

Klinik Araştırma

Metabolik Sendromlu Hastalarda Subklinik Aterosklerozu Öngörmede Güncel Bir Ekokardiyografik Parametre: Aortik Yayılım Hızı

Yrd.Doç.Dr. Eftal Murat BAKIRCI*, Yrd.Doç.Dr. Hüsnü DEĞİRMENCI*, Yrd.Doç.Dr. Oruç Alper ONK**, Yrd.Doç.Dr. Levent DEMİRTAŞ***, Yrd.Doç.Dr. Emin Murat AKBAŞ***, Uzm.Dr. Hikmet HAMUR*, Yrd.Doç.Dr. Mutlu BÜYÜKLÜ*, Asist.Dr. Gökhan CEYHUN*, Prof.Dr. Ergün TOPAL*

* Erzinan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzinan

** Erzinan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Erzinan

*** Erzinan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erzinan

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı, metabolik sendrom (MS)lu hastalarda aortik yayılım hızı (AYH) ve karotis intima medya kalınlığı (KİMK) ile değerlendirilen subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: MS'lu 122 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 80 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. AYH ve KİMK ölçüldü. MS'lu hastalar KİMK ölçümüne göre, KİMK <0,9 mm olan 66 hasta grup 1, KİMK ≥0,9 mm olan 56 hasta ise grup 2 olmak üzere ikiye ayrıldı.

Bulgular: MS'lu hastalar önemli ölçüde artmış KİMK ve daha yüksek nötrofil lenfosit (N/L) oranı ve hs-CRP düzeylerine sahipti. AYH kontrole göre MS'lu hastalarda önemli ölçüde daha düşük idi (49,5±13,8 ve 54,4±8,2, p=0,005). Yine, AYH grup 1'e göre grup 2'de önemli ölçüde daha düşük idi (40,2±12,0 ve 57,5±9,7, <0,001). KİMK'nın AYH ile negatif (r=-0,494, p<0,001), N/L oranı (r=0,334, p<0,001) ve hs-CRP (r=0,167, p=0,018) ile pozitif korele olduğu bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi AYH (p<0,001), N/L oranı (p<0,001) ve sistolik kan basıncının (p=0,034) subklinik aterosklerozun (KİMK ≥0,9 mm) bağımsız prediktörleri olduğunu gösterdi.

Sonuç: AYH ölçümü, günlük ekokardiyografik muayenede kullanılabilen, kolay ve pratik bir yöntemdir. AYH MS'lu hastalarda subklinik aterosklerozun varlığının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aortik yayılım hızı, Karotis intima medya kalınlığı, Metabolik sendrom, Nötrofil lenfosit oranı

A Novel Echocardiographic Parameter for Predicting Subclinical Atherosclerosis in the Patients with Metabolic Syndrome: Aortic Propagation Velocity

Summary

Aim: The aim of our study was to investigate the relationship between aortic propagation velocity (APV) and subclinical atherosclerosis, as evaluated by carotid intima-media thickness (CIMT) measurement in the patients with metabolic syndrome (MS).

Material and Method: A total of 122 patients with MS and 80 age- and gender-matched controls were included into the study. APV and CIMT were measured. Patients were divided into two groups according to CIMT measurement: 66 patients with CIMT<0.9 mm were in Group 1 and 56 patients with CIMT ≥0.9 mm were in Group 2.

Results: The patients with MS had significantly increased CIMT and higher neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and hs-CRP levels than those of controls. APV was significantly lower in the patients with MS than the control group (49.5±13.8 vs 54.4±8.2, p=0.005). Also, APV was significantly lower in Grup 2 than in Grup 1 (40.2±12.0 vs 57.5±9.7, <0.001). CIMT was found to be correlated negatively with APV (r=-0.494, p<0.001) and correlated positively with NLR (r=0.334, p<0.001), and hs-CRP (r=0.167, p=0.018). Multivariate logistic regression analysis revealed that APV (p<0.001), NLR (p<0.001), and systolic blood pressure (p=0.034) were independent predictors of subclinical atherosclerosis (CIMT≥0.9 mm).

Conclusion: The measurement of APV is an easy and practical method which could be used in daily echocardiographic examination. APV can be used in the evaluation of the presence of subclinical atherosclerosis in the patients with MS.

