

SİSTEMİK SKLEROZU OLAN HASTALARDA AORTUN ELASTİK YAPISI İLE PLAZMA ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN (ADMA) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zuhal Arıttürk,¹ Şevin Dağ,² M. Ali Elbey,¹ Hasan Kaya,¹ Faruk Ertaş,¹ Mehtap Bozkurt,² Remzi Çevik,² Derya Uçmak³

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Diyarbakır

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Diyarbakır

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Diyarbakır

ÖZET

Amaç: Endotel işlev bozukluğu ve vaskülopati sistemik sklerozun temel patogenetik özellikleridir. Plazma asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyeleri artışı sistemik sklerozlu hastalarda endotel işlev bozukluğuna katkıda bulunan faktörlerdendir. Biz bu çalışmada sistemik sklerozu olan hastalarda aortun elastik yapısı ile ADMA arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Materyal ve Metod: Sistemik skleroz tanısı ile izlenen 30 hastada (28 kadın, ort. yaş 40,7±11,6 yıl) ve 30 sağlıklı bireyde (27 kadın, ort. yaş 40,6±13,7 yıl) kan ADMA seviyeleri ölçüldü. Aortun elastik özellikleri ekokardiyografik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Sistemik sklerozlu hastalarda ortalama

ADMA seviyeleri 0,44±0,22 µmol/l iken kontrol grubunda 0,26±0,18 µmol/l idi (p=0,055). Hasta grubunda sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve aortik ‘strain’ daha yüksek (sırasıyla; p=0,027, p=0,048, p=0,037), diyastolik kan basıncı ve aortik distansibilite daha düşük (sırasıyla; p=0,039, p=0,045) olarak saptandı. ADMA ile aortik elastikiyet arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: Kan ADMA seviyeleri sistemik skleroz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak ADMA düzeyleri ile aortik elastikiyeti (aortik ‘strain’, distansibilite ve aortik sertlik indeksi) arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, asimetrik dimetilarginin, aort Nobel Med 2013; 9(3): 110-115

THE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE (ADMA) AND AORTIC STIFFNESS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

ABSTRACT

Objective: Endothelial dysfunction and vasculopathy are crucial pathogenic factors in systemic sclerosis. Increased concentrations of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) may also contribute to endothelial dysfunction in patients with systemic sclerosis. We evaluated the relationship between ADMA and aortic elastic properties in patients with systemic sclerosis.

Material and Method: Plasma ADMA levels were measured in 30 patients with systemic sclerosis (28 females, mean age 40.7±11.6) and 30 healthy subjects (27 females,

mean age 40.6±13). Aortic stiffness was determined with echocardiography.

Results: In patients with systemic sclerosis, the mean value of ADMA was 0.53±0.13 µmol/l compared with 0.46±0.15 µmol/l for control group. Systolic blood pressure, pulse pressure and aortic 'strain' were found to be higher in patients with systemic sclerosis (p=0.027, p=0.048, p=0.037, respectively), diastolic blood pressure and aortic distensibility was found lower in systemic sclerosis (p=0.039, p=0.045, respectively). There was no significant correlations between ADMA and aortic 'strain'.

Conclusion: ADMA serum levels were increased in patients with systemic sclerosis, but no significant correlation was found between ADMA and aorta's elastic structure (aortic 'strain', distensibility, and aortic stiffness index).

Key Words: Systemic sclerosis, asymmetric dimethylarginine, aorta Nobel Med 2013; 9(3): 110-115

GİRİŞ

Sistemik skleroz viseral organların ve derinin fibrozisi ile karakterize etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir bağ dokusu hastalığıdır.¹ Mikrovasküler tutulumun sık olduğu bir vaskülopati ile seyreden sistemik sklerozda, nadir olarak bilinmesine karşın makrovasküler tutulumun da varlığına dair bilgiler gittikçe artmaktadır.^{2,3}

Sistemik sklerozlu hastalarda başta pulmoner arteriyel hipertansiyon olmak üzere perikardit, ritim-ileti bozuklukları, endotel işlev bozukluğu ve kalp yetersizliği gibi çeşitli kalp-damar tutulumları gelişebilir.⁴ Bu hastalarda kalp tutulumunun varlığı önemli bir ölüm belirtisi olup, durumun erken tespiti yaşamsal öneme sahiptir.⁵ Gerek pulmoner gerekse arteriyel tutulumun vazodilatör ilaçlarla tedavisinin mümkün olması bu patolojilerin erken tespitini klinik açıdan daha da önemli hale getirmektedir.

