

T.C.

176642

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZUNDA ve KARACİĞER
TRANSPLANTASYONU SONRASI DÖNEMDE ENDOTEL
DİSFONKSİYONU VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fehmi Hindilerden

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoglu

İSTANBUL-2010



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZUNDA ve KARACİĞER
TRANSPLANTASYONU SONRASI DÖNEMDE ENDOTEL
DİSFONKSİYONU VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fehmi Hindilerden

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoglu

İSTANBUL-2010

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilemeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici davranışım olmadığını beyan ederim.

DR. FEHMİ HİNDİLERDEN - 2010

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler'e, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Prof.Dr.Sabahattin Kaymakoglu, Prof.Dr.Hüseyin Oflaz, Uzm Dr.Binnur Pınarbaşı ve çalışma arkadaşım Dr.Nihat Polat'a teşekkür ederim.

Tanımdan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen aileme ayrıca teşekkür ederim.

Dr.Fehmi HİNDİLERDEN - 2010

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLoların ve ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Karaciğer sirozu.....	4
2.1.1 Klinik belirtiler, laboratuvar bulguları ve teşhis.....	5
2.1.2 Seyir, prognoz, komplikasyonlar ve tedavi.....	6
2.2 Karaciğer Transplantasyonu.....	7
2.3 Endotel Fonksiyonları.....	11
2.3.1 Tanım.....	11
2.3.2 Patofizyoloji.....	16
2.3.3 Endotel disfonksiyonu ve karaciğer dışı sistemik hastalıklar.....	18
2.3.3.1 Hipertansiyon ve Endotel disfonksiyonu.....	18
2.3.3.2 Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu	19
2.3.3.3 Kalp Yetersizliği ve Endotel Disfonksiyonu.....	19
2.3.3.4 Diyabet ve Endotel Disfonksiyonu.....	20
2.3.3.5 Kronik Böbrek Yetersizliği ve Endotel Disfonksiyonu.....	22
2.3.4 Endotel disfonksiyonun prognostik açısından önemi.....	23
2.3.5 Endotel disfonksiyonu ölçme yöntemleri.....	23
2.3.5.1 Karotis intima media kalınlığı ölçümü.....	26
2.3.5.2 Koroner akım hızı rezervi ölçümü.....	27
2.3.6 Endotel disfonksiyonunu geri döndürmeye yönelik girişimler.....	33
2.4 Siroz ve endotel fonksiyonları arasındaki ilişki.....	36

2.4.1 Hepatik mikrosirkülasyondaki hipoaktif sinüzoidal hücrelerin fonksiyon bozukluğu.....	36
2.4.2 Karaciğer sinüzoidal endotel disfonksiyonuna neden olan etken mekanizmalar..	39
2.4.3 Arteriyel sistemik ve splankik dolaşımdaki hiperaktif endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğu.....	40
2.5 Transplantasyon sonrası endotel fonksiyonlarındaki değişiklikler.....	42
3. AMAÇ	46
4. OLGULAR ve METOD.....	46
4.1 Olgular.....	46
4.2 Metod.....	47
4.2.1 Biyokimyasal analiz.....	47
4.2.2 Ekokardiyografik analiz	47
4.2.3 Koroner akım hızı ölçümü.....	47
4.2.4 Karotis intima media kalınlığı ölçümü.....	48
4.2.5 İstatistiksel analiz.....	48
5.BULGULAR.....	49
6.TARTIŞMA.....	57
7. ÖZET.....	62
8. ABSTRACT.....	65
9. KAYNAKLAR.....	68

TABLolarIN ve ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Tablo 1. Karaciğer sirozu etiyolojisi

Tablo 2. Siroz komplikasyonları

Tablo 3. Karaciğer Transplantasyonu için Endikasyonlar

Tablo 4. Karaciğer Transplantasyonu için Kontraendikasyonlar

Tablo 5. Endotel fonksiyonları

Tablo 6. Endotel kaynaklı maddeler

Tablo 7. EF'yi ölçmede kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajları

Tablo 8. Girişimlerin EF ve KVH üzerine etkisi

Tablo 9. Karaciğer sirozlu, karaciğer nakilli ve normal sağlıklı bireylerin klinik ve laboratuvarı

Tablo 10. Karaciğer sirozlu, karaciğer nakilli ve sağlıklılarda KAHr düzeyleri

Tablo 11. Karaciğer sirozlu, karaciğer nakilli ve sağlıklılarda KAHr ölçüm parametreleri

Tablo 12. Gruplar arası İMK ort ölçümlerinin karşılaştırılması

Şekil 1. Karotis intima media kalınlık ölçümü

Şekil 2: Transtorasik ekokardiyografide mid LAD'nin renkli Doppler akım trasesi.

Şekil 3: Transtorasik ekokardiyografide distal LAD'nin renkli Doppler akım trasesi.

Şekil 4. TEE'de proksimal LAD'nin renkli Doppler akım trasesi. PW Doppler bifazik akım

Şekil 5. Şekil Transtorasik ekokardiyografide mid LAD'nin pw Doppler bifazik akım paterni

Şekil 6. Transtorasik ekokardiyografide distal LAD'nin pw Doppler bifazik akım paterni

Şekil 7. TTE ile distal koroner arterden alınmış pulse wave akımının şematize edilmiş görünümü

Şekil 8. Sağlıklı kontrol hastasının transtorasik ekokardiyografide distal LAD diyastolik akımının pw Doppler ile bazal ve hiperemi görüntüsü