Key Words: Aortic propagation velocity, Carotid intima-media thickness, Metabolic syndrome, Neutrophil to lymphocyte ratio

Giriş

Metabolik sendrom; bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite gibi aterosklerotik risk faktörleri ile karakterize bir hastalıktır.¹ MS prevalansı genel popülasyonda erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir.² Birçok epidemiyolojik çalışmada MS'un kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MS'lu hastalarda normal popülasyona kıyasla koroner arter hastalığında 3 kat artış olduğu saptanmıştır.^{3,4}

Ateroskleroza bağlı hastalıklar oluşmadan subklinik ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. Aterosklerozun yol açtığı koroner arter hastalıklarından ölümlerin ve geri dönüşsüz sakatlıkların oluşmasının önlenmesi, hastalığın tedavisinde elde edilen başarılarından çok daha önemlidir. Ateroskleroz gelişiminin subklinik evrede tespiti ve değerlendirilmesi, risk faktör modifikasyonu, ilgili patolojiye bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların engellenmesi ve risk sınıflamasının yapılması açısından önemlidir.^{5,6} Bu anlamda karotis arterlerin ultrasonografik görüntülemesi subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Pek çok çalışmada ultrasonografik değerlendirilen karotis intima medya kalınlığı (KİMK)'nin kardiyovasküler olayları tahmin etmede kullanılabileceği ve MS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{7,8}

Ateroskleroz torasik aorta gibi büyük boy müsküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda başlayan, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır. Ateroskleroz arteryel duvarda kalınlaşma ve sertleşmeye neden olarak arteryel rezistansın artmasına neden olur. Arterel rezistansın artmasıyla arteryel lümen içindeki kan akım yayılma hızında azalma meydana gelir. Yapılan çalışmalarda inen aortanın renkli M-mod yayılım hızının (AYH) koroner ateroskleroz,⁹ koroner yavaş akım¹⁰ ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹

Bilgilerimize göre, literatürde, MS'lu hastalarda subklinik ateroskleroz varlığı ile AYH arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan MS'lu hastalarda KİMK ile değerlendirilen subklinik ateroskleroz ile AYH arasındaki ilişki ve bu hasta popülasyonunda KİMK'nin bağımsız klinik prediktörleri araştırıldı.

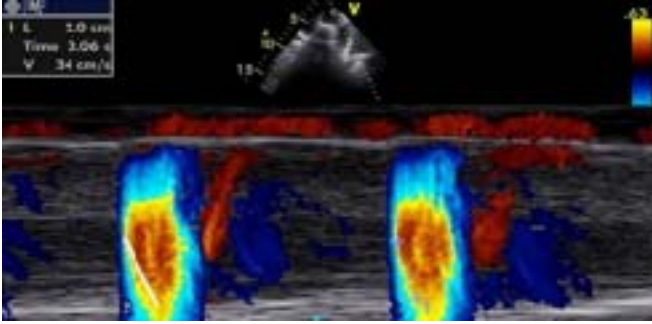
Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, herhangi bir nedenle kardiyojloji polikliniğine başvuran 30 yaş üzeri, MS tanısı konan ardışık 122 hasta ve MS bulunmayan 80 hasta alındı. Metabolik sendrom ATP-III kılavuzunda belirlenen ölçütlere göre tanımlandı.¹² Belirtilen beş risk faktöründen üçünün bulunması durumunda hastaya MS tanısı kondu (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm; trigliserid ≥ 150 mg/dL; HDL-kolesterol erkeklerde ≤ 40 mgr/dl, kadınlarda ≤ 50 mg/dL; kan şekeri ≥ 100 mg/dL; kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg). Çalışmaya alınan tüm bireylere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Hastaların kan basınçları sfigmomanometre ile hemen ekokardiyografi öncesinde ölçüldü. Bel çevresi ölçümü son kaburga ile krista iliyaka arasındaki mesafenin tam ortasından, hasta ekspiryumda ve ayakta iken yapıldı. Vücut kütle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı. Çalışmadan dışlama kriterleri; yetersiz ekokardiyografik imaj kalitesi, bilinen koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, akut koroner sendrom, önemli kapak hastalığı, doğumsal kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, ritim bozukluğu, karaciğer ve böbrek yetersizliği, malign hastalık, eşlik eden endokrinolojik bozukluklar, kronik enflamatuvar hastalık, anti-enflamatuvar ilaç ve antibiyotik kullanımı ve alkol kullanımı olarak belirlendi. Buna ek olarak çalışma öncesi değerlendirmede angina veya benzeri semptomları olanlar, istirahat-eforlu elektrokardiyografisinde, ekokardiyografisinde, ve nükleer tıp incelemelerinde iskemiye düşündürecek bulguları olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Ekokardiyografi: Tüm olguların transtorasik ekokardiyografik incelemesi GE Vivid S5 Dimension cihazı (GE Vingmed Ultrasound AS, Norten, Norway) ve 2,5 MHz frekanslı transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik kayıtlar sol yan yatar pozisyonda standart apikal ve parasternal görüntülerden ekspiryum sonunda üç döngüyü içerecek şekilde alındı. Geleneksel ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerilerine göre yapıldı.¹³ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Rutin ekokardiyografik değerlendirme sonrasında, "kürsör" desenden aortada kan akımına paralel olacak

