artış ile ilişkisi bilinmektedir. Araştırmamız sonucunda AKS'li olan HT hastalarının yüksek oranda NDKB paternli hastalar olduğunu gözlemledik. Spekülasyon yapacak olursak, bu sonucun birbirlerinden bağımsız KV mortalite artışı ile ilişkili olan AKS ve NDKB parametrenin, birlikte bulunmaları durumunda end-organ hasarı ve KV mortalite riskinde ek artışa neden olması riski düşündürücüdür. Bu düşünce, bu hasta grubunun tespitinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu noktada HT olan hastalara yapılan rutin EKO sırasında AKS tespit edilen hastalarda NDKB bulunması ihtimalinin daha yüksek olabileceği düşünülmeli ve bu hastalarda AKBM testinin NDKB tanısının konulması için faydalı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

NDKB paterni tanımımız gece ve gündüz sistolik KB değişimlerine dayandırılarak yapılmıştır. Bu tanım, NDKB paternini tanımlamak için en sık kullanılan tanımlama olmasına rağmen, gece ve gündüz diyastolik KB değerlerindeki değişimler de NDKB'yi tanımlama için kullanılabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların antihipertansif ilaçlarını kullanım saatleri hakkında verilerimizin olmaması, ilaç alım saatlerine bağlı olarak dipper ve non-dipper hasta grup dağılımı üzerine etki edip etmediğinin bilinmemesi önemli kısıtlılıklarımız arasındadır.

SONUÇLAR

HT olan hastalara yapılan rutin EKO sırasında saptanan AKS varlığı NDKB paterninin varlığı ile bağımsız bir şekilde ilişkilidir. Klinik uygulamada AKS saptanması, gece KB saptanması ve kontrolünde ek yararlar sağlayabilir. NDKB paternine bağlı gelişebilecek risklere karşı erken tanı ve tedavi imkanı sağlayabilir.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2020/230, tarih: 03.12.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ö., İ.B.I., F.K., M.K., A.G.Ö., Konsept: S.Ö., İ.B.I., F.K., M.K., A.G.Ö., M.Ş., O.E.T., Dizayn: S.Ö., İ.B.I., F.K., M.K., A.G.Ö., M.Ş., O.E.T., Veri Toplama veya İşleme: S.Ö., İ.B.I., F.K., M.K., Analiz veya Yorumlama: S.Ö., M.Ş., O.E.T., Literatür Arama: S.Ö., M.Ş., O.E.T., Yazan: S.Ö., M.Ş., O.E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

- Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(2):528-536.
- Ozdemir E, Yildirimturk O, Cengiz B, Yurdakul S, Aytekin S. Evaluation of carotid intima-media thickness and aortic elasticity in patients with nondipper hypertension. *Echocardiography*. 2014;31(5):663-668.
- Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Capanna M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens*. 1991;4(1 Pt 1):20-26.

4. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, González-Elena LJ, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit.* 2009;14(4):145-151.
5. Adar A, Onalan O, Cakan F, Akbay E, Karakaya E. Aortic Arch Calcification on Routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):109-117.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-634.
7. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Predictors of left ventricular mass in old age: an echocardiographic, clinical and biochemical investigation of a random population sample. *Eur Heart J.* 1994;15(6):769-780.
8. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart.* 1997;78(5):472-474.
9. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Gerds E, Palmieri V, Nieminen MS, et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol.* 2005;95(1):132-136.
10. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension.* 2003;41(6):1268-1272.
11. Erdoğan T, Cetin M, Kocaman SA, Durakoğlugil ME, Ergül E, Canga A. Aortic valve sclerosis is a high predictive marker of systemic endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Herz.* 2013;38(8):915-921.
12. Antonini-Canterin F, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Bellieni G, Benedetto F, et al. Relation of carotid intima-media thickness and aortic valve sclerosis (from the ISMIR study ["Ispessimento Medio Intimale e Rischio Cardiovascolare"] of the Italian Society of Cardiovascular Echography). *Am J Cardiol.* 2009;103(11):1556-1561.
13. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:125-133.
14. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1721-1728.
15. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90(2):844-853.
16. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2141-2151.
17. Sverdlov AL, Ngo DT, Chapman MJ, Ali OA, Chirkov YY, Horowitz JD. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(2):185-199.
18. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005;111(24):3316-3326.
19. Di Minno MND, Di Minno A, Ambrosino P, Songia P, Pepi M, Tremoli E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;260:138-144.
20. Schönenberger A, Winkelspecht B, Köhler H, Girndt M. High prevalence of aortic valve alterations in haemodialysis patients is associated with signs of chronic inflammation. *Nephron Clin Pract.* 2004;96(2):c48-c55.
21. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart.* 2005;91(11):1389-1393.
22. Yurdam FS, Kış M. The Predictive Role of Systemic Immune Inflammation Index to the Aortic Valve Calcification in the Elderly Population with Chronic Renal Failure. *EJ Cardiovasc Med.* 2023;11(1):11-16.



Migren Hastalarında Kardiyak Elektrofizyolojinin Değişimi ve Aritmiye Yatkınlık

Changes in Cardiac Electrophysiology and Predisposition to Arrhythmia in Migraine Patients

✉ Akın Torun¹, ✉ Yiğit Can Güldiken², ✉ Şahhan Kılıç¹, ✉ Erhan Faik Budak³, ✉ Hamit Macit Selekler³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medical Park Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Öz

Amaç: Migren, serebrovasküler ve kardiyovasküler bozukluklarla karmaşık bir ilişkisi olan yaygın bir nörovasküler hastalıktır. Migrenin klinik belirtileri genellikle otonom sinir sisteminin etkilenmesine, özellikle de dolaşım sisteminin kontrolü ve otonomik dengedeki bozulmaya atfedilir. Nörolojik ve vasküler bileşenleriyle kalbin otonom sinir sistemini etkileyerek kardiyak aritmiye neden olabilir. Bu nedenle çalışmamızda kardiyak aritmi öngördürücü parametreler ile migren arasındaki ilişkiyi inceledik.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya en az üç yıldır migren tanısıyla takip edilen hastalar dahil edildi. Kardiyak aritmi öyküsü olan veya herhangi bir antiaritmik kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların sinus ritminde olduğu ve elektrokardiyogram kayıtları incelenerek PWST, Tp-e, Tp-e/QTc ve elektrofizyolojik denge indeksi-c (ICEB-c) kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Kardiyak aritmiyi öngören PWST, Tp-e, Tp-e/QTc ve ICEB-c parametreleri migren hastalarında istatistiksel olarak farklılık göstermedi (p-değeri sırasıyla 0,301, 0,967, 0,982 ve 0,814).

Sonuç: Hem nörolojik hem de vasküler dejenerasyonla karakterize bir hastalık olan migren, kardiyak aritmi için spesifik bir risk faktörü taşımadığını gözlemledik. Uzun dönemde hastalarda kardiyak aritmiyi öngörmeye kullanılabilecek elektrofizyolojik özelliklerde anlamlı bir farklılık yoktu.

Anahtar Kelimeler: Migren, kardiyak aritmi, otonom sinir sistemi, baş ağrısı, paroksizmal atriyal fibrilasyon, ventriküler repolarizasyon

Abstract

Objective: In our study, we examined the relationship between cardiac arrhythmia predictive parameters and migraine. The clinical symptoms of migraine are generally attributed to involvement of the autonomic nervous system, particularly the disruption of circulatory control and autonomic balance. Migraine is a common neurovascular disease with a complex relationship with cerebrovascular and cardiovascular disorders. It can cause cardiac arrhythmias by affecting the autonomic nervous system of the heart with its neurological and vascular components

Material and Methods: Patients who had been followed up with migraine for at least three years were included in the study. Patients with a history of cardiac arrhythmia or those using any antiarrhythmics were excluded from the study. All patients were in sinus rhythm and electrocardiogram records were examined and PWST, Tp-e, Tp-e/QTc and electrophysiological balance index-c (ICEB-c) were compared with the control group.

Results: PWST, Tp-e, Tp-e/QTc and ICEB-c parameters, which are predictive of cardiac arrhythmia, did not show statistical differences in migraine patients (p-value 0.301, 0.967, 0.982 and 0.814 respectively).



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Akın Torun, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel/Phone: +90 537 986 15 51 **E-Posta/E-mail:** torunakin@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2791-9538

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.08.2024



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.

Conclusion: Migraine, a disorder characterized by both neurological and vascular degeneration, does not possess a specific risk factor for cardiac arrhythmia. There is no significant difference in electrophysiological characteristics that can be used to predict cardiac arrhythmia in patients who have been followed up for a long period.

Keywords: Migraine, cardiac arrhythmia, autonomic nervous system, headache, paroxysmal atrial fibrillation, ventricular repolarization

GİRİŞ

Migrenin patofizyolojisi, trigeminovasküler sistemi ve merkezi sinir sisteminin kafatasındaki ağrı üreten yapıların modülasyonunu içerir. Migren atağının gelişimi veya migren atağına geçiş sırasında meydana gelen fizyolojik ve yapısal değişikliklerin yanı sıra, bireyin hastalığa duyarlılığını etkileyebilecek genetik faktörler de dahil olmak üzere migrenin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (1). Migren ve küme baş ağrısının patofizyolojisi son yıllarda bu bozuklukların vasküler kavramına odaklanmıştır. Bu görüş, trigeminal aktivasyonun vasküler bir tepkiye neden olduğu ve bazı damar genişletici moleküllerin duyarlı bireylerde akut migren ataklarını ve küme baş ağrısını tetiklediği gözlemleriyle desteklenmektedir (2).

Birçok araştırma migrenin kalp damar olayları için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir, ancak diğer araştırmalar çelişkili bulgular ortaya çıkarmıştır (3). Ayrıca migrenin anjina, miyokard enfarktüsü, klodikasyon ve kardiyovasküler mortalite gibi daha geniş bir iskemik damar hastalıkları yelpazesine bağlantılı olduğu görülmüştür (4).

Migrenin klinik belirtileri genellikle otonom sinir sisteminin etkilenmesine, özellikle de dolaşım sisteminin kontrolü ve otonomik dengedeki bozulmaya atfedilir (5). Bu nedenle nörolojik ve vasküler bileşenleri olan migren, kardiyak aritmilerle ilişkili olabilir. Çalışmamızda kardiyak aritmi öngördürücü parametreler ile migren arasındaki ilişkiyi inceledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya en az 3 yıldır migren hastalığı ile takip edilen katılımcılar dahil edildi. Kontrol grubu herhangi bir şikayeti olmayan ve kontrole başvuran sağlıklı gönüllülerden oluştu. Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tüm deneklerin elektrokardiyografik (EKG) ritmi normal sinüstü. Herhangi bir kardiyak aritmi öyküsü olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hem çalışma grubu hem de kontrol grubu herhangi bir antiaritmik ilaç kullanmadı. Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2023/26, tarih: 28.12.2023).

Elektrokardiyografi Parametreleri ve Tanımları

P dalgası tepe zamanı (PWPT) aralığı, elektrikselsel aktivitenin sinoatriyal düğümünden her iki atriyuma pozitif sapmanın

maksimum toplamına kadar iletilmesi için geçen süreyi temsil eder. Paroksizmal atriyal fibrilasyonun (PAF) bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilir.

Tp-Te, T dalgasının zirvesi ile sonu arasındaki aralıktır. Ventriküler transmural repolarizasyonun dağılımının bir indeksi olarak kabul edilir.

Tp-Te/QTc oranı, ventriküler aritmojenezin EKG indeksi olarak kabul edilir. Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (iCEB), iCEB = QT/QRS formülü kullanılarak hesaplandı.