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endotel nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin endojen yarışmalı inhibitörüdür ve endotel NOS'nin üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır. ADMA, nitrik oksiti (NO) inhibe ederek damar kompliyansını azaltmakta ve damar direncini artırmaktadır.¹ ADMA gibi endotel işlev bozukluğunu gösterebilen biyobelirteçler sistemik sklerozlu hastaların kalp tutulumunu değerlendirmek için yararlı olabilir.

Aortik sertlik, aort duvarının mekanik gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Aort elastikiyeti yaşlanma, sigara kullanımı, ateroskleroz, hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak bozulabilmektedir.⁶ Vasküler duvarda düz kas hücre artışı, mononükleer lenfositler ve diğer inf-

lamatuar hücreler, matriks metalloproteinazları, sitokinler, hücre adezyon moleküllerinin artışı da arteriyel sertlikte sorumlu tutulan endojenik faktörlerdir.⁶ Sistolik kan basıncında artma, diastolik kan basıncında ve genişleyebilme (distensibility) yeteneğinde azalma şeklinde kendini gösteren aortik sertliğin kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁶ Noninvazif yöntemlerle kolaylıkla değerlendirilebilen aortik sertliğin başlıca ölçüm indeksleri aortik distensibilite (AD) ve aortik 'strain'dir (AS).

Bu çalışmanın amacı, sistemik sklerozlu hastalarda vasküler tutulumun noninvazif yöntemlerle değerlendirilmesi ve nedeni olabilecek fizyopatolojik mekanizmalardan NO yarışmalı inhibitörü olan ADMA arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, Ekim 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniği ile Dermatoloji polikliniğine başvuran, bilinen bir kalp hastalığı olmayan ve Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı konan 30 hasta (28 kadın, 2 erkek, ort. yaş: 40,7±11,6 yıl) ile bel ve diz ağrısı nedeniyle Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğe başvuran, yapılan tetkikler sonucunda romatolojik herhangi bir patoloji saptanmayan benzer yaşta 30 birey (27 kadın, 3 erkek, ort. yaş 40,6±13,7 yıl) alındı. Tüm bireylerin ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve demografik özellikler, kullanılan ilaçlar kaydedildi. EKG kayıtları alındı. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kardiyomiyopati, doğumsal kalp hastalıkları, periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, →

SİSTEMİK SKLEROZU OLAN HASTALARDA AORTUN ELASTİK YAPISI İLE PLAZMA ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN (ADMA) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri			
	Sistemik skleroz (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	40,7±11,6	40,6±13,7	0,165
Kadın cinsiyet (%)	28 (93,3)	27 (91,3)	0,108
Hemoglobin (mg/dl)	11,6±1,3	12,4±1,3	0,187
Hematokrit (%)	37,6±3,1	38,8±6,1	0,171
Trombosit-sayısı (10 ³ /micL)	288,8±123,5	225,7±65,3	0,093
Trigliserit (mg/dl)	117,9±84,1	119,2±97,5	0,065
Total kolesterol (mg/dl)	176,0±53,8	166,0±45,6	0,345
HDL kolesterol (mg/dl)	45,7±15,2	46,8±11,3	0,255
LDL kolesterol (mg/dl)	111,1±33,3	115,7±25,8	0,114
Açlık kan şekeri (mg/dl)	89,48±25,55	88,06±58,54	0,145
ADMA (μmol/l)	0,53±0,13	0,46±0,15	0,055

ADMA: Asimetrik dimetilarginin

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik ve aortik elastikiyet özellikleri			
	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138,34±20,2	125,77±21,75	0,002
Diastolik kan basıncı (mmHg)	75,17±10,65	85,12±15,57	0,007
Nabız basıncı (mmHg)	63,06±11,51	45,32±12,75	0,003
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	42,3±2,1	41,7±3,5	0,067
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	31,1±6,5	29,4±3,4	0,074
Sol atriyum çapı	35,2±2,8	37,4±3,4	0,088
Ejeksiyon fraksiyonu	64,65±35,36	66,32±33,81	0,065
Pulmoner arter sistolik basıncı (mmHg)	35±10,2	25±10	0,012
Aort sistolik çap (cm)	25,17±3,26	24,12±4,32	0,063
Aort diastolik çap (cm)	29,08±3,75	27,96±4,21	0,128
Aortik 'strain' (%)	15,61±18,49	11,25±35	0,04
Aortik distensibilite (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	0,023±1,04	0,032±2,04	0,012
Aortik sertlik indeksi (β indeksi)	25±0,11	18±0,22	0,003