şekilde yerleştirildi ve suprasternal pencereden renkli M-mod kayıtları elde edildi. Nyquist sınırları 30cm/sn ile 50cm/sn arasında olacak şekilde ayarlandı ve alev şeklinde bir M-mod velosite haritası elde edildi (Şekil 1). Velosite eğimini net bir şekilde değerlendirmek için her hasta için uygun aliasing velosite seçildi. Daha sonra AYH değerleri, velosite eğimi çizilerek, eğimin başlangıcı ve sonu arasındaki mesafenin zamana bölünmesiyle elde edildi. En az 3 ölçümün ortalaması AYH değeri olarak alındı.



Şekil 1: İnen aort yayılım hızının ölçümü.

Karotis intima medya kalınlığının ölçümü: KİMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler, ultrasonografi cihazı ile (Toshiba Aplio MX SSA-780A) 7,5 mHz doğrusal prob kullanılarak görüntüldü. KİMK ölçümü Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından yayınlanan protokole göre yapıldı.¹⁴ Bütün hastalarda her iki ana karotis arter, internal karotis arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfolojik açıdan incelendi. KİMK ölçümü, her iki ana karotis arterin lümen-intima ve medya-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak, 1cm'lik distal arka (uzak) duvarından yapıldı. Her iki ana karotiste en az 3 ölçüm yapıldı ve ölçümlerin ortalaması alındı. Ölçüm yapılırken aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin önerdiği subklinik organ hasarını gösteren KİMK (< veya $\geq 0,9$ mm) sınır değerine göre hastalar 2 gruba ayrıldı.¹⁵ Buna göre MS'lu hastalar KİMK<0,9 mm (Grup 1) olanlar, KİMK $\geq 0,9$ mm (Grup 2) olanlar olarak sınıflandırıldı.

Kan örneklerinin analizi:

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden, üst kola hafif venöz staz oluşturularak alındı. Örnekler, kan sayımı için potasyum EDTA'lı tüplere kondu. Hemogloblin, hematokrit, trombosit, beyaz

küre ve tipleri elektriksel empedans yöntemiyle otomatik kan sayım cihazı (Beckman Coulter LH 780) ile belirlendi. N/L oranı hesaplandı. Hs-CRP, glukoz, kreatinin, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri standart laboratuvar yöntemleri ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Araştırmanın istatistik analizinde SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve MedCalc (version 13.2.0, Mariakerke, Belgium) istatistik paket programları kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler medyan (ortanca) ve çeyrek değerler arası genişlik (interquartile range) ve kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında değişkenlerin dağılım özelliğine bakılarak normal ve normal dışı dağılım gösteren sürekli değişkenler için sırasıyla Student-t testi ya da Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenler için ise ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman rho ve Pearson testleri kullanıldı. Subklinik ateroskleroz ile ilişkili olabilecek parametreler, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Tek değişkenli analizde p değerleri 0,05'in altında saptanan parametreler, çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Regresyon analizinde anlamlı bulunan parametrelerin subklinik aterosklerozu öngörmede kullanılabilecek uygun kestirim değerleri Med Calc istatistik paket programı kullanılarak "receiver-operating characteristic" (ROC) eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Metabolik sendromlu hastalar ve kontrol grubunun klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri tablo 1'de gösterildi. Metabolik sendrom ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hemogloblin, beyaz küre, trombosit ve SVEF değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken, MS grubunda, beklendiği üzere, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, trigliserid ve glukoz değerleri daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyleri düşük bulundu. LDL kolesterol değerleri ve VKİ'nin MS grubunda daha yüksek olduğu izlendi. N/L oranı ve Hs-CRP düzeyleri MS'lu hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi

($p < 0,005$, her ikisi için). Ayrıca MS'lu hastalarda kontrol grubuna göre KİMK'nın ($0,92 \pm 0,13$ ve $0,74 \pm 0,11$, $p < 0,001$) daha yüksek, AYH'nın ($49,5 \pm 13,8$ ve $54,4 \pm 8,2$, $0,005$) ise daha düşük olduğu tespit edildi.