Elektrokardiyografi Kaydı ve Analizi

EKG, hastalar rutin sırtüstü pozisyonda istirahat halindeyken, 50 mm/s kağıt hızında ve 10 mm/mV voltajda (Nihon Kohden®, Tokyo, Japonya) otomatik 12 derivasyonlu kayıtlarla gerçekleştirildi. Tüm EKG'ler tarandı ve dijitalleştirildi. Başlangıçtaki EKG kayıtlarının sinüs ritmi olduğu doğrulandı. Ölçümler için derivasyon II ve derivasyon V5 kullanıldı. En uzun QT aralığı ve QRS kompleksi süresi analiz edildi. P, QRS, T dalgaları, PR, QT ve düzeltilmiş QT aralıkları ve diğer EKG aralıkları Excel (Microsoft Office®, Washington, Amerika Birleşik Devletleri) bilgisayar programı ile ölçülerek kaydedildi. QTc aralığı Bazett formülü kullanılarak hesaplandı: $QTc (ms) = \frac{QT}{\sqrt{RR}} (sn)$. Uzamış QTc aralığı >440 ms olarak tanımlanır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin analizinde Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS) versiyon 27.0 yazılımı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise; ortalama ve standart sapma değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Ortalamalar arasındaki farkların belirlenmesinde ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Araştırmada 38 migren hastası ve 51 kontrol grubu incelendi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı ve sigara kullanımı kontrol grubunda biraz daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktur. Demografik ve kronik hastalık verileri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. İki grup arasındaki demografik ve kronik hastalık değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Migren grubu	Kontrol grubu	p-değeri
Yaş	46,7±11,2	47,5±11,6	0,736
Kadın cinsiyet, %	28 (73,7)	36 (70,6)	0,748
Hipertansiyon, n%	11 (28,9)	15 (29,4)	0,962
Diabetes mellitus, n%	5 (13,2)	8 (15,7)	0,738
Koroner arter hastalığı, n%	1 (2,6)	4 (7,8)	0,291
Serebrovasküler hastalık, n%	1 (2,6)	1 (2)	0,833
Kronik renal hastalık, n%	0	1 (2)	0,385
Sigara, n%	18 (47,4)	23 (45,1)	0,832

Tablo 2. İki grup arasında kardiyak aritmiyi öngören elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Migren grubu	Kontrol grubu	p-değeri
PWPT	53,92±7,01	52,21±8,09	0,301
Tp-e	86,45±9,11	86,37±8,04	0,967
QTC	415,73±16,53	413,89±23,23	0,679
Tp-e/QTc	0,29±0,02	0,20±0,019	0,982
ICEB-c	4,56±0,43	4,62±0,98	0,814
QRS	91,68±8,39	92,33±16,19	0,805

PWPT: P dalgası tepe zamanı, ICEB-c: Elektrofizyolojik denge indeksi-c

Atriyal ve ventriküler aritmiyi öngören parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur. PWPT, Tp-e, Tp-e/QT ve ICEB-c gruplar arasında hemen hemen benzer bulundu. Elektrofizyolojik parametreler Tablo 2'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Migren dünya çapında 1 milyardan fazla kişiyi etkileyen yaygın bir nörovasküler hastalıktır (6). Migren, serebrovasküler ve kardiyovasküler bozuklukların yanı sıra kalp anormallikleriyle olan karmaşık ilişkileri ortaya koymaktadır. Auralı migrenden muzdarip bireylerde, patent foramen ovale veya pulmoner arteriovenöz malformasyonların bir sonucu olarak sağdan sola şant oluşumu daha yüksek görülür (7). Son kanıtlar ayrıca hem auralı hem de aurasız migreni anjina, miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon, klodikasyon ve kardiyovasküler mortalite gibi daha geniş bir iskemik vasküler bozukluklar dizisiyle ilişkilendirmiştir (8). Migren ile koroner hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar net olarak belirlenmemiş olsa da etiyolojik risk faktörlerinin benzer olduğu dikkat çekmektedir (9,10). Migrenin kardiyak aritmiler için risk faktörü olup olmadığı konusunda literatürde henüz net bir açıklama yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda migren ile EKG parametreler arasındaki ilişkiyi inceledik.

PWPT, elektriksel aktivitenin sinoatriyal düğümünden her iki atriya pozitif sapmanın maksimum toplamına kadar iletilmesi için geçen süreyi temsil eder. Artmış bir PWPT,PAF'nin

bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilen, uzamış intra-atriyal ve interatriyal iletim süresini temsil eder (11). Epidemiyolojik çalışmalar auralı migren ile atriyal fibrilasyon arasında dikkate değer bir korelasyon olduğunu göstermektedir (12). Ancak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler atak dönemi dışında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. PAF'nin öngördürücüsü olarak kullanılan PWPT migren hastalarında farklılık göstermemektedir.

Tp-Te ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımının bir göstergesi olarak kabul edilir. Miyokardiyal repolarizasyon, ventriküler taşiaritmilere yatkınlık ile ilişkilidir (13). ICEB-C, ventriküler depolarizasyon ile repolarizasyon arasındaki dengeyi değerlendirir. Bir çalışmada migren ataklarının, ataksız dönemlere kıyasla ventriküler repolarizasyon parametrelerinde, muhtemelen otonom sinir sistemindeki düzensizliğe bağlı bir artışla ilişkili olduğu görülmüştür (14). Ancak çalışmamızda migren hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmış ve ventriküler aritmiye eğilim saptanmamıştır.

Migren hastalarında kalbin ve koroner arterlerin otonomik innervasyonu bozulabilir ve potansiyel olarak baş ağrısı sırasında EKG anormalliklerine yol açabilir. Kapsamlı EKG analizler, atriyum ve ventriküllerdeki elektriksel aktivitenin repolarizasyonundaki düzensizliklerin tanımlanmasına ilişkin ek bilgiler ortaya çıkarabilir. Bu düzensizlikler migren hastalarında anormal kalp ritimlerine neden olma potansiyeline sahip olabilir. Ancak kardiyak repolarizasyon anormallikleri olan migren hastalarında kardiyak aritmilerin prevalansını belgeleyen literatür eksikliği

vardır (5). Fakat çalışmamız, kalbin otonom sinir sistemindeki değişikliklerin geçici olduğunu ve atak döneminin ötesinde kalıcılığının olmadığını ortaya çıkardı.

Nörovasküler ve dejeneratif bir durum olan migren, kardiyak aritmi için kesin bir risk faktörü oluşturmaz. Atak dönemi dışında daha uzun süre izlenen hastalarda kardiyak aritmiyi öngörebilecek elektrofizyolojik parametrelerde kayda değer bir farklılık yoktur. Çalışmamız interiktal dönemde gerçekleştirilmiştir. Bu konuda yeni çalışmalar için bir başlangıç noktasıdır. Gelecek çalışmalar migrenler ile kardiyak aritmi arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı hasta sayısının kısıtlı olması ve EKG çekimlerinin interiktal dönemde yapılması çalışmanın temel kısıtlılıklarıdır. Çalışmamızda herhangi bir aritmisi mevcut olmayan hastalar alındı. Artimisi olan hastaların kullandığı ilaçlar EKG bulgularını değiştirebileceği için çalışma dışı bırakıldı. Hastaların aritmi tanısı güncel EKG ile değerlendirildi. Daha kapsamlı olması açısından 24 saatlik ritim holter EKG ile kayıt alınabilirdi.

Çalışmaya en az 3 yıldır migren tanısıyla takip edilen hastalar alındı hastaların. Migren atak sıklığı ve ağrı skalası ile çalışma verileri güçlendirilebilirdi. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiler için, geniş ölçekli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Migren atağı sırasında kalbin otonom sinir sisteminin etkilenebileceğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen uzun dönem takipte migren atak dönemi dışında incelendiğinde anlamlı bir elektrofizyolojik farklılık tespit edilememiştir. Migren hastalarının uzun dönem takibinde kardiyak aritmiyi öngören elektrofizyolojik parametreler sağlıklı bireylere göre farklılık göstermedi.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2023/26, tarih: 28.12.2023).

Hasta Onayı: Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S.,
Konsept: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S., Dizayn: A.T., Y.C.G., Ş.K.,
E.F.B., H.M.S., Analiz veya Yorumlama: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B.,
H.M.S., Literatür Arama: A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S., Yazan:
A.T., Y.C.G., Ş.K., E.F.B., H.M.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019;20(1):117.
2. Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(4):573-594.
3. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(9):524.
4. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-1871.
5. Melek IM, Seyfeli E, Duru M, Duman T, Akgul F, Yalcin F. Autonomic dysfunction and cardiac repolarization abnormalities in patients with migraine attacks. *Med Sci Monit*. 2007;13(3):RA47-49.
6. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397(10283):1485-1495.
7. Pierangeli G, Giannini G, Favoni V, Sambati L, Cevoli S, Cortelli P. Migraine and cardiovascular diseases. *Neurol Sci*. 2012;33 Suppl 1:S47-50.
8. Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(1):122-129.
9. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-89.
10. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-620.
11. Öz A, Cinar T, Kızıltö Güler C, Efe SÇ, Emre U, Karabağ T, et al. Novel electrocardiography parameter for paroxysmal atrial fibrillation in acute ischaemic stroke patients: P wave peak time. *Postgrad Med J*. 2020;96(1140):584-588.
12. Scutelnic A, Mattle HP, Branca M, Jung S, Reichlin T, Fischer U, et al. Migraine and atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2022;29(3):910-920.
13. Zhao D, Liang B, Peng J, Tang L, Su R, Luo L, et al. Tp-e and (Tp-e)/QT ratio as a non-invasive risk factors for malignant ventricular arrhythmia in patients with idiopathic ventricular premature complexes. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(2):e23636.
14. Öztürk M, Turan OE, Karaman K, Bilge N, Ceyhun G, Aksu U, et al. Evaluation of ventricular repolarization parameters during migraine attacks. *J Electrocardiol*. 2019;53:66-70.



COVID-19 Hastalarında Perikardiyal Efüzyon Sıklığı ve Klinik Önemi

The Frequency and Clinical Significance of Pericardial Effusion in COVID-19 Patients

✉ Dilek Cahide Haznedar Kırıcı¹, ✉ Savaş Özer², ✉ Eser Bulut³, ✉ Ahmet Özderya², ✉ Muhammet Raşit Sayın⁴

¹Medikal Park Karadeniz Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ön planda solunum sistemini etkilemekle birlikte, diğer sistemleri de etkileyebilmektedir. COVID-19 hastalığında kardiyovasküler etkilenme hastanede yatarak tedavi gören hastalarda sık olup, miyokardiyal hasar, perikardit ve perikardiyal efüzyon (PE) gelişebildiği gösterilmiştir. Ancak sıklığı ve klinik önemi hakkında yeterli veri yoktur. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonuna sekonder gelişebilen PE sıklığını ve klinik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra geriye kalan COVID-19 tanılı ardışık 989 hastanın toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri değerlendirildi. Hastalarda fizyolojik olmayan boyutta PE varlığı çalışma verilerine kör eğitilmiş radyolog tarafından değerlendirildi. Hastalar PE olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Miyokard hasarının varlığı hs-TnI düzeylerine (≥ 34 ng/dL) göre tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 125'inde (%12,6) PE izlendi. PE izlenen hastaların 63'ü (%50,4) kadın cinsiyetti ve cinsiyetler arasında PE görülme açısından farklılık izlenmedi ($p=0,315$). PE olan grupta yaş ortalaması $72,8 \pm 14,3$ yıl iken, PE olmayan grupta $64,8 \pm 14,9$ yıl idi ($p < 0,001$). PE olan grupta miyokardiyal hasar sıklığı daha yüksek oranlarda bulundu (%33,6 vs. %21,4, $p=0,023$). PE olan grupta mortalite %36 iken, PE olmayan grupta %25 idi ($p=0,009$). Mortalite gelişen hasta grubunda yaş > 65 , erkek cinsiyet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, BT'de ileri düzeyde akciğer parankim tutulumu ve miyokardiyal hasar varlığı daha yüksek oranlarda izlendi (Tüm p değerleri $< 0,05$).

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu sebebiyle hastanede yatarak tedavi gören hastalarda PE varlığı sistemik enflamatuvar yanıtın ya da doğrudan miyokardiyal hasarın sonucu olarak gelişebilir. Bu hasta grubunda mortalite daha fazla izlenmektedir. PE varlığı, COVID-19 hastalarında mortalite risk kriteri olarak kullanılabilir ve tomografide rutin değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, COVID-19 enfeksiyonu, perikardiyal efüzyon, bilgisayarlı tomografi

Abstract

Objective: Although coronavirus disease-2019 (COVID-19) primarily affects the respiratory system, it can also affect other systems. Cardiovascular effects in COVID-19 disease are common in hospitalized patients, and it has been shown that myocardial damage, pericarditis and pericardial effusion (PE) may develop. In our study, we aimed to evaluate the frequency and clinical significance of PE that may develop secondary to COVID-19 infection.