Şekil 9. Hepatik vasküler tonusun düzenlenmesi

Şekil 10. Protein-protein etkileşim yolağı

Şekil 11: KAHr 'nin 3 grup arasındaki dağılımı

Şekil 12: Üç grupta KHR ortalama değerlerinin karşılaştırılması

KISALTMALAR

Endotel disfonksiyonu	: ED
Nitrik oksit	: NO
Endotelin-1	: ET-1
Reaktif oksijen radikalleri	: ROR
Karaciğer transplantasyonu	: KTx
Portal Hipertansiyon	: PHT
Renal transplantasyon	: RTx
Plazma asimetrik dimetilarginin	: ADMA
Siklosporin	: CyA
Takrolimus	: TAC
NOS	: Nitrik oksit sentaz
Koroner akım hızı rezervi	: KAHR
İntima media kalınlık ortalması	: İMKort
pdv bazal	: Bazal diastolik akımı
pdv hiperemi	: Hiperemik diyastolik akım velositesi
Mpdv bazal	: Ortalama bazal diastolik akımı
Mpdv hiperemi	: Ortalama bazal hiperemik diastolik akım
Endotel fonksiyonu	: EF

1. GİRİŞ

Endotel, vücudun en büyük organı olup damar cidarı ve kan akımı arasındaki bölgede konumlanmıştır. Endotel shear stres, gerilme gibi mekanik uyarıları ve hormonal uyarıları algılar. Vazomotor fonksiyonları düzenleyen maddeler salgılar ve inflamatuvar cevap oluşumunu tetikler (1,2). Böylece hemostaz oluşumuna katkıda bulunur. Endotel, hem stratejik lokalizasyonu hem de salgıladığı maddeler vasıtasıyla mitogenez, anjiogenez, vasküler geçirgenlik ve sıvı-elektrolit dengesi sağlanmasında anahtar rol oynar (2).

İlk olarak 1980 yılında asetilkolin ve bradikinin gibi spesifik uyaranlara yetersiz vazodilatatör cevap gelişmesi endotel disfonksiyonu (ED) olarak tanımlanmıştır (3). Sonraki yıllarda ise ED fenomeninin, vazodilatasyon cevabının azalmasının ötesinde proinflamatuvar ve protrombotik süreçlerle ilintili olduğu gösterilmiştir (4). ED, değişik etki mekanizmalarıyla farklı organ sistemlerinde tahribat yapar. ED'nun en önemli etkileri, hipertansiyonun şiddetlenmesi ve aterosklerozun hızlanmasıdır(5,6). Üremi ve diyabet gibi sık gözlenen klinik durumlar, endotel hasarı gelişmesi için uygun ortam yaratır. Böylece çoklu organ hasarına yol açan kısır döngü süreci tetiklenir. Erken vasküler ve organ hasarını yansıttığından ED tayininin kardiyovasküler hastalık, diyabet, tekrarlayan inme, nefropati, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, migren erken teşhis ve tedavisinde yönlendirici olduğu düşünülmüştür (4). Von Willebrand faktörü (vWf), Interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1(VCAM-1), doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve E-selectin (ES), ED tayininde en sık kullanılan belirteçlerdir (1,4). ED tayininde son yıllarda nitrik oksit (NO) sentaz enziminin endojen inhibitörü olan plazma asimetric dimetilarginin (ADMA) düzeyi, ED belirteci olarak sıkça ve güvenilirlikle kullanılmaktadır (7,8). Karotis intima media kalınlık ölçümü ve transtorasik Doppler ekokardiografi ile ölçülebilen koroner arter akım rezervi, ED tayini için noninvasif, ucuz, tekrarlanabilir ve güvenilirliği yüksek olan diğer yöntemlerdir (9,10,11).

Karaciğer sinüzoidal endotel hücre disfonksiyonu, karaciğer hasarı gelişme sürecinde ilk basamaktır (13). Karaciğer sirozunda, oksidatif stres, inflamasyon ve alkol, çeşitli mekanizmalarla karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir (13). Karaciğer sinüzoidleri, diğer vasküler endotel hücrelerinden farklı olarak fenestrasyonlara sahip olup bazal membran içermez. Sirozun tüm formları histolojik olarak karaciğer sinüzoidlerinde defenestrasyon ve subendotel bazal membran oluşumu (kapilarizasyon) ile karakterizedir (14). Bu durum, normal filtrasyon bariyerinin yok olmasıyla beraber sinusoidal kan ile parankimal hücreler arasındaki kontrolsüz madde alışverişi ve karaciğer hasarına sebep olmaktadır (13). Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, vazoaaktif madde salınımı yapmak suretiyle sinüzoidal mikrodolaşımdaki kan akımı regulasyonunu sağlar ve böylece intrahepatik vasküler tonusun korunmasını sağlar (13). Endotelin-1 (ET-1), Angiotensin 2 (Ang 2), norepinefrin (NE), prostaglandin F2 (PGF2), tromboksan (TXA) ve trombin karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinde vazokonstriksiyonu sağlarken asetilkolin, vazoaaktif intestinal peptit (VIP), NO, karbonmonoksit, prostaglandin E2 (PGE2) ve adrenomedullin gibi vazoaaktif maddeler vazodilatasyon sağlar (15,16). Endotel bağımlı relaksasyonun bozulması karaciğer mikrosirkülasyonunda hepatik vasküler direnci artırır (13). Böylece, portal hipertansiyon (PHT) gelişir. Diğer yandan başta NO olmak üzere splanknik dolaşımda artmış olan vazodilatatör moleküller, endotel bağımlı relaksasyonda artışa sebep olarak PHT'a bağlı sirozun patogeneğinde rol oynayan hiperdinamik dolaşım sendromunu tetiklerler (17).