önemli kalp kapak hastalığı, ritim bozuklukları, sistemik skleroz dışında kollajen doku hastalığı varlığı, ACE inhibitörleri, metformin, östrojenler, D vitamini, folik asit, fenofibrat gibi ilaç kullanım öyküsü olanlar, sigara içenler, aortu tutan sistemik hastalıkları olan hastalar, aort anevrizması olanlar, gebelik veya bilinen herhangi bir sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan bireyler çalışma konusunda bilgilendirildi ve yazılı onam formu alındı. Çalışmamız üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı.

Ekokardiyografik inceleme ile eşzamanlı tüm olguların sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı, muayene öncesi ve yatar pozisyonunda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden civalı sfigmomanometre kullanılarak üç ölçümün ortalaması olarak not edildi.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalar ekokardiyografi laboratuvarında EKG monitorizasyonu eşliğinde, GE VIVID S6 marka eko-

kardiyografi cihazı ile incelemeye alındı. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonunda ve sol yana yatar şekilde, apikal 4 boşluk, 2 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks, Doppler, renkli Doppler ve M mod kesitleri uygun pencereler bulunarak inceleme yapıldı. Sol atriyum ile sol ventrikülün birleşme noktasında, mitral ön yaprakçığının net olarak izlendiği parasternal uzun eksenden, M-mod ekokardiyografi incelenmesi yapıldı. Aort, mitral kapak ve diğer kapak yapı ve akımları değerlendirildi, perikard yaprakları ile kalbin komşuluğundaki yapılar incelendi. Kalbin sistolik fonksiyonları Simpson yöntemi ile (sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri ölçülerek) belirlendi. Renkli Doppler ekokardiyografi ölçümleriyle kapaklardaki kaçaklar değerlendirildi. Tüm ölçümler en az 3 ardışık kalp siklusu alınarak hesaplandı. Septum ve sol ventrikül diyastol ve sistol çapları (İVSDd, İVSSd, LVDD ve LVSD) ölçüldü. Parasternal uzun eksen görüntülerinden alınan M mod görüntüler ile asendan aorta sistolik ve diyastolik çapları aort kapağın yaklaşık 3 cm üzerinden, sistol ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı. Aortun sistolik çapı (ASÇ), aort kapağı tam açık konumda iken, aortun diyastolik çapı (ADÇ) EKG kayıtlarında QRS'nin tepe noktası ile eş zamanlı olarak ölçüldü. Arka arkaya 3 atımda ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı.

Aortik sertlik aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:⁷⁻¹⁰

Aortik 'strain' (%) = 100 x (ASÇ - ADÇ) / ADÇ

Aortik sertlik indeksi (Beta indeksi) = In (sistolik basınç / diyastolik basınç) / Aortik 'strain'

Distensibilite (cm².dyn⁻¹.10⁻³) = 2 x Aortik 'strain' / nabız basıncı

Asimetrik dimetilarginin ölçümü

Vakumlu EDTA'lı tüpler kullanılarak antekübital venden kan örnekleri alındı, tüpler +4°C'de birkaç dakika santrifüj edildi ve plazma örnekleri analiz edilene kadar -80°C'de dercede muhafaza edildi. ADMA konsantrasyonları ADMA ELISA (Enzyme Immunoassay) kit (Immune Diagnostic) kullanılarak mikro ELISA yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel Yöntemler

Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler medyan ve interkuartil range, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemle (One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile) incelendi. İkisi de numerik olan ADMA seviyeleri ile aortik sertlik parametrelerinin karşılaştırmasında Pearson korelasyon testi kullanıldı. p değerinin <0,05 olması anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.→

BULGULAR

Grupların temel demografik klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1’de gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, hemogram değerleri, biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark yoktu. Kan ADMA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı (p=0,055) (Tablo 1).

Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı sistemik skleroz grubunda daha yüksek iken diyastolik kan basıncı daha düşük olarak bulundu (Tablo 2). Kalp hızı ve temel ekokardiyografik ölçümler (sol atriyum çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları ve işlevleri, kapak yapıları ve akımları) çalışma grupları arasında benzerdi. Pulmoner arter sistolik basıncı sistemik skleroz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ölçüldü. Aortun sistolik ve diyastolik çapları her iki grupta benzer idi. Aortik ‘strain’ ve aortik sertlik indeksi (β indeksi) sistemik skleroz grubunda yüksek saptanırken aortik distensibilite daha düşük olarak bulundu.

ADMA düzeyleri ile aortik elastikiyeti gösteren ‘strain’, distensibilite ve aortik sertlik indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3). ADMA düzeyleri ile ve ortalama pulmoner arter basıncı (p=0,637), sol ventrikül sistolik işlevi (p=0,269), sol ventrikül doku Doppler parametreleri (mitral anulus erken diyastolik dalga hızı (e) (p=0,942), mitral anulus geç diyastolik dalga hızı (a) (p=0,61), standart Doppler parametreleri erken diyastolik (E) dalga hızı (p=0,988), geç diyastolik (A) dalga hızı (p=0,818) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Aortik elastikiyet parametreleri ile mitral anulus erken diyastolik dalga hızı (e) (p=0,130), geç diyastolik (A) dalga hızı (p=0,278), doku Doppler parametreleri (mitral anulus erken diyastolik dalga hızı (e) (p=0,948), mitral anulus geç diyastolik dalga hızı (a) (p=0,976) ve sol ventrikül sistolik işlevi (p=0,342) arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada sistemik skleroz tanısı ile izlenmekte olan ve bilinen kalp damar hastalığı veya risk faktörü bulunmayan hastalarda erken kardiyovasküler sistem tutulum bulgularından endotel işlev bozukluğu ve/veya aort sertliğinde artış olup olmadığı araştırılmış ve bu iki bulgunun birbiriyle ilişkisi bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının temel klinik ve ekokardiyografik özellikleri benzer olmakla birlikte, endotel işlev bozukluğu belirteci olan ADMA değerleri -istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

Tablo 3: ADMA ile aortik ‘strain’ parametreleri arasındaki ilişki

	r	p
Aortik ‘strain’ (%) & ADMA	-0,319	0,092
Aortik distensibilite ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$) & ADMA	-0,385	0,069
Aortik sertlik indeksi (β indeksi) & ADMA	+0,177	0,385
ADMA: Asimetrik dimetilarginin		

olmasa da, sistemik skleroz grubunda daha yüksek, aort sertliği ile ilişkili parametreler de yine sistemik skleroz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, aort elastikiyeti daha azalmış bulundu. Bu bulgular sistemik sklerozlu hastalarda rutin klinik değerlendirme sonuçları normal sınırlar içinde dahi olsa, ek değerlendirme yapıldığında erken kardiyovasküler tutulumun saptanabileceğini göstermektedir.

Sistemik skleroz endotele bağımlı erken vazodilatasyonun bozulması ve sitokin üretiminin artmasına neden olan lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir.² Endotel işlev bozukluğu, işlevleri değerlendiren çeşitli testler veya biyobelirteçlerin ölçülmesiyle anlaşılabilir. Son yıllarda, endotelyal NOS’nin endojen inhibitörü olan ADMA, kardiyovasküler hastalıklardaki endotelyal işlev bozukluğunun tespitinde kullanımı artan bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır.¹¹ ADMA’nın sistemik sklerozun diffüz kutaneöz tipi ile pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişen sistemik skleroz hastalarında arttığı bildirilmiştir.¹¹

Dooley ve ark. ADMA konsantrasyonunun Raynaud fenomeni ve sınırlı sistemik sklerozda artmış olduğunu göstermişler ve sistemik sklerozda bozulmuş endotel fonksiyonların nedeninin bozulmuş NO metabolizmasına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹¹ Çalışmamızda 9 hasta sınırlı, 21 hasta diffüz sistemik sklerozlu idi. Hastalarda ADMA seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ama aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Sınırlı ve diffüz sklerozlu hasta grupları arasında ADMA seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu. Bununla bağlantılı olarak yakın zamanda Dimitroulas ve ark. asemptomatik sistemik sklerozlu 52 hastada ekokardiyografik ölçümler ile NT-proBNP ve ADMA seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış ve çalışmanın sonucunda asemptomatik hastalarda sol ve sağ ventrikül diyastolik işlevlerinin bozuk olduğunu buna ilaveten NT-proBNP ve ADMA seviyelerinin bozulmuş ekokardiyografik değerlerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹² Aortik elastikiyet hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda incelenmiş ve izlem çalışmalarında kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur.¹³⁻¹⁶ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 38 sistemik skleroz hastasında arteriyel elastikiyet değerlendirilmiş, Tensioclinic arteriograph yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada arteriyel yatakta değişiklik olduğu →