Metabolik sendromlu hastaların 66'sında KİMK 0,9'un altında ve 56'sında 0,9 ve üzerinde idi. KİMK $< 0,9$ mm olan hastalara göre KİMK $\geq 0,9$ mm olan hastalarda sistolik kan basıncı (SKB), LDL kolesterol, N/L oranı ve Hs-CRP düzeyleri daha yüksek, AYH ise anlamlı olarak daha düşük idi (Tablo 2) (Şekil 2).

Korelasyon analizinde, KİMK ile SKB ($r = 0,259$, $p < 0,001$), diyastolik kan basıncı ($r = 0,142$, $p = 0,044$), bel çevresi ($r = 0,142$, $p = 0,043$), açlık kan şekeri ($r = 0,230$, $p = 0,001$) trigliserid ($r = 0,188$, $p = 0,007$), LDL kolesterol ($r = 0,217$, $p = 0,002$), N/L oranı ($r = 0,334$, $p < 0,001$), ve hs-CRP ($r = 0,167$, $p = 0,018$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. KİMK ile AYH ($r = 0,494$, $p < 0,001$) ve HDL kolesterol ($r = -0,159$, $p = 0,023$) arasında ise anlamlı negatif korelasyon tespit edildi.

Subklinik ateroskleroz (KİMK $\geq 0,9$)'un bağımsız

prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. KİMK $< 0,9$ mm ve KİMK $\geq 0,9$ mm olan hastalar arasında yapılan tek değişkenli analizde anlamlı ($p < 0,05$) bulunan değişkenler regresyon modeline dahil edildi. Buna göre AYH (odds oranı [OO] 0,81, %95 güven aralığı [GA] 0,74-0,88, $p < 0,001$), N/L oranı (OO 6,42, %95 GA 2,58-15,97, $p < 0,001$) ve SKB'nın (OO 1,04, %95 GA 1,00-1,07, $p = 0,034$) subklinik aterosklerozun bağımsız prediktörleri olduğu bulundu. Bu değişkenlerin subklinik aterosklerozu ön görmede en iyi sınır değerlerini belirlemek için ROC eğri analizi yapıldı. Subklinik aterosklerozu ön görmede AYH ≤ 49 değeri için sensitivite %78,6 ve spesifite ise %80,3 (eğri altında kalan alan [AUC] 0,866, %95 GA 0,792-0,921, $p < 0,001$), N/L oranı $> 1,75$ değeri için sensitivite %82,1 ve spesifite %62,1 (AUC 0,775, %95 GA 0,691-0,846, $p < 0,001$) ve SKB > 135 değeri için sensitivite %62,5 ve spesifite %72,7 (AUC 0,639, %95 GA 0,547-0,724, $p = 0,007$) olarak tespit edildi. Subklinik aterosklerozu ön görmede bu 3 değişkenin performansını değerlendirmek için AUC değerleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 3).

Tablo 1: Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri

	Metabolik sendrom (n=122)	Kontrol (n=80)	p
Yaş, yıl	51,4±9,5	52±105	0,713
Erkek cinsiyet (%)	35,2	36,3	0,884
Sigara kullanımı (%)	39,3	47,5	0,252
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132(125-145)	126(120-131)	<0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	85(80-95)	80(70-90)	0,008
VKİ (kg/m ²)	29(25-32)	26(24-29)	0,012
Bel çevresi (mm)	100(90-106)	90(86-102)	<0,001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	101(88-132)	92(69-97)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,7±1,1	14,1±1,2	0,092
Beyaz küre (10 ⁹ /L)	9,1±1,9	8,5±1,8	0,070
Trombosit (10 ⁹ /L)	256(201-346)	267(210-336)	0,397
Nötrofil/lenfosit oranı	2,3±1,0	1,8±0,8	0,002
Hs-CRP (mg/L)	0,7(0,4-1,1)	0,5(0,3-0,8)	0,004
LDL kolesterol (mg/dL)	129(116-142)	119(96-135)	0,001
HDL kolesterol (mg/dL)	39,3±9,9	44,9±7,1	<0,001
Trigliserid (mg/dL)	158(131-187)	126(103-174)	<0,001
SVEF (%)	62(59-65)	62(60-64)	0,660
AYH (cm/sn)	49,5±13,8	54,4±8,2	0,005
KİMK (mm)	0,9±0,1	0,7±0,1	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-Reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, AYH: Aortik yayılım hızı, KİMK: Karotis intima-medya kalınlığı