Allograft endotelyumu, transplante donör organ ve alıcının immunsistem hücrelerinin karşılaştığı ilk biyolojik sahadır (18). Beyin ölümü, organ prezervasyon işlemleri, iskemi-reperfüzyon hasarı, donör antijenlerine karşı gelişen alloimmun cevap, CMV enfeksiyonu, immunsupresif ajan toksisitesi, hiperlipidemi ve glukoz intoleransı transplantasyon sonrası ED'nu gelişmesine yol açabilir (18,19). ED zemininde tetiklenen proliferatif ve fibrotik reaksiyonlar kronik graft vaskülopatisini tetikler (20). Bu durum, transplantasyon başarısı için ciddi tehdit oluşturmaktadır.

Transplantasyon sonrası ED ile ilgili çalışmaların çoğu renal transplantasyonlularda (RTx) yapılmıştır. Hemodializ hastalarında ED, RTx yapılanlara göre daha fazla gözlenmektedir. RTx sonrası üremi, hemodinamik yük, anemi, elektrolit imbalansı ve oksidatif stres gibi risk faktörleri ortadan kalkmasına rağmen ED azalmış olmasına rağmen

devam etmektedir (21). Bu durum, immunsupresif ajanların olumsuz etkileri; transplantasyon sonrası belli bir süre üremik ortamın devam etmesi; ateroskleroz, kongestif kalp yetersizliği, amiloidoz, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, diabetes, hiperhomosisteinemi gibi kalıcı kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla açıklanmaktadır (21,22). Transplantasyon sonrası kullanılan immunsupresif ajanlar hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperglisemiye neden olarak ED’nu indükleyebildiği gibi endotel üzerinde direkt spesifik etkileri de mevcuttur. Bu durum, araştırmacıları farklı immunsupresif ajanların ED üzerindeki etkilerini araştırmaya yöneltmiştir. Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus, transplantasyon sonrası immunsupresyonda en sık kullanılan ajanlardır. RTx hastalarında siklosporin ve takrolimus ED’na etkileri açısından karşılaştırıldığında takrolimus ile sonuçlar daha iyi saptanmıştır.

Sirozlu hastalarda nonalkolik steatohepatit (NASH), diabetes mellitus ve HT eşlik etmediği sürece arteriyel sistemi ilgilendiren ve ED’na neden olabilecek predispozan durumlar nadir gözlenmektedir. Karaciğer sirozu, ED ve portal hipertansiyon ilişkisini araştıran çalışmalarda ED patofizyolojisi ile ilgili farklı görüşler bildirilmiştir. Bugüne kadar karaciğer transplantasyonu-ED ilişkisini araştıran fazla çalışma yoktur. 2009 yılında yayınlanmış olan 16 hastayı kapsayan küçük ölçekli bir çalışmada, karaciğer nakli sonrasında takrolimus kullanan hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırılarak ED varlığını araştırılmış ve takrolimus kullananlarda endotel disfonksiyonunda artış olmadığı gösterilmiştir (20). Bu öngörüyle sirotik hastalar ve karaciğer transplantlılarda ED’nun seyir ile ilgili bilgilerin güncellenmesi için bu çalışma tasarlanmıştır. Çalışmada sağlıklı gönüllüler, nakil adayı sirozlu hastalar ve karaciğer nakli sonrası takrolimus (TAC), siklosporin (Cy-A), mikofenolat mofetil (MMF) adlı immunsupresif ilaç veya kombinasyonlarını kullananlarda transtorasik Doppler ekokardiyografi ile koroner akım hızı rezervi (KAHR) ölçümü ve Doppler USG ile karotis intima media kalınlık (İMK) ölçümü yöntemiyle ED’nun tayin edilmesi planlanmıştır. Böylece sirozun, transplantasyonun ve kullanılan farklı sınıf ilaçların, ilaç kullanım süresinin ED üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Klinikte, hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulgularıyla seyreden, öldürücü bir hastalıktır (24,25). Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etiyojisine göre sınıflandırılabilir. Karaciğer sirozuna neden olan durumlar tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo. 1 Karaciğer siroz etiyojisi

(Harrison’s Principles of Internal Medicine 17th Edition’ dan modifiye edilmiştir).

Alkol kullanımı	Kardiyak siroz
Kronik viral hepatit	Kalıtsal metabolik hastalıklar
Hepatit B	Hemokromatoz
Hepatit C	Wilson hastalığı
Otoimmün hepatit	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Nonalkolik steatohepatit	Kistik fibroz
Biliyer siroz	Kriptojenik siroz
Primer biliyer siroz	
Primer sklerozan kolanjit	
Otoimmün kolanjiyopati	