SİSTEMİK SKLEROZU OLAN HASTALARDA AORTUN ELASTİK YAPISI İLE PLAZMA ASİMETRİK DİMETİLGİRGİNİN (ADMA) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

gösterilmiştir. Bunun yanında artmış arteriyel sertlik ve artmış nabız dalga yansımalarının santral arteriyel basıncın artmasına güçlü etkileri olduğu belirlenmiştir. Artmış arteriyel sertliğin sistemik sklerozlu hastalarda kardiyovasküler riski artırdığı sonucuna varılmıştır.¹⁷ Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunun sayıları, yaş ve cinsiyetleri açısından bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Kullanmış oldukları Tensioclinic arteriograph yöntemi kolay, hızlı ve non-invaziv bir yöntemdir, ancak bizim çalışmamızda hesaplanan ölçümler ekokardiyografi aracılığı ile olduğundan hastaların aynı zamanda kardiyak yapı ve fonksiyonlarının da ekokardiyografi ile daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlanmıştır. Yıldız ve ark. kronik inflamatuvar romatolojik hastalıklarda nabız dalga hızı (pulse wave velocity) ölçülerek arteriyel sertlik değerlendirmiş ve çeşitli romatolojik hastalıklarda (SLE, romatoid artrit, sistemik skleroz vs.) arteriyel sertliğin arttığını göstermişlerdir.¹⁸

Yine 17 sistemik skleroz tanılı hasta ile yapılan bir başka çalışmada sistemik sklerozun arteriyel duvar sertliği ve endotel fonksiyonları üzerine olan etkisi araştırılmış; brakial arterde endotel bağımlı akım aracılı dilatasyon (FMD) testi kullanılarak nabız dalga hızı (pulse wave velocity) ve augmentasyon indeksi ölçülmüş, sonuçta sistemik sklerozlu hastalarda nabız dalga hızı ile augmentasyon indeksinin arttığını ve endotel bağımlı dilatasyonun da anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.¹⁹

Moyssakis ve ark. çalışmalarında sistemik sklerozda artmış olan arteriyel sertliğin cilt ve akciğerlerdeki inflamatuvar fibrotik süreçten bağımsız olduğunu göstermişlerdir.²⁰

Bizim çalışmamızda da tüm bu çalışmaları destekler şekilde hasta grubunda aortik distensibilite ve diastolik kan basıncı daha düşük, aortik 'strain', sertlik indeksi (β indeksi) ve sistolik kan basıncı daha yüksek olarak saptanmıştır.

Yakın tarihli bir başka çalışmada sistemik sklerozda endotel hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin işlev bozukluğu olduğunun göstergesi olan endotel bağımlı akım aracılı arteriyel genişleme ve nitrogliserin ile tetiklenen endotel bağımlı olmayan arteriyel genişlemenin bozulduğu gösterilmiştir.²¹ Bunun yanında kan basıncı normal sınırlarda olan sistemik sklerozlu hastalarda arteriyel elastikiyetin bozulduğu da gösterilmiştir. Ancak endotel işlev bozukluğu ile arteriyel elastikiyet arasında bağlantı olmadığı ifade edilmiştir.

Bunun endotel hücrelerinin aktivitesinin artması ve inflamasyonun endotel hücrelerinde hasar oluşturmaya bağlı olduğu, arteriyel elastikiyetin ise aterosklerotik sürecin bir parçası olduğu ve endotel hücre hasarının aterosklerozun başlamasında anahtar rol oynadığı belirtilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın verileri ile uyumlu ve destekler şekilde sistemik sklerozda endotel hücre hasarı ve onun tetiklediği aterosklerozun asemptomatik hasta grubunda gelişebileceğini göstermektedir.²¹