Material and Methods: Thoracic computed tomography images of 989 consecutive COVID-19 patients, who remained after assessing the exclusion criteria, were evaluated. The presence of patients' non-physiological PE was examined by a radiologist blinded to the study data. The patients were divided into two groups as those with and without PE. The presence of myocardial injury was defined according to hs-TnI levels (≥ 34 ng/dL).



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dilek Cahide Haznedar Kırıcı, Medikal Park Karadeniz Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

Tel/Phone: +90 505 263 48 70 **E-Posta/E-mail:** dr.dilekcahide2@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2708-1408

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.08.2024



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.

Results: PE was observed in 125 patients (12.6%). Sixty-three (50.4%) of the patients with PE were female, and there was no difference in terms of PE between the genders ($p=0.315$). The mean age of patients with PE was 72.8 ± 14.3 years, while it was 64.8 ± 14.9 years in patients without effusion ($p<0.001$). The frequency of myocardial injury was found to be higher in the group with PE (33.6% vs. 21.4%, $p=0.023$). In the group with PE (pulmonary embolism), the mortality rate was 36%, while it was 25% in the group without PE ($p=0.009$). In the group of patients who experienced mortality, age >65 , male gender, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney failure, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, severe lung parenchymal involvement on CT, and presence of myocardial injury were observed at higher rates (all p -values <0.05).

Conclusion: The presence of PE in hospitalized COVID-19 patients may develop due to either a systemic inflammatory response or direct myocardial injury. Mortality was observed more frequently in this patient group. The presence of PE can be used as a mortality risk predictor in COVID-19 patents, so its routine evaluation in tomography is recommended.

Keywords: Coronavirus, COVID-19 infection, pericardial effusion, computed tomography

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu sendromu-koronavirüs-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkiledi ve yüzbinlerce kişinin ölümüne neden oldu. COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren ülkemizde 14.5 milyon üzerinde kişi bu virüs ile enfekte olmuş ve 97 binden fazlası hayatını kaybetmiştir (1). Enfeksiyonunun klinik formları asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu hastalığı, solunum yetmezliğine neden olan ciddi viral pnömoni, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme kadar giden geniş bir spektrum içermektedir (2).

Her ne kadar COVID-19'un klinik belirtileri solunum semptomlarının hakimiyetinde olsa da, bazı hastalarda ciddi kardiyovasküler hasar vardır (3). COVID-19, muhtemelen perikarttaki enflamatuvar bir reaksiyona bağlı olarak perikardiyal efüzyona (PE) neden olabilir, ancak mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (4). COVID-19 hastalarında perikarditin kesin görülme sıklığı bilinmemektedir ancak klinik olarak COVID-19 şüphesi olan hastalarda perikardiyal tutulum riski genel popülasyona göre daha yüksektir.

Bu çalışmada, COVID-19 hastalarında PE sıklığı klinik sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Seçimi

Çalışmaya 1 Kasım 2020-31 Ocak 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi'nde tedavi gören ve hastaneye yatışları sırasında toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilen hastalar dahil edildi. COVID-19 tanısı, nazofaringeal numunenin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin pozitif olması olarak kabul edildi. COVID-19 dışında troponin düzeylerini artıracak diğer tüm klinik durumlar dışlama kriteri olarak belirlendi. Dışlama kriterleri; koroner arter hastalığı (geçirilmiş miyokard

enfarktüsü, perkütan koroner arter girişimi ya da aorta koroner by-pass operasyonu geçirmiş olma öyküsü), kalp yetersizliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<50\%$), böbrek yetersizliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerleri <30 mL/min/1,73 m²), kardiyak hareket artefaktına bağlı olarak zayıf veya optimalin altında görüntü kalitesi ve 18 yaşın altında olanlar olarak belirlendi. Çalışmaya katılan tüm hastaların hastaneye yatışlarının ilk 2 günü içerisinde çekilen toraks BT görüntüleri kayıt altına alındı. Hastanemiz laboratuvarında hs-troponin test kitinin üst sınırı 34 ng/dL idi. Hastalar yatış dönemindeki hs-TnI düzeylerine göre miyokardiyal hasarı olan (≥ 34 ng/dL) ve olmayan (<34 ng/dL) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamız, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen esaslara uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2021/90, tarih: 10.06.2021) Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam belgesi alındı.

Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Elde Edilmesi

Hastaların demografik özellikleri, günlük rutinde kullandıkları ilaçları hastane veri sistemindeki kayıtları üzerinden toplandı ve kayıt altına alındı. Laboratuvar verileri, hastaların hastanede yatışları sırasında çalışılan biyokimya sonuçları hastane sistemi üzerinden taranarak elde edildi. Laboratuvar verilerinden; C-reaktif protein (CRP), hs-TnI, glukoz, tam kan analizi, böbrek fonksiyon testleri ve D-dimer değerleri kayıt altına alındı.

Toraks Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme

Hastanemizde, COVID-19 enfeksiyonu açısından, klinik olarak şüpheli tüm hastalara, başvuru sırasında düşük dozda güçlendirilmemiş toraks BT'si çekildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların hastaneye yatışlarının ilk 2 günü içerisinde çekilen toraks BT görüntüleri kayıt altına alındı. Son-inspirasyon sırasında sırtüstü pozisyonda 128 kesitli bir tarayıcı (General Electric, Revolution EVO, USA) kullanılarak her hasta için BT yapıldı. Aşağıdaki tarama parametreleri ile düşük dozlu bir BT protokolü uygulandı: 0,5 sn'lik gantri dönüş süresi,

0,625 mm × 64 dedektör dizisi, 1,375 mm/s adım, masa hızı/dönüş, 80 mA, 100 kV ve 512 x 512 matris. ASIR açık ve Auto mA tarama parametresi kapalıydı. Sagittal ve koronal görüntü rekonstrüksiyonu için 0,625 mm kesit kalınlığı ve 0,625 mm rekonstrüksiyon aralığı kullanıldı. Her BT'den sonra en az 30 dakika pasif hava ventilasyonu gerçekleştirildi ve makine yüzeyleri etanol ve didesildimetilamonyum klorür ile dezenfekte edildi. *Digital Imaging and Communications in Medicine* verileri, bir resim arşivleme ve iletişim sistemine aktarıldı. Toraks BT görüntüleri, hastaların laboratuvar verilerine, klinik özelliklerine ve tanısına kör, deneyimli iki uzman radyolog tarafından yorumlanarak ölçümler yapıldı. Ölçümler, iki radyoloğun ortak kararına dayanarak kayıt altına alındı. Ölçümlerde iki radyoloğun ortak karar alamaması durumunda üçüncü bir radyoloğun görüşü alındı. Tüm BT görüntüleri ekstenel, sagittal ve koronal düzlemlerde görüntüldü.

İstatistiksel 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 dağılım gösterip göstermediğine göre Student's t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkları değerlendirmek için ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmamızda analizlerimiz için $p < 0,05$ değerini istatistiksel olarak anlamlı kabul ettik.

BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 tanısı ile başvuran toplam 989 hasta dahil edildi. Hastaların 864'ü (87,4%) PE izlenmeyen grup, 125'i ise (12,6%) PE izlenen grup olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 125'inde (12,6%) PE izlendi. PE izlenen hastaların 63'ü (50,4%) kadın cinsiyetti ve cinsiyetler arasında PE görülme açısından farklılık izlenmedi ($p=0,315$) (Tablo 1). PE'si olan grupta yaş ortalaması $72,8 \pm 14,3$ yıl iken, PE'si olmayan grupta $64,8 \pm 14,9$ yıl idi ($p < 0,001$). PE izlenen hastalarda hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon varlığı daha yüksek oranlarda izlendi. (Tüm p-değerleri $< 0,05$). PE'si olan grupta miyokardiyal hasar sıklığı daha yüksek oranlarda bulundu (%33,6 vs. %21,4, $p=0,023$). Tüm grupta total mortalite %26,4 idi. PE olan grupta mortalite %36 iken, PE'u olmayan grupta %25 idi ($p=0,009$). PE kalınlığı ölen grupta $1,3 \pm 3,3$ iken, canlı grupta $0,8 \pm 2,6$ idi ($p < 0,001$) (Tablo 2). Mortalite gelişen hasta grubunda $65 >$ yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, BT'de ileri düzeyde akciğer parankim tutulumu ve miyokardiyal hasar varlığı daha yüksek oranlarda izlendi (tüm p-değerleri $< 0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda PCR testi ile COVID-19 tanısı doğrulanmış, hastanede yatarak tedavi alan hastalara çekilen toraks BT görüntülerinde PE saptanan hastalarda mortalitenin ve olumsuz klinik sonuçların daha fazla ortaya çıktığı gösterilmiştir.

COVID-19 hastalarında perikarditin kesin görülme sıklığı bilinmemektedir ancak klinik olarak COVID-19 şüphesi olan hastalarda perikardiyal tutulum riski genel popülasyona göre daha yüksektir (5). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 125'inde (%12,6) PE izlendi. Çalışmamıza benzer şekilde Bucher ve ark. (6) yapmış olduğu retrospektif çok merkezli çalışmada COVID-19 hastalarında PE sıklığı %13,3 olarak tespit edilmiştir. Saraç ve ark. (7) yapmış olduğu çalışmada ise PE sıklığı %4,41 olarak saptanmıştır. Literatürde COVID-19 hastalarında PE sıklığının %20 olarak rapor edildiği çalışmalar da mevcuttur (8). Bu sıklık farklılığı çalışmaya alınan hastaların farklı pandemik dönemde yer almasından kaynaklı olabilir.

Bucher ve ark. (6) COVID-19 hastalarında PE saptanmasının 30 günlük mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da PE saptanan hastalarda mortalite oranları daha fazla idi. Saraç ve ark. (7) COVID-19 hastalarında PE miktarının artması ile mortalitenin arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda mortal grupta PE miktarı daha fazla idi.

COVID-19'da PE'nin çeşitli patofizyolojik mekanizmaları vardır. Doğrudan viral perikardit nedeni ile gelişebileceği gibi (primer perikardiyal etkilenme), COVID-19'a bağlı miyokardiyal hasara da eşlik edebilir (sekonder perikardiyal etkilenme) (6,9). Ayrıca sitokin fırtınasının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (10). Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının yaklaşık %22-27'sinde miyokard hasarı meydana gelmektedir (11). Troponin miyokardiyal hasarı gösteren önemli bir belirteçtir. Bir meta analizde, COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda troponin düzeylerindeki artışın hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda PE saptanan hastalarda hs-TnI ile tespit edilen miyokardiyal hasarın daha yüksek oranda olduğu gösterildi. Saraç ve ark. (7) yapmış olduğu çalışmada da PE miktarı arttıkça troponin I düzeylerinin de yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda mortal grupta miyokardiyal hasarın çok daha fazla olduğu görülmektedir. COVID-19 enfeksiyonuna sekonder olarak gelişen miyokardiyal hasara neden olan mekanizmalar hakkında kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Miyokardiyal hasara sebep olan olası mekanizmalar; anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 aracılı doğrudan miyokardiyal hasar, hipoksiye sekonder hasar, mikrovasküler hasar ve sistematik enflamatuvar yanıt sendromu olarak belirtilmektedir (13). Enflamasyon, COVID-19 hastalığının ilerlemesinde çok önemlidir (14). CRP

Tablo 1. Perikardiyal efüzyonu olan ve olmayan grupların demografik ve laboratuvar verileri