2.1.1 KLİNİK BELİRTİLER, LABORATUVAR BULGULARI ve TEŞHİS

Karaciğer sirozu her yaşta görülen ciddi bir hastalıktır. Erkeklerde biraz daha sıktır, 4. ve 5. dekatlarda daha sık rastlanır. Hastalığın kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönemi vardır. Vakaların ancak %25-30'u kompanse döneminde saptanır. Kompanse dönemde siroz asemptomatik veya semptomatik olabilir. Klinik belirti ve bulguların olmadığı dönemde, rutin muayene veya biyopsi analizler ve ameliyatlarda sirozun varlığından şüphe edilir. Bunun yanı sıra asemptomatik vakalar bir sağlık kontrolünde veya başka bir yerde yapılan fizik muayenede, hepatomegali veya splenomegalinin saptanması ve bunların nedenlerinin araştırılması sırasında teşhis edilebilir. Semptomlu vakaların bir grubu halsizlik, çabuk yorulma, dispepsi ve hipokondrium ağrısı gibi genel belirtilerle başvururlar. Bu dönemde başlıca fizik muayene bulguları ikter, hepatomegali ve splenomegali olabilir. Kompanse dönem aylar veya yıllarca devam edebilir (29,30). Karaciğer sirozunun hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olmak üzere iki ana bulgusu vardır. Başlıca hepatoselüler yetersizlik bulguları arteryel örümcek, telanjiektazi, Dupuytoren kontraktürü, çomak parmak, tırnak değişiklikleri (beyaz tırnak, lunula kaybı ve enine bandlar), palmar eritem, jinekomasti, karaciğer dili, ikter-subikter, purpuralar, epistaksis, gonadal atrofi ve kıllanmada azalma, empotans ve amenoredir. Başlıca portal hipertansiyon bulguları ise splenomegali, portal tipte kollateraller ve asittir. Hepatomegali de saptanabilir, özellikle alkolik sirozların büyük, sert ve nodüler hepatomegalileri tipik bir bulgudur. Ülkemizde sık rastlanan posthepatitik ve kriptojenik sirozlarda ise hepatomegali ve hepatoselüler yetersizlik bulguları ön plandadır. Hipersplenizm (splenomegali ve pansitopeni birlikteliği) yegane klinik bulgu olabilir. Asit varlığı, sirozun dekompanse olduğunun en önemli göstergesi olup ikter ve ensefalopati diğer dekompanse bulgularıdır. Parotis bezi büyümesi ve Dupuytoren kontraktürüne alkolik sirozda daha sık rastlanır. Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati biliyer sirozda daha sıktır. Kas kramplarından dekompanse karaciğer sirozlular daha çok şikayet eder. Abdominal fıtıklar asitle beraber sık görülebilir (30).

Anamnez ve fizik muayene ile karaciğer sirozu düşünülen vakalarda laboratuvar bulguları tanıyı destekler. Hipersplenizmli vakalarda anemi, lökopeni ve trombositopeni önemli bulgulardır. Hipokrom mikrositer anemi sıktır, makrositer anemilere de rastlanabilir. Protein elektroforezinde hypoalbuminemi ve hipergamaglobinemi tipik bulgulardır.

Hipergamaglobinemi geniş tabanlıdır ve beta-gama köprüleşmesi gösterir. Karaciğer fonksiyonunun iyi bir göstergesi olan protrombin zamanı da uzamıştır. Asit, portal hipertansif

tiptedir. Serum aminotransferaz yükselmeleri hastalık aktivitesi delili olarak değerlendirilebilirken serum bilirubinlerinin artışı kötü prognoz göstergesidir.

Anamnez, fizik muayene ve biyokimik testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetersizlik belirti ve bulgularının birkaçının bir arada bulunması ile tanı desteklenir. Şüphe varlığında, karaciğer biyopsisi veya laparoskopiden faydalanılır. Karaciğer ponksiyon biyopsisi, asemptomatik ve kompanse karaciğer sirozu tanısında büyük önem taşır. Dekompanse siroz periton tüberkülozu, peritoneal karsinomatoz, konstriktif perikardit ve Budd-Chiari sendromuyla ayırıcı tanıyı gerektirir. Asit ponksiyonu yapılarak portal hipertansif asit özelliklerinin saptanması ile ilk iki hastalıktan ayırıcı tanı kolay olabilir. Konstriktif perikardit ve Budd-Chiari sendromunda asit portal hipertansif tipte özellikler taşımakla birlikte aynı zamanda yüksek proteinlidir. Klinik, laboratuvar ve diğer tanı yöntemleriyle (hepatik ven katerizasyonu ve ekokardiyografi) ile ayırıcı tanı kolaylıkla yapılır (29,31).

2.1.2 SEYİR, PROGNOZ, KOMPLİKASYONLAR ve TEDAVİ

Beklenen yaşam süresini ve prognozu değerlendirmek için en çok kullanılan ve en iyi bilinen Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflamasıdır. CTP sınıflamasının kullanım kolaylığı dışında subjektif parametreleri olması, hastalar arası ayırım yeteneğinin az olması, laboratuvar parametrelerinin değiştiği zaman sınıflanmanın da etkilenmesi gibi olumsuz tarafları vardır. Son yıllarda ise TIPS uygulanacak hastaların riskini belirlemek için geliştirilmiş olan modifiye MELD (Model for end stage liver disease) skoru, son dönem karaciğer hastalarının prognozunu değerlendirilmesinde CTP'nin yerini almıştır (33). Özellikle transplantasyon öncesi 3 aylık mortaliteyi doğru gösteren model, transplant adayı hastaların listelenmesinde de kullanılmaktadır. MELD skoru 20'nin üzerinde olması kötü prognozun göstergesidir.

Viral etiyolojiye bağlı karaciğer sirozu olan hastaların ancak %10-20'sinde tanı sırasında sirozun klinik bulguları vardır. Karaciğer sirozunun başlıca komplikasyonları görülme sıklığına göre portal hipertansif kanama, hepatik ensefalopati, spontan asit enfeksiyonu, hepatorenal sendrom, hepatoselüler karsinom, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, hepatik hidrotoraks ve hipogonadizmdir.

Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetersizlik bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve HCC gelişimini önlemek, karaciğer nakli

öncesinde viral sebeplere bağlı dekompanse karaciğer sirozlarında viral yükü azaltarak reinfeksiyonu önlemektir. 1980’li yılların başlarından itibaren son dönem karaciğer hastalığı tedavisinde ana yöntem karaciğer transplantasyonu (KTx) olmuştur. Ancak Ktx, ülkemizde kısıtlı sayıda uygulanabilen pahalı bir tedavi yöntemidir. Bu yüzden çoğu hastaya semptomlara yönelik tedavi uygulanmaktadır. Kompanse karaciğer sirozu tedavisinde hepatoselüler yetersizliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararının verilmesi hayati öneme sahiptir. Kompanse dönemde yeterli ve çeşitli gıdaları içeren bir diyetin alınması ve alkol alımından kaçınılması gerekmektedir. Şiddetli malnutrisyonu olan hastalarda standard diyetin dallanmış aminoasitler ile desteklenmesi, Child skorunu iyileştirebilir. Eğer ödem ve asitle hepatoselüler yetersizlik bulguları ortaya çıkarsa tuz kısıtlaması ve diüretikler gerekir. Ensefalopatinin ortaya çıktığı zamanlarda protein alımında kısıtlama yapılmalıdır. Özofagus varis kanamasının tedavisinde beta blokerler, vazopressin, terlipressin, somatostatinler kullanılırken, cerrahi şant, TİPS ve Ktx diğer alternatiflerdir (37).

2.2 KARACİĞER TRANSPLANTASYONU (KTx)

Yirminci yüzyıl sonlarında gelişmiş ülkelerde karaciğer ve diğer organ transplantasyonu sofistike medikal tedavinin bir parçası olmuştur. Perioperatif morbidite ve mortalite riski, cerrahi teknik ve hastanın takibi konusunda sorunlara rağmen karaciğer transplantasyonu medikal tedaviye yanıt vermeyen, hayatı tehdit eden, seçilmiş kronik veya akut ilerleyen karaciğer hastalarında birebir çözüm haline gelmiştir. 1990’ların başında kanser dışı son dönem karaciğer hastalıkları ve inoperabl karaciğer malignitesi olan hastalar için karaciğer transplantasyonu kabul gören tedavi şekliydi. Zamanla aralığı genişleyen karaciğer transplantasyonu endikasyon listesi karaciğer hastalıkları listesi kadar uzundur (44).

Tablo 2. Karaciğer Transplantasyonu için Endikasyonlar

I. Parankimal Karaciğer Hastalıkları

- Kronik viral hepatitlere bağlı siroz
- Alkolik siroz
- Akut karaciğer yetersizliği
- Budd- Chiari Sendromu
- Konjenital hepatik fibroz
- Kistik fibrozis
- Neonatal hepatit
- Hepatik travma
- Diğerleri

II. Kolestatik Karaciğer Hastalıkları

- Biliyer atrezi
- Primer biliyer siroz (PBS)
- Primer sklerozan kolangit (PSK)
- Ailesel kolestaz
- Diğerleri

III. Metabolik Hastalıklar

IV. Karaciğer Tümörleri

- Benign karaciğer tümörleri
- Primer karaciğer maligniteleri
- Karaciğere metastaz

Sınırlı organ kaynağı nedeniyle transplantasyon adayları yaşam beklentisi olan hastalar arasından seçilmelidir. Kontrindikasyonlar arasında rölatif ya da mutlak olanlar vardır. Rölatif kontrindike durumlar özellikle de canlıdan transplantasyonlar için merkezler arasında farklılık gösterebilir. Aktif ve kontrolsüz enfeksiyonu olan hastalara transplantasyon yapılmamalıdır. Spontan asit enfeksiyonu olanlar transplantasyon öncesinde tedavi

Edilmelidirler. Fungal enfeksiyonu ve dirençli bakteriyel enfeksiyonu olanlar eradikasyon sağlanana kadar liste dışı kalırlar.

Tablo 3. Karaciğer Transplantasyonu için Kontrendikasyonlar (58)

I. Kesin Kontrendikasyonlar

- Kontrol edilemeyen ekstrahepatobiliyer enfeksiyonlar
- Düzeltilemeyen, hayatı tehdit eden konjenital anomaliler
- Aktif madde ve alkol bağımlılığı
- İleri kardiyopulmoner hastalık
- Ekstra hepatobiliyer malignite
- Karaciğerin metastatik kanserleri
- Kolanjiokarsinom
- AİDS
- Hayatı tehdit eden sistemik hastalıklar

II. Rölatif Kontraendikasyonlar

- Yaş >70
- Portal ven trombozu
- HIV seropozitifliği
- Geçirilmiş karaciğer dışı malignite
- Aşırı obezite
- Ciddi malnutrisyon/zayıflama
- Medikaluyumsuzluk
- Renal yetersizlik
- İntrahepatik sepsis
- Primer hepatik malignite
- Geçirilmiş ciddi hepatobiliyer cerrahi
- Sağdan sola intrapulmoner şanta bağlı ciddi hipoksemi

Transplantasyon Sonrası Komplikasyonlar

Transplantasyon sonrası gelişebilecek komplikasyonlar hepatik-ekstrahepatik ya da erken-geç dönem komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Erken dönemde genellikle cerrahi komplikasyonlar görülür. Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar post-operatif dönemde siktir ve yaşamı tehdit edebilir. Post-operatif erken dönemde pnömoni, yara yeri enfeksiyonu, enfekte intraabdominal koleksiyonlar, idrar yolu ve kateter enfeksiyonu fırsatçı enfeksiyonlara göre daha sık görülür. Post-operatif 1.aydan sonra immunsupresyon daha belirgin hale geldiğinden fırsatçı enfeksiyonlar sıklaşır. Bu yüzden rutin olarak erken post-operatif dönemde antibiyotik profilaksisi uygulanır. Geç dönemde görülebilecek en önemli komplikasyon immunsupresif ajanlara bağlı gelişebilecek lenfoproliferatif malignitelerdir. Karaciğer nakline özgü hepatik komplikasyonlar organ alınması sırasında iskemik hasara bağlı primer greft fonksiyon bozukluğu, portal ven veya hepatik arter anastomozunda stenoz veya tromboz, vasküler anastomoz kaçağı, primer hastalık nüksü ve rejeksiyon sayılabilir.