Roustit ve ark. yapmış oldukları çalışmada 42 sistemik skleroz hastası, 36 Raynaud fenomeni olan ve 33 sağlıklı insanda brakial arter akım aracılı dilatasyon ve parmaklarda tıkanıklık sonrası reaktif kızarıklık değerlendirilmiştir.²² Çalışmanın sonucunda brakial arter endotelinin işlevlerinin normal olmasına karşılık mikrovasküler işlevlerin bozulmuş olduğunu göstermişler ve endotel işlevleri ile dijital kutanöz makrovasküler işlevler arasında ilişki bulunmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Olgu sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bu durum olgu dışlama kriterlerinin fazlalığından kaynaklanmış olmakla birlikte, hasta grubundaki ADMA seviyeleri ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmaması ve ADMA ile aort sertliği arasında ilişki saptanamamasının bir nedeni de olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda ADMA seviyeleri ile aortik sertlik arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak her iki değerin de hasta grubunda yüksek bulunuşu, endotel işlevlerinde bozulmaya yol açan aynı fizyopatolojik sürecin farklı yansımaları olarak değerlendirilmiştir.

Rutin klinik ve ekokardiyografik incelemede normal olarak değerlendirilen sistemik sklerozlu hastalarda, ileri tetkik yapılması halinde endotel işlevlerinde ve aort elastikiyetinde bozulma saptanabilmektedir. Özellikle ekokardiyografi ile kolaylıkla değerlendirilebilen aort sertliği incelemesinin rutin ekokardiyografik incelemeye eklenmesi bu hastalarda erken kardiyovasküler tutulumun bir göstergesi olabilir. Sistemik skleroz olgularında endotel işlevleri ile aort elastikiyeti arasındaki fizyopatolojik ilişkileri daha net ortaya koymak için daha ileri klinik çalışmalar gerekmektedir.

İLETİŞİM İÇİN: Zuhâl Artürk Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır zariturk@yahoo.com
GÖNDERDİĞİ TARİH: 24 / 08 / 2012 • **KABUL TARİHİ:** 25 / 02 / 2013

KAYNAKLAR

1. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Sfetsios T, et al. Asymmetrical dimethylarginine in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 1682-1685.
2. Blaise S, Maas R, Trocme C, et al. Correlation of biomarkers of endothelium dysfunction and matrix remodeling in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatology* 2009; 36: 5.
3. Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CGM. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology* 2008; 47: 578-583.
4. Deswal A, Follansbee W. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 841-849.
5. Karabay CY, Karaahmet T, Tigen K. Cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis: insights from electromechanical characteristics of the heart. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 643-647.
6. Timar O, Soltész P, Szamosi S, et al. Increased Arterial stiffness as the Marker of Vascular Involvement in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 7.
7. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 78-82.
8. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S-I, et al. Non-invasive assesment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 678-687.
9. Michelfelder E, D-Kudomirsky A, Lloyd TR, et al. Echocardiographic assesment of aortic compliance and distensibility before and after coarctation of the aorta repair (Abstract): *J Am Soc Echo* 1994; 7: 13.
10. Sehested J, Baandrup U, Mikkelsen E. Different activity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. *Circulation* 1982; 65: 60-65.
11. Dooley A, Gao B, Bradley N, et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology* 2006; 45: 676-684.
12. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, et al. Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography: relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *J Rheumatol* 2010; 37: 993-999.
13. Pitsavos C, Toutouzias K, Dernellis J, et al. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998; 135: 604-608.
14. Baou K, Vlachopoulos C, Manesis E, et al. Aortic stiffness is increased in Patients With Hepatitis C Virus Seropositivity. *Artery Research* 2007; 1: 64-65.
15. Dağdelen S, Ergelen M, Soydiç S, ve ark. Diyabetik koroner arter hastalarında aortik 'Sertlik' ve 'Distensibilite' değişimi ve gliserol trinitratın etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 413-419.
16. Stefanadis C, Wooley CF, Dush CA, et al. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation: *J Cardiol* 1988; 18: 78-82.
17. Karoli NA, Rebrov AP. Arterial stiffness in patients with systemic sclerosis. (Abstract): *Ter Arkh* 2011; 83: 38-41.
18. Yıldız M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 83-88.
19. Cypiene A, Laucevicus A, Venalis A, et al. The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1517-1522.
20. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou V, et al. Aortic stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 251-254.
21. Rossi P, Granel B, Marziale D, et al. Endothelial function and hemodynamics in systemic sclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30: 453-459.
22. Roustit M, Simmons GH, Baguet JP, Carpentier P, Cracowski JL. Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1576-1583.