Tablo 2: Metabolik sendromlu hastaların karotis intima medya kalınlığına göre klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri

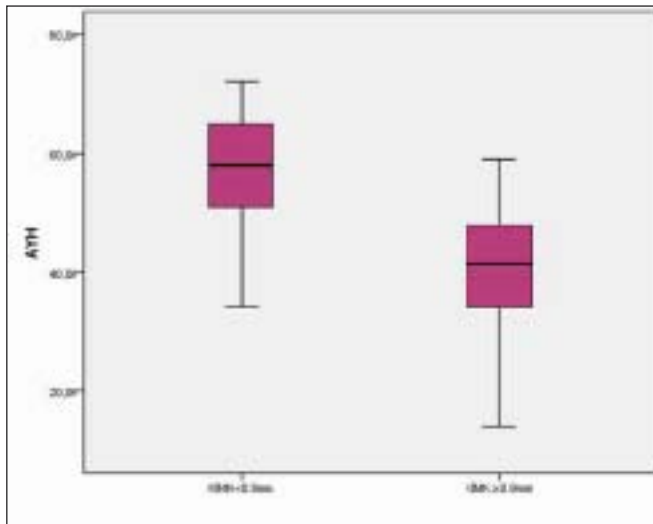
	KİMK < 0.9 mm (n=66)	KİMK ≥ 0.9 mm (n=56)	
Yaş, yıl	52.6±10.5	51.2±10.2	0.450
Erkek cinsiyet (%)	34.8	35.7	0.921
MS parametre sayısı	3.7±0.7	3.8±0.8	0.653
Sigara kullanımı (%)	37.9	41.1	0.719
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130 (124-136)	139 (125-150)	0.008
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83 (79-93)	86 (80-95)	0.225
VKİ (kg/m ²)	28 (25-31)	29 (26-32)	0.305
Bel çevresi (mm)	100 (90-105)	101 (88-106)	0.594
Açlık kan şekeri (mg/dL)	97 (88-127)	08 (88-135)	0.181
Hemoglobin (g/dL)	13.8±1.1	13.7±1.3	0.654
Beyaz küre (x10 ⁹ /L)	8.9±1.8	9.2±1.9	0.491
Trombosit (x10 ⁹ /L)	259 (216-359)	256 (191-310)	0.082
Nötrofil/lenfosit oranı	1.8±0.6	2.8±1.1	<0.001
Hs-CRP (mg/L)	0.6 (0.3-0.9)	0.9 (0.5-1.1)	0.004
LDL kolesterol (mg/dL)	126 (114-138)	132 (123-144)	0.033
HDL koolesterol (mg/dL)	39.9±11.3	38.5±7.9	0.429
Trigliserid (mg/dL)	154 (130-178)	159 (136-200)	0.140
SVEF (%)	62 (59-64)	63 (58-66)	0.205
AYH (cm/sn)	57.5±9.7	40.2±12.0	<0.001

KİMK: Karotis intima-medya kalınlığı, MS: Metabolik sendrom, VKİ: Vücut kitle indeksi, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, AYH: Aortik yayılım hızı

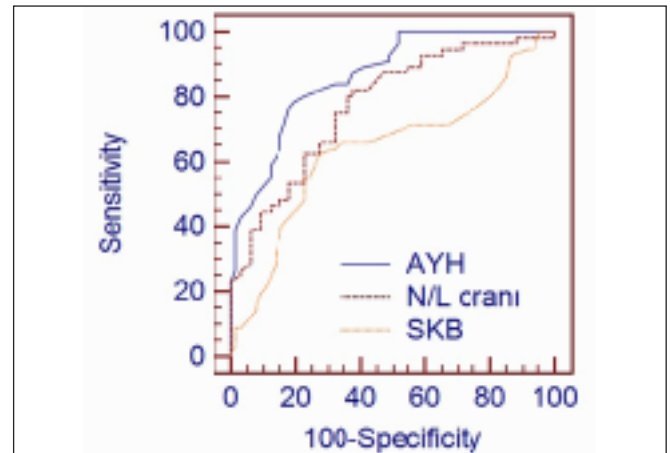
Tablo 3: MS'lu hastalarda subklinik aterosklerozun prediktörleri