Değişkenler	Perikardiyal efüzyon yok (n=864)	Perikardiyal efüzyon mevcut (n=125)	p-değeri	
Yaş	64,8±14,9	72,8±14,3	<0,001	
>65 y/o, n%	485 (56,1)	91 (72,8)	<0,001	
Kadın, n%	394 (45,6)	63 (50,4)	0,315	
Hipertansiyon, n%	618 (71,5)	103 (82,4)	0,011	
Diabetes mellitus, n%	345 (39,9)	53 (42,6)	0,599	
KOAH, n%	153 (17,7)	31 (24,8)	0,057	
Kronik böbrek hastalığı, n%	97 (11,2)	19 (15,2)	0,199	
Koroner arter hastalığı, n%	218 (25,2)	37 (29,6)	0,297	
Kalp yetmezliği, n%	61 (7,1)	12 (9,6)	0,310	
AF, n%	81 (9,4)	23 (18,4)	0,002	
GFR	68,8±24,8	54,9±23,9	<0,001	
CRP, mg/L	79±69,1	94,4±72,7	0,018	
Troponin, ng/L	71,5±446,7	73,2±257,2	0,968	
D-dimer, mg/dL	1667,9±4558	1633±2892,5	0,936	
WBC, x10 ³ /µL	7,3±3,8	7,8±3,8	0,135	
Hb, g/dL	13,7±4,7	13,1±1,9	0,168	
Plt, x10 ³ /µL	200,4±84,3	193,3±77,8	0,372	
Nötrofil, x10 ³ /µL	5,3±3,4	6±3,8	0,044	
Lenfosit, x10 ³ /µL	1,4±1,6	1,3±0,7	0,538	
Nötrofil/lenfosit oranı	5,9±7,5	6,9±8,1	0,151	
Miyokard infarktüsü, n%	208 (21,4)	42 (33,6)	0,023	
Mortalite, n%	216 (25)	45 (36)	0,009	
BT tutulumu	Yok, n%	81 (9,4)	4 (3,2)	0,021
	Hafif, n%	259 (30)	31 (24,8)	0,095
	Orta, n%	206 (23,8)	34 (27,8)	0,020
	İleri, n%	318 (36,8)	56 (44,8)	0,011

CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, Hb: Hemoglobulin, Plt: Trombosit, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AF: Atriyal fibrilasyon, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, BT: Bilgisayarlı tomografi

gibi enflamatuvar parametrelerin COVID-19'un klinik şiddetini tahmin etmede etkili olduğu gösterilmiştir (15). Mutlak lökosit ve nötrofil sayıları ile birlikte nötrofil/lenfosit oranlarının COVID-19 hastalarında ilerlemiş hastalık belirteçleri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (16). Çalışmamız sonucunda COVID-19 hastaları arasında PE gelişen grupta daha yüksek düzeylerde CRP ve nötrofil düzeylerinin olduğu izlendi. Mortal grupta enflamatuvar belirteçler çok daha yüksek saptandı.

SONUÇLAR

Toraks karın BT incelemelerinde rastlantısal kardiyak bulguların sık olduğu ve önemli bir klinik rol oynadığı iyi bilinmektedir. Ülkemizde COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren klinik olarak yüksek COVID-19 şüphesi olan hastalara başvuru sırasında rutin olarak toraks BT görüntülemesi yapıldı. Toraks BT ile PE varlığı rahatlıkla saptanabilir. Çalışmamızda PE saptanan hastalarda miyokardiyal hasar göstergelerinin, enflamatuvar parametrelerin ve mortalite oranlarının daha

Tablo 2. Mortalite olan ve olmayan hasta gruplarının demografik ve laboratuvar verileri

Değişkenler	Ölen (n=261)	Sağ kalan (n=728)	p-değeri	
Yaş	74,1±12,3	62,9±145,3	<0,001	
>65 y/o, n%	215 (82,4)	361 (49,6)	<0,001	
Erkek, n%	157 (60,2)	375 (51,5)	0,004	
Hipertansiyon, n%	218 (83,5)	503 (69,1)	<0,001	
Diabetes mellitus, n%	114 (43,7)	284 (39)	0,187	
KOAH, n%	70 (26,8)	114 (15,7)	<0,001	
Kronik böbrek hastalığı, n%	25 (21,1)	61 (8,4)	<0,001	
Koroner arter hastalığı, n%	92 (35,2)	163 (22,4)	<0,001	
Kalp yetmezliği, n%	40 (15,3)	33 (4,5)	<0,001	
AF, n%	41 (15,7)	63 (8,7)	0,001	
Glukoz, mg/dL	168,1±94,3	144,7±69,7	<0,001	
GFR	53,6±29,9	71,8±23,8	<0,001	
CRP, mg/L	118,2±75,9	67,5±62,1	<0,001	
Troponin, ng/L	166,5±740,6	37,7±217,3	<0,001	
D-dimer, mg/dL	2580,2±5167,7	1336,1±4017,1	<0,001	
WBC, x10 ³ /μL	8,7±5,2	6,9±3,1	<0,001	
Hb, g/dL	13,2±2,2	13,8±5,1	0,058	
Plt, x10 ³ /μL	184,1±69,8	205,1±87,3	<0,001	
Plt <100, x10 ³ /μL	25 (8,4)	34 (4)	0,003	
Nötrofil, x10 ³ /μL	7±4,5	4,8±2,8	<0,001	
Lenfosit, x10 ³ /μL	1,2±2,5	1,4±0,9	0,020	
Nötrofil/lenfosit oranı	10,4±11,7	4,6±4,3	<0,001	
Perikardiyal efüzyon, mm	1,3±3,3	0,8±2,6	<0,001	
Miyokard infarktüsü, n%	129 (49,4)	121 (16,7)	<0,001	
BT tutulumu	Yok, n %	15 (5,7)	70 (9,6)	0,056
	Hafif, n %	51 (19,5)	239 (32,8)	0,123
	Orta, n %	62 (23,8)	178 (24,5)	0,127
	İleri, n %	133 (51)	241 (33,1)	<0,001

CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, Hb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, BT: Bilgisayarlı tomografi

yüksek olduğu görülmüştür. PE varlığı, COVID-19 hastalarında mortalite risk kriteri olarak kullanılabilir ve tomografide rutin değerlendirilmesi önerilir.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen esaslara uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2021/90, tarih: 10.06.2021).

Hasta Onayı: Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam belgesi alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.C.H.K., E.B., A.Ö., M.R.S.,
Konsept: D.C.H.K., M.R.S., Dizayn: M.R.S., Veri Toplama veya İşleme: D.C.H.K., S.Ö., E.B., A.Ö., M.R.S., Analiz veya Yorumlama: D.C.H.K., S.Ö., E.B., A.Ö., Literatür Arama: D.C.H.K., S.Ö., Yazan: D.C.H.K., A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Erişim tarihi: 08 Nisan 2022.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-1062.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
4. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, Imazio M, Klein AL. Pericardial Diseases in COVID19: a Contemporary Review. *Curr Cardiol Rep*. 2021; 23(7):90.
5. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e189.
6. Bucher AM, Henzel K, Meyer HJ, Ehrengut C, Müller L, Schramm D, et al. Pericardial Effusion Predicts Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: A Nationwide Multicenter Study. *Acad Radiol*. 2024;31(5):1784-1791.
7. Saraç İ, Aydın SŞ, Özmen M, Doru Hİ, Tonkaz G, Çırçır MN, et al. Prevalence, Risk Factors, Prognosis, and Management of Pericardial Effusion in COVID-19. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(9):368.
8. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-1273.
9. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Imazio M. Pericarditis in patients with COVID-19: a systematic review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021; 22(9):693-700.
10. Kermani-Alghoraishi M, Pouramini A, Kafi F, Khosravi A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Severe Pericardial Effusion: From Pathogenesis to Management: A Case Report Based Systematic Review. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(2):100933.
11. Abate SM, Mantefardo B, Nega S, Chekole YA, Basu B, Ali SA, et al. Global burden of acute myocardial injury associated with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102594.
12. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-25.
13. Özer S, Bulut E, Özyıldız AG, Peker M, Turan OE. Myocardial injury in COVID-19 patients is associated with the thickness of epicardial adipose tissue. *Kardiologia*. 2021;61(8):48-53.
14. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, Cao G. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:301.
15. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409-2411.
16. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157.
- 17.



Koroner Arter Hastalarında Asimetrik Dimetilarjinin ve Oksidatif Stresin İncelenmesi

Investigation of Asymmetric Dimethylarginine and Oxidative Stress in Coronary Artery Disease Patients

● Kamil Tuzgöl¹, ● Aysel Arıcıoğlu², ● Aycan Fahri Erkan³

¹KTO Karatay Üniversitesi İktisadi, İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Konya, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH), dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Aterosklerozda endotelial disfonksiyon aterosklerozun habercisi bir fenomen olarak kabul edilir. Bu enflamatuvar süreçte birçok mediyatör birbirleri ile etkileşilerek vasküler yatakta aterosklerozun oluşumunda etkilerde bulunmaktadır. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) vasküler hasara nitrik oksit (NO) miktarlarını azaltarak neden oluyor gibi görünmektedir. Okside-düşük dansiteli lipoprotein (LDL), hem ADMA sentezini sağlayan protein arjinin metil transferaz enzimini indüklemekte; hem de ADMA yıkımını gerçekleştiren dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimini inhibe ederek ADMA düzeylerini artırmakta, böylelikle indirekt yoldan NO sentezini azaltmaktadır. Okside LDL (Ox-LDL) lipid peroksidasyonu süreci ile birlikte oluşmakta olup biyolojik materyalde malondialdehid (MDA) ölçülmesi lipid peroksidasyon seviyelerinin belirteci olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda bahsedilen enzimlerin düzeyleri ile KAH arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamızda ateroskleroz zemininde oluşan koroner arter hastalarında, minimal KAH ve normal koroner arterler saptanan kişilerde ADMA ve simetrik dimetilarjinin (SDMA), yüksek performans likit kromatografisi (HPLC) yöntemi (Eureka kit); Ox-LDL, ELISA yöntemi (Immudiagnostik kit); ve MDA düzeyleri ise HPLC (Immuchrom kit)-spektrofotometrik yöntemler ile ölçüldü. Hasta popülasyonu kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve non-invaziv stres testi ile iskemi bulgusu saptanan hastalar arasından seçilmiştir.

Bulgular: Total-kolesterol ve LDL değerlerinin ciddi KAH grubunda düşük saptanması statin kullanımının etkisine bağlanmıştır. Ciddi KAH grubunda kullanılan statin türü ilaçların lipid düzeylerini düşürdükleri gibi, ADMA düzeylerini de düşürmeleri olasıdır. Düşük ADMA düzeylerinin, ADMA'nın vasküler yatağa yapacağı olumsuz etkilerin azalmasında etkili olacağını düşünmekteyiz. Bu hipotezin daha büyük ölçekli çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç: Çalışmanın istatistiksel sonuçlarına göre, ADMA, SDMA, Ox-LDL ve MDA düzeyleri açısından; normal koroner arter saptanan kontrol grubu ile minimal ve ciddi KAH saptanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Asimetrik dimetilarjinin, oksidatif stres, koroner arter hastalığı, okside LDL, malondialdehid

Abstract

Objective: Atherosclerotic coronary artery disease is a major health problem worldwide. Endothelial dysfunction in atherosclerosis is considered a precursor phenomenon of atherosclerosis. In this inflammatory process, many mediators interact with each other and influence the formation of atherosclerosis in the vascular bed. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) appears to cause vascular damage by reducing nitric oxide (NO) amounts. Oxidized-low-density lipoprotein (LDL) induces the protein arginine methyl transferase enzyme, which enables ADMA synthesis; it also increases ADMA levels by inhibiting the enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase, which breaks down ADMA, thus indirectly reducing NO synthesis. Ox-LDL is formed through the process of lipid peroxidation, and measurement of malondialdehyde (MDA) in



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Kamil Tuzgöl, KTO Karatay Üniversitesi İktisadi, İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Konya, Türkiye

Tel/Phone: +90 505 376 06 64 **E-Posta/E-mail:** drkamiltuzgol@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4964-0861

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.08.2024



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.

biological material is used as an indicator of lipid peroxide levels. In our study, the relationship between the levels of the mentioned enzymes and coronary artery disease was examined.

Material and Methods: In our study, ADMA and symmetric dimethylarginine (SDMA), high-pressure liquid chromatography (HPLC) method (Eureka kit); Ox-LDL, ELISA method (Immunodiagnostic kit); and MDA levels were measured by HPLC (Immuchrom kit)-spectrophotometric methods. The relationship of these parameters both between the groups and with each other was evaluated. The patient population was selected from patients who presented to the cardiology outpatient clinic with chest pain and were found to have evidence of ischemia on a non-invasive stress test.