2.3 ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

2.3.1 TANIM

Endotel, damar cidarı ve kan akımı arasındaki stratejik bölgede konumlanmıştır. Endotel; damar düz kas tonusunu ayarlayan, damar duvarında hemostaz, hücre proliferasyonu, iltihabi ve immun mekanizmalara aracılık eden, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları da olan vücudun en büyük organıdır. Uzun yıllar boyunca endotel tabakasının sadece kanla damar duvarını ayıran işlevsiz, ‘teflon’ benzeri düzgün bir sınır çizgisi olduğuna inanılmıştır. Oysa, endotel hücreleri metabolik açıdan oldukça aktiftir ve trombositleri olduğu kadar, vasküler lümeni de etkileyen birçok madde salgılar. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak gevşetici ve kasıcı faktörler meydana getirerek, hemen altındaki damar düz kas hücrelerinin tonusunu ayarlarlar. Normal endotel, adheziv olmayan damar iç yüzeyini devam ettirir. Antikoagulan, fibrinolitik ve antitrombotik özellikler gösterir. Endotel fonksiyonları, Tablo-7’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Endotel Fonksiyonları

1. Vazoaktif ajanların ortaya çıkması

- Endotelin
- Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF)
- Angiotensin-1 (Ang-1)
- Angiotensin-2 (Ang-2)
- Prostrasiklin, Tromboksan

2. Pıhtılaşmanın önlenmesi

- Tromborezistan yüzey
- Antiagregan prostrasiklin oluşturması

3. İmmun fonksiyon

- İmmunkompetan hücrelere antijen sağlanması
- İnterlökin-1 sekresyonu (T hücre uyarıcısı)

4. Enzimatik aktivite

- Angiotensin konverting enzim

5. Damar düz kaslarına büyüme sinyali

- Endotel kaynaklı büyüme faktörü (EDGF) sekresyonu
- Heparin benzeri büyüme inhibitörleri

6. Damar düz kaslarının vazokonstriktör etkilerden korunması

1980 yılında Fuchgott ve Zawadski tarafından endotelin önemli bir fonksiyonu tespit edildi (66): Parasempatik aktivite mesajcısı olan asetilkolin infüzyonu ile arterde vazodilatasyon olması için, sağlam bir endotel bulunmasının şart olduğu; aksine endotel bütünlüğü kaybolduğunda asetilkolinin vazokonstriktör etkisi olduğu bildirildi. Dolayısıyla arteriyel relaksasyonun endotele bağımlı bir faktör tarafından gerçekleştirildiği fikri ortaya atılmış oldu. Endotelde sentezlenen bu madde endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak adlandırıldı. Bu vazodilatör etkili madde süperoksit ile degrede olmakta, süperoksit dismutaz ile ise degradasyondan korunmaktaydı. Vazodilatatör etkisini hücre içinde cGMP düzeyini artırarak gerçekleştirmekteydi. Moncada, 1987 yılında EDRF'nin nitrik oksit (NO) olduğunu gösterdi (67). NO; endotel hücreleri içerisinde L-argininden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. Bir de makrofaj ve nötrofiller içinde

bulunan, bakteriyel endotoksinler ve sitokinler tarafından immunolojik olarak uyarılan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) vardır. Normal endotelde sürekli olarak düşük düzeyde NOS aktivitesi devam eder ve bazal şartlarda damar kısmen dilate durumda tutulur. NO, normal endotel fonksiyonunu gösteren en önemli maddedir. NO'nun başlıca görevleri; damar tonusunu, miyokardın kontraktilesini, endotelin bütünlüğünü ve permeabilitesini, vasküler hücrelerin proliferasyonunu, endotel hücreleriyle lökosit ve trombositler arasındaki ilişkileri ayarlamaktır. Fizyolojik şartlarda endotelden NO salınmasında ana uyaran 'shear stress'tir. NO salınım ve sentezini uyaran diğer stimulanlar arasında asetilkolin, bradikinin, histamin, ADP, ATP ve substans P sayılabilir. NO, diğer maddelerle beraber, damar tonusu, inflamasyon, koagulasyon ve oksidasyonda rol oynar. Eğer bunlar uygun şekilde düzenlenmezse damar yapısında bozulmaya, subklinik ateroskleroz, ve sonuçta kardiyovasküler hastalığa yol açarlar.

Endotel kaynaklı bir başka gevşetici madde prostasiklin'dir. Prostrasiklinin gevşetici etkisi EDRF'ye additif etkidir. EDRF, cGMP artışıyla, prostasiklin ise cAMP artışıyla etkisini gösterir. Ayrıca her ikisi de trombosit agregasyonunu sinerjist olarak inhibe ederler.

1989'da Vanhoutte tarafından endotel hasarının vazodilatör uyarıyı vazonstriktör uyarıya değiştirebileceği belirtildi (68). Gerçekten de endotelin en önemli fonksiyonu damar tonusunu ayarlamaktır. Bunu sağlamak için birçok vazoaktif madde (EDRF, ET, Ang-1vb.) oluşturmaktadır. Ayrıca endotel damar içinde bir mekanoreseptör gibi akım ve basıncı algılayarak damar tonüsünü ayarlamaktadır.