Değişkenler	odds oranı	%95 Güven aralığı	p
SKB	1,04	(1,00-1,07)	0.034
LDL	1,01	(0,99-1,03)	0.254
N/L oranı	6,42	(2,58-15,97)	<0.001
Hs-CRP	2,28	(0,98-5,25)	0.053
AYH	0,81	(0,74-0,88)	<0.001

MS: Metabolik sendrom, SKB: Sistolik kan basıncı, N/L oranı: Nötrofil lenfosit oranı, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, AYH: Aortik yayılım hızı



Şekil 2: Karotis intima medya kalınlığına göre aortik yayılım hızı değerleri



Şekil 3: Subklinik aterosklerozu ön görmede AYH, N/L oranı ve SKB değerlerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması. AYH: Aortik yayılım hızı, N/L: Nötrofil-lenfosit, SKB: Sistolik kan basıncı.

Tartışma

Biz bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MS'lu hastalarda anlamlı bir şekilde AYH'nın daha düşük, N/L oranı ve hs-CRP'nin ise daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca AYH, N/L oranı ve SKB'nın bu hasta popülasyonunda sublinik aterosklerozun bağımsız prediktörleri olduğunu gösterdik.

Metabolik sendrom, ülkemizde ve dünyada sıklığı giderek artan, birbirlerinin varlığı ile ilişkili bir grup risk faktörüyle karakterize bir sendromdur. TEKHARF çalışmasında (Türk Erişkinlerinde Koroner Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerin %53'ünün aynı zamanda MS hastası olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Abdominal obezite ve insülin direnci sonucunda gelişen dislipidemi, glukoz intoleransı ve enflamatuvar süreçler MS patogenezinin sorumlu faktörlerdir.¹⁷ MS'nin KAH ve tip 2 diabetes mellitus (DM) için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için MS gelişiminin önlenmesi koruyucu kardiyoloji için önemlidir.

Karotis intima medya kalınlığının ultrasonografi ile ölçümü, sublinik aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılabilen ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntemdir. KİMK konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili olduğu gibi ileride gelişebilecek miyokardiyal enfarktüs ve inme gibi kardiyovasküler olayları da predikte etmektedir.¹⁸ Birçok çalışmada MS'lu hastaların artmış KİMK'na sahip olduğu ve MS'un KİMK progresyonunu predikte ettiği gösterilmiştir.¹⁹ BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging)'da, Scuteri ve ark., MS olmayan bireylere kıyasla MS'lu hastalarda KİMK'nın anlamlı ölçüde arttığını bildirmişlerdir.²⁰ Muscatine çalışmasında KİMK'nın SKB, artmış yaş ve LDL kolesterol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.² Yine, Bogalusa Heart çalışmasında, Tzou ve ark., MS'nin KİMK ile ilişkili olduğunu ve MS komponentlerinden artmış kan basıncı ve düşük HDL kolesterol düzeylerinin artmış KİMK'nı predikte ettiğini göstermişlerdir.²² Çalışmamızda ise biz 122 MS hastasını 80 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık ve bahsedilen çalışmalara benzer şekilde MS'lu hastadaki KİMK değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca, çalışmamızda KİMK ile LDL kolesterol ve MS kompo-

nentlerinden SKB düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğunu ve SKB'nın sublinik aterosklerozu (KİMK $\geq 0,9$) predikte ettiğini tespit ettik.