Results: The low total cholesterol and LDL values in the severe coronary artery disease (CAD) group were attributed to the effect of statin use. It is possible that statin-type drugs used in severe CAD groups reduce lipid levels as well as ADMA levels. We think that low ADMA levels will be effective in reducing the negative effects of ADMA on the vascular bed. This hypothesis needs to be supported by larger-scale studies.

Conclusion: According to the statistical results of the study, in terms of ADMA, SDMA, Ox-LDL and MDA levels; there was no statistically significant difference between the control group with normal coronary arteries and the groups with minimal and severe coronary artery disease ($p>0.05$).

Keywords: Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, coronary artery disease, oxidized LDL, malondialdehyde

GİRİŞ

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH), sanayileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve endotelial disfonksiyon aterosklerozun habercisi bir fenomen olarak kabul edilir (1). Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, vasküler enflamasyon ve lipid kolesterol birikmesi ile karakterize arterleri tutan bir hastalıktır (2). Aterosklerotik KAH bir veya daha fazla koroner arteri tutabilir. Her yıl bu hastalık nedeniyle üç milyondan fazla erkek ve kadın hayatını kaybetmektedir (3). 1970'lerden günümüze kadar aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesinin nasıl olduğunun anlaşılması giderek artmıştır. Risk faktörleri tarafından etkilenen vasküler endotel, kademeli olarak fizyolojik koruyucu fonksiyonunu kaybeder ve aterosklerozun ilerlemesine neden olur (4). Ateroskleroz oluşumunda etkili olan çeşitli moleküler mekanizmaların araştırılması sonucunda aterosklerotik plak oluşum sürecindeki asıl etkenlerin lipidlerin ve kolesterolün arter duvarında birikmesinden daha çok, kompleks mekanizmalarla meydana gelen bir enflamatuvar sürecin olayın zemininde yer aldığı bildirilmektedir (5,6). Endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü asimetrik dimetilarginininin (ADMA) endotel disfonksiyonu ile ilişkisine ait kanıtlar bulunmaktadır (7). Artmış plazma ADMA konsantrasyonlarının hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, KAH, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, inme, pulmoner hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (8-16). Ayrıca, artmış ADMA konsantrasyonlarının kronik böbrek yetmezliği hastalarında (17) ve akut koroner sendromlarda (11) mortaliteyi belirlediği bildirilmiştir. ADMA vasküler hasara nitrik oksit (NO) miktarlarını azaltarak ve süper oksit düzeylerini artırarak neden oluyor gibi görünmektedir. ADMA'nın protein arjinin metil transferaz (PMRT) enzimi ile yapımı sağlanırken; dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile yıkımı yapılmaktadır. Aynı zamanda ADMA'nın kendisinde, L-arjininden

endotelial NOS aracılığı ile oluşan güçlü bir vazodilatatör olan NO sentezinde e-NOS'u (-) feed back etkisi ile etkilemekte ve dolayısı ile NO miktarında azalmaya neden olmaktadır. ADMA'nın yapısal bir izomeri olan simetrik dimetilarginin (SDMA) ise, Larginin ile rekabet etmesine rağmen biyolojik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir (6,18,19). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) lipid peroksidasyon süreci ile oluşan okside LDL (Ox-LDL), hem ADMA sentezini sağlayan PMRT enzimini indüklemekte, hem de ADMA yıkımını gerçekleştiren DDAH enzimini inhibe ederek ADMA düzeylerini artırmakta, böylelikle indirekt yoldan NO sentezini azaltmaktadır (18-21). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehidin (MDA) de oksidatif stresin bir belirteci olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (22-24). Bu çalışmada, Ox-LDL, MDA, SDMA ve ADMA gibi parametrelerin, koroner anjiyografi sonrası KAH tanısını predikte etmedeki rolünü araştırdık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ile ortaklaşa yürütülen bu çalışmaya endikasyonu dahilinde koroner anjiyografisi yapılan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Hastalardan koroner anjiyografi olmadan 30 dakika önce alınan kan örnekleri, koroner anjiyografi sonuçlarına göre tasnif edilerek, kontrol grubu da dahil olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan bilimsel araştırma izini alınmıştır (karar no: 45, tarih: 19.01.2009). Çalışmaya alınan hastalar Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne, iskemik kalp hastalığını düşündüren semptomlarla başvuran ve yapılan klinik değerlendirmeye ve/veya non-invaziv test sonuçlarına göre bir kardiyoloji uzmanı tarafından

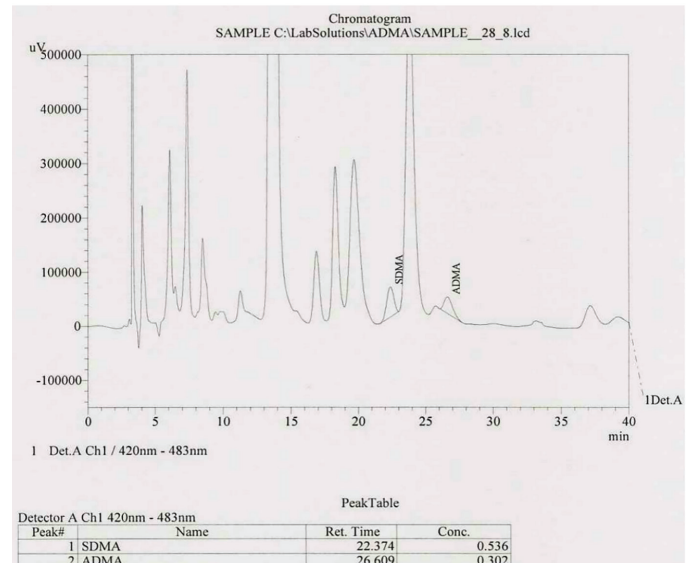
koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalardan seçilmiştir. Koroner anjiyografi işlemleri Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Anjiyografi ve Hemodinami Laboratuvarı'nda girişimsel kardiyoloji konusunda deneyimli kardiyoloji uzmanları tarafından yapılmıştır. Selektif koroner anjiyografi Judkins kateterleri ile femoral yaklaşımla uygulandı (General Electric, 30 kare/sn, 7-6 F diyagnostik kateter). Left anterior descending (LAD) ve sirkumfleks koroner arterleri, en az dört pozda ve sağ koroner arter en az iki pozda değerlendirildi. Koroner referans segment lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Diyagnostik kateter kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları, hastanın klinik durumunu bilmeyen bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler, KAH ciddiyetini değerlendiren Gensini skoru ile yorumlandı. Gensini tarafından tanımlanmış olan Gensini skorunda, anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir. Sol ana koroner arter 5, proksimal LAD 2,5; proksimal sirkumfleks arter 2,5 (sol dominansi olduğunda 3,5); LAD orta segment 1,5; sağ koroner arter, distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0,5 ile çarpılır. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri, daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Gensini skoru 1-20 arasında ise hafif koroner ateroskleroz, skor >20 ise ciddi koroner ateroskleroz olarak kabul edilir (25). Böbrek yetmezliği, dekompanse kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, ciddi kalp kapak hastalığı ve ailevi hiperlipidemi sendromu hikayesi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmamızda, endikasyonu dahilinde koroner anjiyografisi yapılan bireylerden normal koroner arterleri olan 29 kişi, minimal KAH olan 32 kişi ve şiddetli KAH olan 33 kişi yer aldı. Hastalara çalışmaya alınmadan önce hasta onam formları verilerek, imzaları ve onamları alındı. On iki saatlik açlık sonrasında, hastalar koroner anjiyografi olmadan 30 dk önce alınan kanlar biyokimya tüpüne konuldu. Otuz dk içinde 3000 devir/dk'da biyokimya tüpleri santrifüj edildi. Serum kısmı otomatik pipetle alındı. Eppendorf tüplerine 2 cc serum konulup -80°C de donduruldu. ADMA ve SDMA'nın analizi yüksek performans likit kromatografisi (HPLC) yöntemiyle floresans dedektör aracılığıyla ölçüldü. Çalışmada, Eureka ADMA kiti (100 testlik) kullanıldı. ADMA kolonu takılı iken çalışma esnasında çıkan ADMA pikinin ardından hazırlanan yöntemeye uygun olarak SDMA piki de gözlenir. Referans aralıkları ADMA için 0,368 µmol/L den küçük, SDMA için 0,29-0,63 µmol/L'dir. MDA düzeyleri, HPLC-TBARS yöntemleriyle, ox-LDL ise ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler, Sosyal Bilimler için İstatistik Programı 15.0 paket programı (Chicago, IL, ABD) ile değerlendirilmiştir. Verilerin normallik testi sonucunda; gruplar arası farklılık incelenirken ikili gruplarda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla gruplarda ise Bonferroni düzeltmeli Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır. Değişkenlerin birbiriyle olan bağımlılık durumları incelenirken ki-kare bağımsızlık analizi ve değişkenler arası ilişkiler incelenirken korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup; p<0,05 olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, p>0,05 olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

BULGULAR

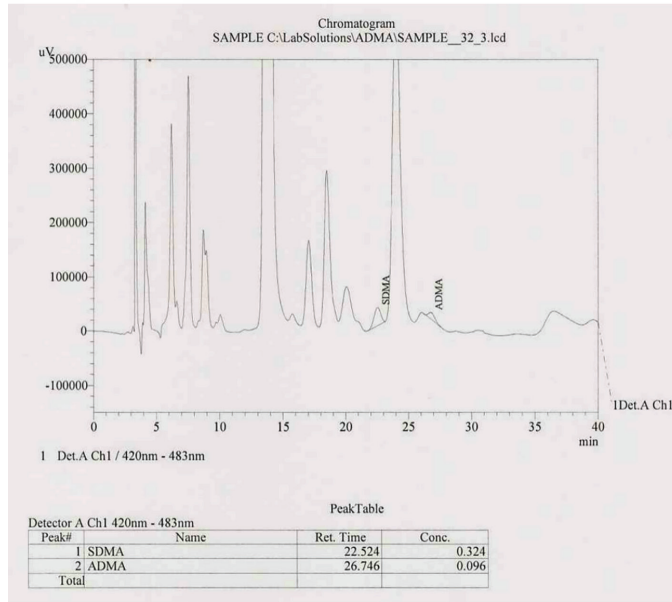
Çalışmamıza alınan toplam 94 kişiden, 29'u (%30,8) koroner arterleri normal saptanan bireylerden oluşurken, 32'si (%34,0) minimal KAH saptanan, 33'ü ise (%35,2) ciddi KAH saptanan kişilerden oluşmuştur. Bu çalışmada, koroner anjiyografi sonucunda hesaplanan Gensini skoruna göre, çalışma popülasyonu koroner arterleri normal saptanan bireyler, minimal KAH saptananlar ve ciddi KAH hastalığı olanlar şeklinde gruplara ayrılmıştır. Bu gruplarda ADMA, SDMA, Ox-LDL, MDA-HPLC ve MDA-spektrofotometre (SPK) düzeyleri çalışılmış ve koroner arterleri normal tespit edilenler kontrol grubu olarak kabul edilerek, minimal ve ciddi koroner arter hastalığı grupları gerek kontrol grubuna karşı, gerekse de kendi aralarında yukarıda sayılan biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Şekil 1' de koroner anjiyografi sonrası Gensini skoruna göre ciddi



Şekil 1. Ciddi KAH olan hastaya ait ADMA-SDMA kromatogramı
ADMA: Asimetrik dimetilarginin, SDMA: Simetrik dimetilarginin

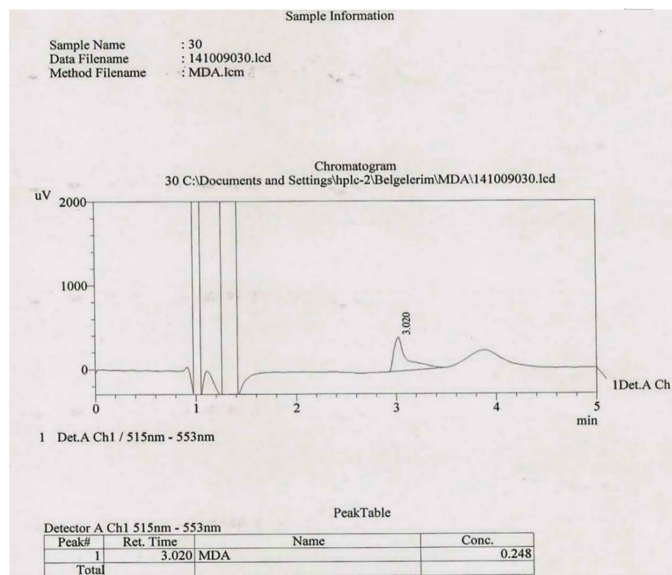
KAH saptanan bir hastanın ADMA ve SDMA sonuç kromotogramı gösterilmektedir. Şekil 2' de ise normal koroner arter saptanan bir bireyde, ADMA ve SDMA kromotogramı gösterilmektedir.