ET'nin önemli görevlerinden biri de nonadheziv damar iç yüzeyini sağlamaktır. Bu durum; antikoagulan, fibrinolitik ve antiagregan mekanizmalarla sağlanır. Endotel hücreleri heparin benzeri glikozaminoglikanları sentez ederek, antikoagulasyona katkıda bulunurlar. Glikozaminoglikanlar antitrombin III'ü bağlar ve trombin, faktör X gibi pıhtılaşma proteazlarının aktivasyonunu katalize eder. Endotel hücreleri intrinsek membran reseptörü olan trombomodulin'i sentez ederler. Trombomodulin kuvvetli bir protein C aktivatörüdür. Protein S tarafından aktive edilen protein C aktivatörüdür. Protein S tarafından aktive edilen protein C, endotelial hücre plazminojen aktivatörü (PAI)'nü bağlar ve böylece lokal fibrinolizi uyarıcı etki yapar. Endotel hücreleri plazminojen aktivatör inhibitör-1'i sentez ederek fibrinolitik etki gösterirler. Endotel hücrelerinden kaynaklanan PGI₂, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Trombositlerden kaynaklanan endopreoksitler, endotel hücreleri tarafından PGI₂'ye dönüştürülürler. Bu endoperoxit salınışı endotel hücrelerine ek bir

aterojenik potansiyel katar. Ayrıca EDRF de trombosit agregasyon ve adhezyonunu inhibe eder. Ayrıca endotelial ekto ADPaz damar duvarlarında lokal nükleotid konsantrasyonlarını azaltarak, damar duvarı ile direkt olarak yüzyüze gelen trombositlerin aktivasyonunu etkileyebilir.

Tablo 5. Endotel kaynaklı maddeler

ENDOTEL KAYNAKLI MADDELER	
VAZOAKTİF MADDELER	BÜYÜME MEDİATÖRLERİ
a) Vazodilatörler	b)Büyümeyi uyaranlar
• EDRF (NO) • EDHF • Prostatiklin (PGI2) • Bradikinin • Asetilkolin,serotonin, histamin,substans P	• PDGF • Bazik fibrobşast büyüme faktörü, • İnsulin banzeri büyüme faktörü • İnterlökin -1 • Endotelin • Angiotensin II
b) Vazokonstriktörler	b) Büyümeyi inhibe edenler
- Endotelin - Angiotensin II - TXA2, asetilkolin, araşidonik asit, PGH2, trombin, nikotin	- Heparan sülfat - TGF-B - NO, PGI2,bradikinin
İNFLAMATUVAR MEDİATÖRLER	HEMOSTAZ VE TROMBOLİTİK FAKTÖRLER
a) Adezyon molekülleri	a) Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)
• Endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM) • İntraselüler adhezyon molekülü (ICAM) • Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)	b) Plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAİ-I) c) Trombomodulin
b) Antijenler	
• Majör histokompabilite kompleksi II (MHC II)	

Endotel; mekanik kuvvetlerde (shear stres ve gerilme) artışla uyarılan bazı kan damarlarında damar düz kas tonusundaki değişiklikleri gerçekleştirmek için şarttır. Bu etkiye 'endotelin mekanoresepsiyon fonksiyonu' adı verilmiştir. İki aşamalı bir fonksiyondur:

1) Akımın meydana getirdiği endotele bağımlı vazodilatasyon: Akım hızında artışlar invivo olarak büyük taşıyıcı arterlerde dilatasyon yapar, bu fonksiyonlar endotel fonksiyonuna bağımlıdır. Biyoassay çalışmaları göstermiştir ki, ortalama akım hızında artışlar veya pulsatil akımın meydana gelmesi, perfüze kedi arterinin endotelinde EDRF ve PGI2 açığa çıkışını stimule eder. Kültüre edilmiş endotel hücrelerinin shear strese cevabı, membranın hiperpolarizasyonu ve uyarılmış potasyum kanallarının içe doğru akımının aktivasyonudur. Endotel hücre membranlarının hiperpolarizasyonu kalsiyum girişini artırır. Böylece PGI2 ve EDRF sentezine yol açar.

2) Gerilme ve basıncın meydana getirdiği endotele bağımlı vazokonstriksiyon: EDRF ve/veya EDHF (endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör) açığa çıkışının azalması, endotelden kaynaklanan kasıcı faktörlerin (EDCF) açığa çıkmasını kolaylaştırarak vazokonstriksiyona neden olur.

Endotel disfonksiyonu ilk olarak asetilkolin veya bradikinin gibi özel uyarıya karşı azalmış vazodilatasyon olarak tanımlandı. Endotel disfonksiyonun sadece azalmış vazodilatasyon yanıtı olarak anlamamak gerekir; aynı zamanda proinflamatuvar ve protrombotik süreç olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Endotel disfonksiyonu; genetik, sigara, diyabet, yüksek kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin endotele kümülatif hasarı sonucu ortaya çıkar. Bu risk faktörleri endotelin fonksiyonlarını yapamamasına neden olur. Bunun sonucunda daha az miktarda NO gibi koruyucu molekül üretilir ve atesklerotik plak oluşumuna neden olan maddelerin üretimi gerçekleşir. Endotel disfonksiyonu endotelyumun azalmış vazodilatasyonu, proinflamatuvar durum ve protrombotik özellikleriyle karakteristiktir. Kardiyovasküler hastalıkların çoğu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet ve kronik böbrek yetersizliği ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonunda azalmış vazodilatasyon yanıtının mekanizması, azalmış NO üretimi, oksidatif stres ve azalmış hiperpolarizan madde üretimiyle ilgilidir. Adhezyon moleküllerinin artması, makrofaj kemoatraktan peptid I gibi kemokinlerin üretilmesi ve plazminojen aktivatör 1 üretimi inflamatuvar yanıt ve protrombotik durumdan sorumludur. Angiotensin II ve endotelin-1 gibi vasoaktif peptidler, endojen NO inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin birikimi, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi ve hiperglisemi farklı mekanizmalarda rol alabilir.