Literatürde, aorttaki aterosklerozun jeneralize aterosklerozun bir belirtisi olabileceğini öneren kanıtlar bulunmaktadır.²³ Tribouilloy ve ark., torasik aortada transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile tespit edilen aterosklerotik plak varlığı ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu tanımlamışlardır.²⁴ Yapılan bir diğer çalışmada ise TEE ile görüntülenen aortik plak varlığının %93 sensitivite ve %82 spesifite ile önemli KAH varlığını predikte ettiği gösterilmiştir.²⁵ Aterosklerozun neden olduğu arteriyel duvarda ki kalınlaşma ve sertleşme sebebiyle arteriyel rezistans artar. İnen aorttaki aterosklerozla bağlı olarak artmış aortik rezistans nedeniyle akım yayılım hızında azalma olmaktadır. Böylece, inen aortta ki aterosklerozun şiddeti arttıkça AYH değerlerinde azalma olacaktır. Günlük pratikte KAH'nın risk değerlendirilmesi için TEE'nin kullanımı uygulanabilir değildir. Oysa AYH torasik aortadaki aterosklerotik tutulumun değerlendirilmesinde kullanılabilen basit ve kolay bir ekokardiyografik parametredir. Güneş ve ark.nın yaptığı çalışmada, KAH olan ve olmayan bireyler karşılaştırılmış ve KAH olan hastalarda AYH'nın önemli ölçüde daha düşük olduğu ve AYH ile KİMK arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.²⁶ Benzer şekilde, Şen ark.'nın yaptığı çalışmada, KAH olan ve olmayan bireyler karşılaştırılmış ve AYH'nın aortik "stiffness" ve KİMK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁷ Şimşek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yeni tanı konmuş 72 tip 2 DM hastası ile diyabeti olmayan 40 sağlıklı birey karşılaştırılmış ve diyabetik hastalarda AYH'nın önemli ölçüde daha düşük olduğu ve AYH ile KİMK arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır.¹¹ Bilgilerimize göre, literatürde MS ile AYH arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda biz AYH'nın MS'lu hastalarda önemli ölçüde daha düşük olduğunu, KİMK ile negatif yönde anlamlı ilişkili olduğunu ve karotis arterlerdeki sublinik organ hasarını (KİMK $\geq 0,9$) bağımsız olarak predikte ettiğini gösterdik. MS ile ilişkili miyokardiyal enfarktüs ve iskemik inme gibi kardiyovasküler olayları önlemek için sublinik aterosklerozun erken evrede tespit edilmesi koruyucu kardiyoloji için önemlidir. Çalışmamızın sonuçları, AYH'nın MS'li hastalarda sublinik aterosklerozun bir belirtisi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

AYH ölçümü günlük ekokardiyografik incelemeler sırasında kullanılabilen kolay ve pratik bir metottur. AYH, MS'li hastalarda non-invazif kardiyovasküler risk sınıflamasında ve ek muayeneler için kardiyovasküler yüksek riskli bireylerin daha iyi seçiminde kullanılabilir.

Enflamasyon, MS'nin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğunda interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve yüksek duyarlılık C reaktif protein (hs-CRP) gibi enflamatuvar medyatörlerin MS'li hastalarda arttığı ve bu medyatörler ile MS komponentleri arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir.^{28,29} Yağ dokusundan salınan IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinler, CRP gibi enflamatuvar akut faz proteinlerinin üretimini uyarılmaktadır. Ayrıca MS'li hastalardaki insülin rezistansı karaciğerden fazla miktarda CRP salınımına neden olabilmektedir. N/L oranı, kardiyak ve non-kardiyak hastalıklarda çalışılan, kolay ulaşılabilir, ucuz ve kolay tespit edilebilir yeni bir enflamatuvar belirteçtir. Büyükkaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada, N/L oranı ve hs-CRP düzeylerinin MS'li hastalarda arttığı ve N/L oranı ile MS varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişkinin var olduğu tespit edilmiştir.³⁰ Ridker ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, MS'a neden olan komponentlerin sayısı arttıkça CRP düzeyinin arttığını ve yüksek CRP düzeylerinin MS'li hastalarda kardiyovasküler olayların artmış insidansı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.³¹ Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS'li hastalarda N/L oranı ve hs-CRP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, N/L oranı ve hs-CRP ile KİMK arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğunu

ve N/L oranının MS'li hastalarda subklinik aterosklerozu bağımsız olarak predikte ettiğini tespit ettik. İnflamasyonun ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir.²⁹ MS'li hastalardaki subklinik enflamasyon varlığı, MS ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu görülmektedir.³² MS'li hastalarda ateroskleroz progresyonunun önlenmesi koruyucu kardiyoloji açısından önem taşımaktadır. Bu anlamda çalışmamızın sonuçlarına göre N/L oranı, MS'li hastalarda subklinik aterosklerozun erken tespiti açısından bir takip belirteci olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda biz hastaların kardiyovasküler olaylar açısından prospektif uzun dönem takibini yapamadık. Bu nedenle AYH, N/L oranının aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilemedi. Çalışmamızda KAH'nı dışlamak için invazif olmayan teknikler kullanılmıştır. Etik sebeplerden dolayı hastalara koroner anjiyografi yapılamamıştır. Ayrıca hastalarda subklinik ateroskleroz varlığı KİMK gösterilmiş hastalara periferik anjiyografi yapılmamıştır, bu da aterosklerozun derecesini göstermede kısıtlılık oluşturmaktadır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da bazı hastaların suprasternal imaj kalitesinin AYH'nı net bir şekilde değerlendirmek için yeteri kadar uygun olmamasıydı.