Non-kardiyak anjina saptanan bir bireyin MDA-HPLC ölçüm kromotogramı Şekil 3'te ve ciddi KAH saptanan hastalarda MDA-HPLC kromotogramı Şekil 4'te verilmiştir. SDMA, ADMA, MDA HPLC, MDA SPK VE Ox-LDL parametrelerinin Gensini skoruna göre değerlendirilmesi Tablo 1' de sunulmuştur.



Şekil 2. NKA saptanan kontrol grubundaki bir kişiye ait ADMA-SDMA kromotogramı

NKA: Normal koroner arter, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, SDMA: Simetrik dimetilarginin



Şekil 3. NKA saptanan bir bireyin MDA-HPLC ölçüm kromotogramı

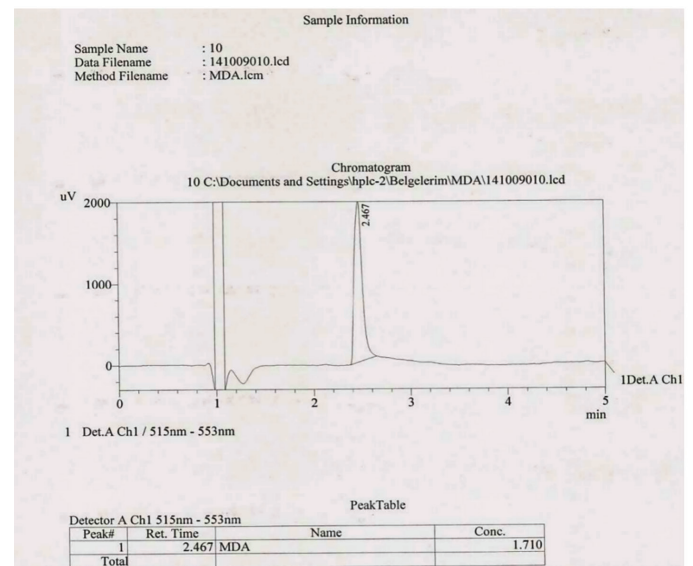
NKA: Normal koroner arter, MDA: Malondialdehid, HPLC: Yüksek performans likit kromatografisi

Hastalık grupları arasında SDMA, ADMA, MDA-HPLC, MDA-SPK ve Ox-LDL değerleri açısından anlamlı derecede bir farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Bu istatistiksel değerlendirme yapılırken oluşturulan, ciddi KAH olmayan grup; koroner anjiyografisinde normal koroner arter saptanan kişileri ve minimal koroner arter hastalarını kapsarken, ciddi KAH olan grup; ise Gensini skoruna göre ciddi koroner aterosklerozu (skor >20) olan grubu ifade etmektedir. Gensini skorlamasına göre üç gruba ayrılan bir önceki değerlendirmede de olduğu gibi istatistiksel olarak benzer sonuçlar burada da gözlemlendi.

ADMA ölçüm değeri ile SDMA ($r=0,191$, $p=0,116$), MDA-SPK ($r=-0,072$, $p=0,488$) ve Ox-LDL ($r=-0,033$, $p=0,757$) ölçüm değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir. ADMA ölçüm değerleri ile MDA-HPLC ölçüm değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki görülmektedir ($r=-0,248$, $p=0,016$). ADMA değerleri arttıkça, MDA-HPLC değerleri azalmaktadır. MDA-HPLC ölçüm değeri ile SDMA, MDA-SPK ve Ox-LDL ölçüm değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). SDMA ölçüm değeri ile ADMA, MDA-HPLC, MDA-SPK ve Ox-LDL ölçüm değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). Ox-LDL ölçüm değeri ile SDMA, ADMA, MDA-HPLC ve MDA-SPK ölçüm değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) Gensini skor değeri ile SDMA, ADMA, MDA-HPLC, MDA-SPK ve Ox-LDL ölçüm değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Ateroskleroz arterleri tutan endotel disfonksiyonu ve vasküler enflamasyonla karakterize bir hastalıktır (2). ADMA'nın yüksek plazma düzeyinin bireylerde hiperkolesterolemi ve aterosklerozla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.



Şekil 4. Ciddi KAH saptanan hastada MDA-HPLC kromotogramı

KAH: Koroner arter hastalığı, MDA: Malondialdehid, HPLC: Yüksek performans likit kromatografisi

Tablo 1. SDMA, ADMA, MDA-HPLC, MDA-SPK VE Ox-LDL parametrelerinin Gensini skoruna göre değerlendirilmesi

	Grup	Grup					Kruskall-Wallis H testi		
		n	Ortalama	Medyan	Minimum	Maksimum	SS	Ki-kare	p-değeri
SDMA µmol/L	A: Normal sağlıklı grup	29	0,280	0,277	0,148	0,534	0,095	0,91	0,635
	B: Minimal KAH	32	0,274	0,273	0,117	0,511	0,111		
	C: Ciddi oranda KAH	33	0,293	0,317	0,005	0,553	0,162		
ADMA µmol/L	A: Normal sağlıklı grup	29	0,284	0,280	0,096	0,641	0,103	2,26	0,323
	B: Minimal KAH	32	0,309	0,305	0,116	0,613	0,098		
	C: Ciddi oranda KAH	33	0,276	0,287	0,041	0,733	0,131		
MDA HPLC mikromol/litre	A: Normal sağlıklı grup	29	0,981	0,910	0,248	1,821	0,358	0,16	0,921
	B: Minimal KAH	32	0,980	0,960	0,42	1,678	0,283		
	C: Ciddi oranda KAH	33	1,008	0,950	0,43	1,710	0,337		
MDA SPK mikromol/litre	A: Normal sağlıklı grup	29	2,980	2,717	2,194	5,754	0,858	3,46	0,177
	B: Minimal KAH	32	2,807	2,691	2,246	4,916	0,480		
	C: Ciddi oranda KAH	33	3,122	2,927	2,194	5,754	0,825		
OKSİDE LDL ng/mL	A: Normal sağlıklı grup	29	91,0	36,0	2,3	378,9	113,4	0,25	0,884
	B: Minimal KAH	32	83,4	40,5	2,3	417,2	102,9		
	C: Ciddi oranda KAH	33	89,3	15,8	2,3	457,8	118,3		

SS: Standart sapma, SDMA: Simetrik dimetilarginin, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, MDA: Malondialdehid, HPLC: Yüksek performans likit kromatografisi, SPK: Spektrofotometre, Ox-LDL: Okside düşük dansiteli lipoprotein, KAH: Koroner arter hastalığı

Hiperkolesterolemide ortaya çıkan endotelial vazodilatör disfonksiyonun ADMA'nın yıkımının azalması neticesinde olabileceği belirtilmiştir (6,9,18). ADMA, NOS inhibitörü olup, endotelial disfonksiyonda anahtar rol oynar. Vasküler hastalıklarda NO'nun üretimini azalması veya oksidatif stres sonucu yıkımdaki artışlar NO miktarlarını etkileyebilmektedir. NO, vazodilatör etkili ve NOS yardımı ile L-Arjinin'den sentezlenen bir moleküldür. ADMA'nın majör hidrolazı olan DDAH aktivitesindeki azalma, ADMA'nın birikmesine ve ateroskleroz için bir risk faktörü olmasına katkıda bulunur. DDAH ekspresyonunda Ox-LDL'nin etkisinin olmadığı; fakat DDAH aktivitesini azalttığı saptanmıştır. Hiperkolesterolemik tavşanlarda DDAH aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca hiperkolesteroleminin önemli derecede aortik, renal ve hepatik DDAH aktivitesinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (18,21,26,27). İnsan umbilikal ven hücrelerinin Ox-LDL ile 24 saat boyunca inkübasyonu, DDAH'ın intraselüler aktivitesinin ve NO'nun düzeyinin azalmasına neden olduğu tespit edilirken; MDA, TNF-alfa ve ADMA'nın düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. LDL'nin oksidasyonu, endotelial disfonksiyon ve aterogeneze yol açan kritik bir süreçtir (21).

Ox-LDL, lipid peroksidasyonu süreci ile birlikte oluşmaktadır. Ox-LDL hem ADMA sentezini sağlayan PMRT enzimini indüklemekte, hemde ADMA yıkımını gerçekleştiren DDAH enzimini inhibe ederek ADMA düzeylerini artırmaktadır. Böylelikle indirekt yoldan NO sentezini azaltmaktadır (18,19).

SDMA, ADMA'nın yapısal olarak izomeridir ve NO'yu inhibe etmediği bildirilmiştir. SDMA'nın hücre içine taşınmasında arjinin ile rekabet etmesine rağmen biyolojik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir. Hücre içine taşınmasında L-Arjinin ile yarışıyor olması dolaylı olarak NO oluşumunu azaltıyor olabilir (28-30). MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi, lipid peroksit seviyelerinin belirtici olarak kullanılır. Non-enzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehyitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (31-34). Serbest oksijen radikalleri (süperoksit anyonu, O₂⁻) NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturmakta, böylelikle hem reaksiyonda tükenen NO düzeyi azalırken hemde damar yatağında oluşan peroksinitritin direkt toksik etkisine maruz kalınmaktadır (35). Lipid peroksidasyonu Ox-LDL ile ADMA miktarını artırır. Artan ADMA ise NO'yu inhibe eder ve böylelikle NO'nun miktarı azalmış olur (22-24).

Çalışmamızda, Ox-LDL, MDA ve ADMA'nın KAH saptanan hastalarda ve normal koroner arter saptanan kişilerde hem birbirleri ile hem de KAH ile olan ilişkilerini inceledik. Ayrıca KAH saptanan hastalarda bu parametrelerin hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti ile bağlantısını değerlendirdik. Meinitzer ve ark. (36) yaptıkları bir çalışmada, 2543 kişi koroner anjiyografi yapılarak