Sonuç olarak, bu çalışmada biz MS'li hastalarda AYH, N/L oranı ve SKB'nın subklinik aterosklerozu bağımsız bir şekilde predikte ettiğini tespit ettik. Bu değişkenler MS'li hastalarda birincil korunmada tıbbi tedavi başlama gerekliliği konusunda karar vermede, geleneksel risk faktörlerinin değerlendirilmesinin ötesinde, yardımcı bilgiler sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2010;159:850-6.
2. Kabakçı G, Aydın M, Demir I, Kırmacı C, Özerkan F. Global cardiometabolic risk profile in patients with hypertension: results from the Turkish arm of the pan-European GOOD survey. *Turk Kardiyol Dern Arş* 2010;38:313-20.
3. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardio* 2004;43:1388-95.
4. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:341-51.
5. Gulcan AR, Karakas MS, Akdemir B, Ucar M, Altekin RE, Yılmaz H. Relation between mean platelet volume and subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Arş* 2014;42:22-8.
6. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
7. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness

- and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2011;21:213-221
8. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. As-sociation of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90:1286-90.
 9. Gunes Y, Tuncer M, Yildirim M, et al. A novel echocardiographic method for the prediction of coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2008;14:42-6.
 10. Simsek H, Sahin M, Gunes Y, et al. A novel echocardiographic method as an indicator of endothelial dysfunction in patients with coronary slow flow. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:689-93.
 11. Simsek H, Sahin M, Gunes Y, Dogan A, Gumrukcuoglu HA, Tuncer M. A Novel Echocardiographic Method for the Detection of Subclinical Atherosclerosis in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes. *Echocardiography* 2013;30:644-48.
 12. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 13. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:58-67.
 14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111;189-90.
 15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
 16. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *T Kardiyol Dern Arş* 2004;32:533-41.
 17. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-8.
 18. Okada M, Miida T, Hama H, et al. Possible risk factors of carotid artery atherosclerosis in the Japanese population: a primary prevention study in non-diabetic subjects. *Intern Med* 2000;39:362-8
 19. Hassinen M, Komulainen P, Lakka TA, et al. Metabolic Syndrome and the Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Elderly Women. *Arch Intern Med* 2006 Feb 27;166:444-9.
 20. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1388-95.
 21. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999;100:838-42.
 22. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:457-63.
 23. Thenappan T, Ali Raza J, Movahed A. Aortic atheromas: Current concepts and controversies-a review of the literature. *Echocardiography* 2008;25:198-207.
 24. Tribouilloy C, Shen WF, Peltier M, Lesbre JP. Noninvasive prediction of coronary artery disease by transesophageal echocardiographic detection of thoracic aortic plaque in valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1994;74:258-60.
 25. Kim HY, Kim CJ, Rho TH, et al. Transesophageal echocardiographic detection of thoracic aortic plaque could non-invasively predict significant obstructive coronary artery disease. *Korean J Intern Med* 1999;14:20-6.
 26. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. The relation between the color M-mode propagation velocity of the descending aorta and coronary and carotid atherosclerosis and flow-mediated dilatation. *Echocardiography* 2010; 27:300-5.
 27. Sen T, Tufekcioglu O, Ozdemir M, et al. A new echocardiographic parameter of aortic stiffness and atherosclerosis in patients with coronary artery disease: Aortic propagation velocity. *J Cardiol* 2013;62:236-40.
 28. Guldiken S, Demir M, Arikan E, et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thromb Res* 2007;119:79-84.
 29. Kressel G, Trunz B, Bub A, et al. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 2009;202:263-71.
 30. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:159-63.

31. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
32. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97:3A-11A.

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 22.08.2014

Kabul Tarihi: 19.11.2014

Yazışma Adresi: Eftal Murat Bakırcı, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan

e-posta: eftalka@yahoo.com