değerlendirilmiş, çalışmaya alınanların tümünde ADMA konsantrasyonları ölçülmüş ve bu hastalar 5,45 yıl boyunca takip edilerek bu süreç içerisindeki total ve kardiyovasküler mortalitelerine bakılmıştır. Sonuç olarak; plazma ADMA düzeyi pozitif olarak yaş, kadın cinsiyet, diabetes mellitus, sigara bağımlılığı, C-reaktif protein ve karışık olarak yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve trigliserid ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ADMA beden kitle indeksi, hipertansiyon, LDL kolesterol veya koroner anjiyografik olarak KAH'ın varlığı veya yokluğu ile ilişkili bulunmadığı belirtilmiştir. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızı ve homosisteinin, ADMA için kuvvetli hazırlayıcı faktör olarak saptandığı belirtilmiştir (36). Çalışmamızda da benzer şekilde KAH'nin varlığı ve yokluğu ile ADMA düzeyleri arasında ilişki gözlenmemiştir. Ateroskleroz, kökeninde oksidatif ve enflamatuvar bileşenlerin majör rol oynadığı karmaşık, multifaktöriyel bir hastalıktır. Özellikle beslenme, egzersiz, yaşam tarzı, çevresel faktörler ve genetik faktörler, bu anormal oksidatif ve enflamatuvar bileşenlerden ve hastalıkla ilişkili lipid anormalliklerinden sorumlu görülmektedir. Yerleşmiş koroner kalp hastalığı ve kanda oksidatif stresin tanımlanmış bir biyobelirteci olan artmış Ox-LDL arasındaki yakın ilişki, literatürde daha önceden bildirilmiştir (37). Päivä ve ark. (38) yaptığı bir çalışmada; LDL'nin oksidatif modifikasyonunun ateroskleroz için önemli bir etken faktör olduğu, aynı zamanda Ox-LDL'nin ADMA'nın önemli derecede birikimine sebebiyet verdiği ve plazmada hangi ADMA düzeyinin NO yapımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Düşük ADMA düzeyi önemli derecede yüksek LDL oksidasyonu ile birlikte saptanmış ve plazma ADMA konsantrasyonu nitrat düzeyi ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Plazma ADMA düzeyinin ikili zıt rolünden bahsedilerek, yüksek ADMA düzeyinin LDL yağ asidi oksidasyonunun azaltılmasında rolü olabileceği ve de NO azalması ile oluşan endotelial disfonksiyon için bir risk faktörü olabileceğine vurgu yapılmıştır (38). Bizim çalışmamızda ciddi KAH olan bireylerde LDL kolesterol değerlerinin sağlıklı bireylere ve minimal KAH olan bireylere göre anlamlı derecede düşük saptandı. Bu durumun ciddi KAH olan kişilerin kullandıkları statin tedavisi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda Ox-LDL, LDL ve ADMA düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ADMA'nın düşük saptandığı ciddi KAH grubunda Ox-LDL değerleri minimal gruba göre yüksek, ADMA'nın yüksek olduğu minimum KAH grubunda ise Ox-LDL değeri düşük olduğu gözlemlendi. Bu da yüksek ADMA düzeyinin LDL yağ asidi oksidasyonunu azaltıcı rolü olduğunu desteklemektedir. Zhang ve ark. (39) yaptıkları çalışmalarda daha önceden arginin uptake'i ve metabolizmasının kalp yetersizliği ve hipertansiyonda endotelial disfonksiyon için majör belirleyici olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada endotelial L-arjinin metabolizması ve bunun uptake'i üzerine majör proaterojenik molekül olan Ox-LDL'nin etkilerini değerlendirerek 24 saat boyunca nativ-LDL veya Ox-LDL ile

endotelial hücreler bekletilmiş ve sonuç etkilere bakılmıştır. Sonuç olarak, Ox-LDL'nin %56 ile %71 arasında L-arjinin miktarını azalttığı saptanmış ve aynı zamanda ADMA'nın arttığı gösterilmiştir. Ox-LDL'nin, %60 oranında 3H-arjininin endotelial uptake'ini azalttığı gösterilen çalışmada, buna karşılık endotelial hücrenin Ox-LDL ile inkübasyonu katyonik amino asid taşıyıcı-1'in internalizasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Böylece, Ox-LDL vasıtasi ile L-arjininin transportunun azalmasının genel olarak NO'ya bağlı endotelium yeteneğinde bozulmaya yol açtığını göstermişlerdir (39).

MDA ölçümü lipid peroksidasyonunun düzeyinin anlaşılmasında en sık kullanılan testtir. MDA'nın ölçümü çoğunlukla tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle yapılır. Çoğu deneysel sistemlerde TBA yönteminin esas olarak MDA'nın kendisini ölçtüğü gösterilmiştir. Ancak çoğu sistemde bu test MDA için spesifik olmadığından TBA ile reaksiyon veren maddelerin (TBARS) ölçümü şeklinde ifade edilir. Saf lipidlerle yapılan çalışmalar ve hayvanlar üzerinde yapılan denemeler, TBARS ölçümü ile lipid peroksidasyonunu ölçen diğer metotlar arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir. TBARS yöntemi kolay bir ölçüm metodudur. Ve çoğu metoda göre de hızlı bir tekniktir. Fakat bu tekniğin sorunlarından birisi biyolojik materyallere uygulanmasında oluşan çeşitli problemlerdir. Çalışılan numunede var olan ya da reaksiyon esnasında oluşan pigmentler kolorimetrik ölçümü bozabilir. Ayrıca MDA dışındaki aldehitler de TBA ile renkli kompleks oluşturmak üzere reaksiyona girebilirler. Serbest MDA'nın direkt tayini en güvenilir şekilde HPLC yöntemiyle yapılır. HPLC çok hassas-hızlı bir metottur ve az numune gerektirir. Bütün bunların yanında bu teknikte numune hazırlığı aşamasında çok dikkatli olmak gerekmektedir (40). Bizim çalışmamızda MDA'nın iki farklı metodu ile bu ilişkiyi değerlendirmek amacıyla numunelerimizin ölçümü yapıldı. Sonuç olarak, ciddi KAH olmayan grupta MDA-HPLC ile yapılan ölçümde ortalama değer 0,98 µmol/L çıkarken; aynı grupta MDA-TBA yöntemi ile 2,88 µmol/L saptandı. Ciddi KAH olan grupta ise yine aynı sıralama ile ortalama değerler 1,008 µmol/L ve 3,122 µmol/L saptandı. Bu değer farklılıklarının benzer şekilde MDA ölçümünün her iki metotla karşılaştırıldığı literatürle uyumlu olduğu görüldü (41). Buna göre, MDA ölçümünde HPLC metodunun hem hızlı-hassas olması hem de numune miktarının spektrofotometrik yöntemle göre daha az olması gibi avantajlarından dolayı tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma popülasyonu statin tedavisi alan hastaları içermektedir. Statin tedavisi almayan hastaların olmaması bu sebepten dolayı statin tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırılmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmamızda hasta grupları arasında SDMA, ADMA, MDA'nın HPLC ve spektrofotometrik yöntemler ile ölçülen düzeyleri ve Ox-LDL değerleri açısından anlamlı derecede bir farklılık görülmemiştir. Hasta grupları ile statin kullanımı arasında anlamlı derecede bağımlılık görülmüştür. Ciddi KAH saptanan bireylerde statin kullanımı %51,2 iken; minimal KAH saptananlarda %39,5 ve normal koroner arter saptanan grupta ise %9,3 olduğu gözlemlendi. Hasta grupları arasında total-kolesterol (TK) ve LDL kolesterol değerleri açısından anlamlı derecede bir farklılık görüldü. Ciddi koroner arter hastası olan bireylerde TK ve LDL kolesterol değerleri, sağlıklı bireylere ve minimal koroner arter hastası olan bireylere göre anlamlı derecede düşük saptandı. TK ve LDL değerleri açısından daha yüksek olmasını beklediğimiz ciddi KAH saptanan grupta bu parametrelerin daha düşük ölçülmüş olması, statin kullanımının lipit düşürücü etkisine bağlı olabilir. Literatürde, statinlerin serum TK düzeyini düşürücü etkisinin yanında hiperkolesterolemik tavsanlarda yapılan bir çalışmada endotel disfonksiyonunu tersine çevirici etkisinin olduğu, LDL ve Ox-LDL'yi düşürücü etkisi ile birlikte arter duvarında lipit peroksidasyonu düzeyi ile MDA seviyesini de azalttığı bildirilmiştir (42). Hiperkolesterolemik hastalarda yapılan bir metaanalizde ise statin tedavisinin oksidatif stres ve MDA düzeylerini düşürücü etkisi gösterilmiştir (43). Çalışmamızda da MDA düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak artış görülmemesinin nedeni statinlerin lipit peroksidasyonu üzerindeki etkisine bağlanabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, yukarıda özetlenmiş olan literatür bilgisi, ADMA düzeyleri ile aterosklerotik plak yükü ve dolayısıyla KAH'ın anjiyografik yaygınlık-ciddiyet derecesi arasında pozitif yönde bir korelasyon olması gerektiğini düşündürmekle birlikte; çalışmamızda koroner arterleri normal olarak saptanan kontrol grubu, minimal ve ciddi KAH grupları arasında ADMA düzeyleri açısından fark saptanmadığı gibi, ADMA düzeyleri ile Gensini skoru arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu durumun bir olası açıklaması, ciddi KAH grubunda, kontrol ve minimal KAH grubuna göre statin kullanımının anlamlı derecede yüksek olmasıdır. Statinler tedavi kılavuzlarında gerek primer koruma, gerekse de sekonder koruma için önerilmektedir. Kılavuzlara göre hastanın risk faktörlerinin sayısı ve düzeyi arttıkça, lipit düşürücü tedavi başlanması önerilen LDL eşik değeri de düşmektedir. Ciddi KAH olan bireyler daha yüksek risk profiline sahip oldukları için, tedavi kılavuzları gereği bu hastalara daha yüksek oranda statin tedavisi başlanması kaçınılmazdır. Dolayısıyla, ciddi KAH grubunda daha yüksek oranda kullanılmış olan statin grubu ilaçların, lipit düzeylerini düşürdükleri gibi, ADMA düzeylerini de düşürmeleri olasıdır. Bunun sonucunda, gruplar arasında ADMA düzeyleri açısından

anlamlı fark izlenmemiş olabilir. Aynı şekilde, Gensini skoru ve ADMA arasında korelasyonun gözlemlenmemesinin nedeni, ciddi KAH grubunda daha yüksek oranda statin kullanımı nedeniyle olması muhtemeldir. Bu nedenle ciddi KAH grubunda saptanan düşük ADMA düzeylerinin vasküler yatağa yapacağı olumsuz etkilerin azalmasında etkili olacağını düşünmekteyiz. Bu hipotezin daha büyük ölçekli çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan bilimsel araştırma izni alınmıştır (karar no: 45, tarih: 19.01.2009).

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.F.E., Konsept: K.T., Dizayn: K.T., A.A., Analiz veya Yorumlama: K.T., A.A., A.F.E., Literatür Arama: K.T., Yazan: K.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2009/03 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64:471-478.
2. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, Androulakis E, Antoniadou C, Toutouzou K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des*. 2011;17:4089-4110.
3. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121-1135.
4. Ghisi GL, Durieux A, Pinho R, Benetti M. Physical exercise and endothelial dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:e130-137.
5. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-3488.
6. Ivanova M, Artusi C, Boffa GM, Zaninotto M, Plebani M. HPLC determination of plasma dimethylarginines: method validation and preliminary clinical application. *Clin Chim Acta*. 2010;411:1632-1636.
7. Ng YYH, Dora KA, Lemmey HAL, Lin J, Alden J, Wallis L, et al. Asymmetric Dimethylarginine Enables Depolarizing Spikes and Vasospasm in Mesenteric and Coronary Resistance Arteries. *Hypertension*. 2024;81:764-775.
8. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33:652-658.
9. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial

- dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98:1842-1847.
10. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res*. 2003;57:244-252.
 11. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*. 2001;358:2127-2128.
 12. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 1997;95:2068-2074.
 13. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci*. 1998;62:2425-2430.
 14. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis*. 2001;158:425-430.
 15. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37:489-492.
 16. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:594-600.
 17. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2113-2117.
 18. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999;99:3092-1095.
 19. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res*. 2000;87:99-105.
 20. Tang WJ, Hu CP, Chen MF, Deng PY, Li YJ. Epigallocatechin gallate preserves endothelial function by reducing the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level. *Can J Physiol Pharmacol*. 2006;84:163-171.
 21. Tan B, Jiang DJ, Huang H, Jia SJ, Jiang JL, Hu CP, et al. Taurine protects against low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction by the DDAH/ADMA pathway. *Vascul Pharmacol*. 2007;46:338-345.
 22. Horton AA, Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1987;18:27-79.
 23. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*. 1997;43:1209-1214.
 24. Esterbauer H, Wäg G, Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *Br Med Bull*. 1993;49:566-576.
 25. Oishi Y, Wakatsuki T, Nishikado A, Oki T, Ito S. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2000;11:77-81.
 26. Yu XJ, Li YJ, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci*. 1994;54:753-758.
 27. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-1554.
 28. Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Förstermann U. Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y⁺ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide*. 1997;1:65-73.
 29. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572-575.
 30. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J Biol Chem*. 1991;266:4244-4250.
 31. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11:81-128.
 32. Kesavulu MM, Rao BK, Giri R, Vijaya J, Subramanyam G, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;53:33-39.
 33. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem*. 2001;47:887-892.
 34. Niedernhofer LJ, Daniels JS, Rouzer CA, Greene RE, Marnett LJ. Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells. *J Biol Chem*. 2003;278:31426-31433.
 35. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein, and cardiovascular disease. *Thromb Haemostasis*. 1999;3:287-293.
 36. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem*. 2007;53:273-283.
 37. Wahle KWJ, Heys SD. Atherosclerosis: hücre biyolojisi ve lipoproteinler *Current Opinion in Lipidology*. 2008;19:435-437.
 38. Päivä H, Laakso J, Ruokonen I, Luomala M, Saarela M, Solakivi T, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA), nitrate and the indices of low-density lipoprotein oxidation. *Clin Chim Acta*. 2006;371:97-101.
 39. Zhang WZ, Venardos K, Finch S, Kaye DM. Detrimental effect of oxidized LDL on endothelial arginine metabolism and transportation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40:920-928.
 40. Grotto D, Santa Maria LD, Boeira S, Valentini J, Charão MF, Moro AM, et al. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;43:619-624.
 41. Londero D, Lo Greco P. Automated high-performance liquid chromatographic separation with spectrofluorometric detection of a malondialdehyde-thiobarbituric acid adduct in plasma. *J Chromatogr A*. 1996;729:207-210.
 42. Jorge PA, Almeida EA, Ozaki MR, Jorge M, Carneiro A. Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos [Effects of atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, and simvastatin on endothelial function, lipid peroxidation, and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:314-319.
 43. Zinellu A, Paliogiannis P, Usai MF, Carru C, Mangoni AA. Effect of statin treatment on circulating malondialdehyde concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemostasis*. 2019;10:2040622319862714.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2024.54264

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2024;2(2):61-63

İleri Evre Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu Olan Bir Hastada Kombinasyon Tedavisinin Önemi

The Importance of Combination Therapy in a Patient with Advanced Stage Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension

✉ Nedret Ülvan¹, ✉ Ajar Koçak², ✉ Nurtaç Özer³

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

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

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ ventrikül yetersizliği ve yüksek mortalite oranları ile karakterize, ilerleyici bir vasküler hastalıktır. Tedavi stratejilerinde tekli ilaç kullanımı, sınırlı etkinlik göstermiştir. Bu nedenle, kombine tedavi yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmıştır. Kombinasyon tedavisi, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve prostasiklin analogları gibi farklı mekanizmalar üzerinden etkili olan ajanların bir arada kullanılmasını içerir. Bu yaklaşım, vasküler dirençte belirgin bir azalma, yaşam kalitesinde artış ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama ile sonuçlanabilir. Son klinik çalışmalar, kombine tedavinin hem hemodinamik parametrelerde hem de uzun dönem hasta sonuçlarında tekli tedaviye göre üstün olduğunu göstermektedir. Bu derleme, PH tedavisinde kombinasyon stratejilerinin etkinliğini, güvenilirliğini ve gelecekteki araştırmalar için potansiyel alanları ele almayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, kombinasyon tedavisi, hemodinamik parametreler

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive vascular disease characterized by right ventricular failure and high mortality rates. Monotherapy in treatment strategies has shown limited efficacy, leading to an increasing emphasis on combination therapy approaches. Combination therapy involves the concurrent use of agents targeting different pathways, such as endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, and prostacyclin analogs. This approach can result in significant reductions in vascular resistance, improvements in quality of life, and a slowing of disease progression. Recent clinical studies have demonstrated that combination therapy is superior to monotherapy in both hemodynamic parameters and long-term patient outcomes. This review aims to explore the efficacy, safety, and potential future research areas of combination strategies in the treatment of PH.

Keywords: Pulmonary hypertension, combination therapy, hemodynamic parameters

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arterlerde artmış kan basıncı ile karakterize edilen bir durumdur ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre beş gruba sınıflandırılır: Grup 1: Pulmoner

arteriyel hipertansiyon (PAH), Grup 2: Sol kalp hastalıklarına bağlı PH, Grup 3: Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH, Grup 4: Kronik tromboembolik PH (KTEPH), ve Grup 5: Diğer nedenlere bağlı PH. PH, kalbin sağ ventrikülüne ek bir



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Nedret Ülvan, 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: 30.08.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.09.2024



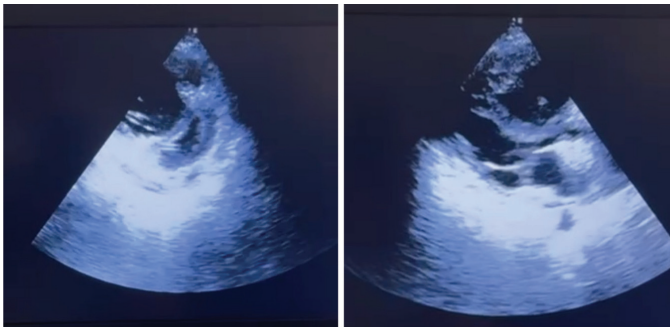
Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

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

yük bindirir ve zamanla sağ kalp yetersizliğine yol açabilir. Tanı, klinik semptomlar, transtorasik ekokardiyografi (TTE), sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ve diğer görüntüleme yöntemlerini içerir. Bu olgu sunumunda, 37 yaşında, ileri evre PAH olan bir kadın hastada uygulanan kombinasyon tedavisi rejimini ve takibini tartışacağız.

OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında kadın hasta, egzersiz sırasında gelişen nefes darlığı şikayetiyle dış merkez kardiyoloji kliniğine başvurmuştur. Bu olgu sunumunun yayınlanması için hastanın yazılı onamı alınmıştır. Hastanın 28 yaşında komplikasyonsuz bir gebelik geçirdiği öğrenildi. Zamanla efora intoleransının geliştiğini ve bu durumun günlük işlerini aksatması üzerine hastaneye başvurduğunu belirtti. Çekilen elektrokardiyografide: Sinüs ritmi, sağ dal bloğu ve non-spesifik bulgular mevcuttu. Yapılan TTE'de, ejeksiyon fraksiyonu %64, orta ciddi triküspit kapak yetersizliği, sistolik pulmoner arteriyel basınç (sPAB): 105 mmHg, sağ ventrikül dilatasyonu ve D şeklinde sol ventrikül mevcuttu (Şekil 1). Göğüs hastalıkları ile yapılan konsey sonucunda yapılan solunum fonksiyon testi ve toraks tomografik incelemesinde, belirgin bir akciğer patolojisi izlenmesi. Aynı zamanda yapılan ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinden KTEPH ile uyumlu bir bulgu bulunmadığı öğrenildi. Transözofageal ekokardiyografide de herhangi bir konjenital kalp hastalığı bulgusu gözlemlenmemiştir. Hastanın şikayetlerinin artması üzerine 2015 yılında yapılan SKK'de ortalama pulmoner arteriyel basınç: 85 mmHg, pulmoner kapiller kama basıncı: 12 mmHg, sağ atriyum basıncı: 16 mmHg, pulmoner vasküler direnç: 4 woods birimi (WU), vazoreaktivite testi negatif olarak raporlanmıştır. Hastaya bu sonuçlar üzerine başlangıç tedavisi olarak ambrisentan 10 mg ve tadalafil 40 mg başlandı, ancak bu tedavi kötü tolere edildiği ve hastanın fonksiyonel sınıfı daha da kötüleştiği öğrenildi. Bunun üzerine tedavinin macitentan 10 mg 1x1 ve riociguat 3x1 titrasyon tedavisi ile değiştirildiği bildirildi. Bu tedaviye seleksipag da eklenmiş ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kesilmiştir. Masitentan ve



Şekil 1. Transtorasik ekokardiyografi, kısa aks ve parasternal uzun aks D-septum

riociguat kombinasyon tedavisi ise 2022 yılına kadar fonksiyonel sınıf II olarak devam eden hastanın, bu tarih itibarıyla dispnesinin arttığı ve TTE'de sPAB 130 mmHg, TAPSE 9 mm, sağ kalp büyümesi ve şiddetli triküspid regürjitasyonu olduğu öğrenilmiştir. Yapılan kan biyokimya analizinde NT-proBNP'nin 8760 pg/mL ve hafif anemisin geliştiği öğrenildi (hemoglobin: 9,9 gr/dL). Bütün bu durumlar neticesinde hastaya tekrar SKK yapılmasına karar veriliyor ve ortalama PAB: 80 mmHg, PVR: 23 WU RAP: 14 mmHg olarak rapor ediliyor. Tedaviye eklenen inhale iloprostun da iyi tolere edilemediği, çeşitli solunum yolu irritasyon bulguları ve gastrointestinal yan etkilerin geliştiği öğrenildi. Hasta, semptomların kötüleşmesi nedeniyle 2022 yılı itibarıyla kendi isteği ile merkezimize başvurmuştur. Genetik testler, romatoloji ve göğüs hastalıkları değerlendirmelerinde spesifik bir neden bulunamadı. Yapılan multidisipliner konseyde riociguatın kesilmesine, tadalafil 40 mg başlanmasına ve intravenöz prostasiklin öncesinde yakın takip ile tekrar seleksipag başlanılmasına karar verildi. Titrasyon denetimi günlük olarak teletıp yolu ile bizzat hekim tarafından yönetildi. Şu anda hasta macitentan 10 mg 1x1, tadalafil 20 mg 1x2 ve seleksipag 800 mg 2x1 kullanmaktadır. Altı dakikalık yürüme mesafesi 258 metreden 405 metreye çıkmış ve hasta oksijen tedavisi olmadan fonksiyonel sınıf II olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

PH'nin yönetimi etiyolojiye bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastamız Grup 1 PAH olarak sınıflandırılmıştır. PAH'de yaygın olarak kullanılan tıbbi tedaviler endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. Seleksipag gibi prostasiklin analogları da eklenebilir, ancak gastrointestinal yan etkiler bu tedavilerin tolere edilmesini etkileyebilir. Ambrisentan, tadalafil ve seleksipag gibi ajanların PAH tedavisindeki etkinliği literatürde iyi bir şekilde belgelenmiştir. Bir çalışma, ambrisentan ve tadalafil kombinasyonunun PH hastalarında semptomları iyileştirdiğini göstermiştir (1). Ancak, olgumuzda bu tedavi kombinasyonu yeterli yanıt sağlamamış, ayrıca inhale iloprost da iyi yanıt vermemiştir. Dış merkezde başlanan seleksipag da gelişen gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kesilmiştir. Merkezimizde tekrar bu ilaç yakın denetim altında başlanmış, olası yan etkiler yönünden hasta sık kontrol edilip, motivasyon ile ilaç uyumu sağlanmıştır. Genetik testlerin negatif sonuçları genetik faktörlerin bu hastanın durumunu etkilemediğini önermektedir. Romatolojik ve göğüs hastalıkları değerlendirmeleri de başka bir neden bulamamış ve bu durum potansiyel olarak nadir bir primer PAH formunu işaret etmektedir. Hasta mevcut tedaviye iyi yanıt vermekte ve fonksiyonel kapasitesi artmıştır. Şu anda intravenöz prostasiklin tedavi planında yer almamaktadır. Ancak, düzenli takip ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi önemlidir (1-5).

SONUÇ

Bu olgu, PH hastalarında karşılaşılan zorlukları ve yanıtları göstermektedir. Tedavi yanıtlarının kişiselleştirilmesi, fonksiyonel sınıfın iyileştirilmesi ve uzun vadeli izlemin önemi büyüktür. Ayrıca, hastada yakın takip, daha önce gelişen yan etkilerin erken fark edilmesi ve tedavi uyumunun sağlanması açısından kritik bir rol oynamaktadır.

*Etik

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ü., A.K., N.Ö., Konsept: N.Ü., A.K., N.Ö., Dizayn: N.Ü., A.K., N.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.Ü., A.K., N.Ö., Analiz veya Yorumlama: N.Ü., A.K., N.Ö., Literatür Arama: N.Ü., A.K., N.Ö., Yazan: N.Ü., A.K., N.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889.
2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373 (26):2522-2533.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Bida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731.
4. Lareo A, Nuche J, Cristo Ropero MJ, Arribas Ynsaurriaga F, Oliver E, Escribano-Subías P. Recent advances in the pharmacotherapy of pulmonary hypertension: practical considerations. *Kardiol Pol.* 2021;79 (4):386-392.
5. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50 (2):1700889.