2.3.2 PATOFİZYOLOJİ

Nitrik oksit (NO)

Endotelden salınan en önemli vazodilatatör maddelerden birisi NO'dır ve vazodilatatör etkilerinin yanında büyüme ve inflamasyonu inhibe eder. Aynı zamanda antiagregan etkileri de vardır. ED varlığında NO azalır. Bu endotelial NO sentaz aktivitesinin azalmasıyla (eNOS: endojen veya L-Arginin miktarında azalmaya bağlı olarak) ve azalmış NO biyoyararlanımı nedeniyle olabilir. Reaktif oksijen türleri (ROS), sitotoksik madde olan peroksinitrit (69) oluşumu için NO'ı kullanır. Peroksinitrit, LDL oksidasyonunda rol alan önemli bir mediatördür ve LDL'nin proaterojenik (cu) rolünü artırır. Ek olarak peroksinitrit eNOS kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) yıkımına yol açar (cü). İnflamasyon, NO biyoyararlanımını azaltır. Gerçekten de C-reaktif proteinin eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (70,71).

Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), eNOS'un endojen yarışmalı inhibitörüdür. Plazma ADMA düzeyleri, NO sentaz düzeyi ve aktivitesi ile korelasyon gösterir. ADMA, NO azalmasına yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olabilir. İlk defa Vallance ve arkadaşları endojen ADMA'nın endotel-bağımlı vazodilatasyonu antagonize ettiğini göstermiştir (74). Bu çalışmada, böbrek yetersizliği olanlarda ADMA düzeylerinin 9 kat arttığı; bu hastalardan alınmış plazma örneklerinin in vitro vazokonstriksiyona sebep olduğu ve ortama L-arginin eklendiğinde bu etkinin ortadan kalktığı gözlemlenmiştir. Hemodializ tedavisi ile ADMA düzeyleri normalleşmekte ve bu durumun, endotel disfonksiyonunda düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (75,76). Aynı zamanda L-arginin tedavisi ile kronik böbrek yetersizliği olanlarda endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlandığı saptanmıştır (77). Aterosklerozlularda ve atereloskleroz için risk grubu içinde olanlarda ADMA düzeyleri yüksektir. ADMA kan akımını engeller, aterosklerozu artırır ve angiogenezi engeller. Böylece vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olur (78,79). Hiperkolesterolemide de endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmuştur; bu grup hastada plazma ADMA düzeyi ED için LDL'den daha iyi bir göstergedir (80).

ADMA, metillenmiş arginin artıkları taşıyan proteinlerin katabolizması sonucu ortaya çıkar. Bu proteinlerin çoğu nükleusta bulunup RNA işlenmesi ve transkripsiyonun kontrolünden sorumludur. Arginin artıklarının metilasyonu yapan iki enzimden biri olan protein arginin metiltransferaz tip I (PRMT I) ADMA'yı sentezler.

Dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH), ADMA katabolizması için ana yolaktır. ADMA, böbrekler tarafından atılır ve DDAH tarafından sitruline metabolize edilir. ADMA, böbreklerce ekskrete edilip DDAH tarafından metabolize edildiği için, sadece kronik böbrek yetarsızlığında değil karaciğer yetmezliğinde de artar (81). DDAH'ın iki izoformu olup DDAH I nöral dokularda eksprese olurken DDAH II, eNOS içeren dokularda eksprese olur (82). ADMA, normal protein döngüsü sırasında sürekli sentezlenen bir molekül olup DDAH tarafından metabolize edilmektedir. DDAH aktivitesinin inhibisyonu sonucunda ADMA birikiminin vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. DDAH aktivitesinin hiperkolesterolemi, diyabet ve oksidatif stres varlığında azaldığı deneysel ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (83).

Artmış ADMA seviyelerinin de, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda CRP, karotid intima-media kalınlığı, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi artmış kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (84, 85). Bununla birlikte, ADMA seviyeleri akut koroner olayların (86), kronik böbrek yetmezliği ve ciddi hastalığı olanların mortalitesinde bir gösterge olarak bulunmuştur (85). Mevcut özellikleriyle ADMA, olumsuz vasküler olayların tespiti için risk faktörü olarak kabul edilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır.

Anjiotensin II (Ang II)

Ang II, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin patofizyolojisinde yer alır. Ang II infüzyonu sıçanlarda ED'ye neden olur (87). NAD(P)H oksidazı stimule ederek ROS'u artırır ve vasküler inflamasyonu uyarır (88). Hipertansif bireylerde anjiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri kullanılarak inhibe edilmesi endotel fonksiyonlarının düzelmesini sağlar. Bir B blokerle aynı oranda kan basıncı düşüşünün endotele bağımlı vazodilatasyona etkisi yoktur.

Endotelin

Endotelin, özellikle potent vazokonstriktör özellikleri olduğu bilinen, polipeptid yapılı doğal bir maddedir. Endotelin, endotelial ve nonendotelial hücreler tarafından yapılmaktadır.

Kan damarları boyunca tüm vasküler hücreler boyunca endotelin sentez edilmektedir. Plazma

yarılanma ömrü oldukça kısadır. Dolaşan endotelinlerin %90'dan fazlası akciğerler tarafından uzaklaştırılmakla beraber böbrekler ve daha az ölçüde karaciğer olmak üzere karaciğer de bu eliminasyonda rol oynar. En son çalışmalar, asetilkolin aracılı koroner vazokonstriksiyonun kısmen endoteline bağlı olabileceğini ileri sürmektedir (89).

Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemili normotansif hastalarda ED görülür. Kronik böbrek yetersizliğinde ve çocuklarda folik asit verilmesi homosistein seviyelerini düşürür ve endotel fonksiyonunu geriletir. Hücre kültürü, hayvan ve insan çalışmaları homosisteinin, NO biyoyararlanımını azalttığını düşündürmektedir (90). Aynı zamanda homosistein, DDAH inhibisyonu ile ADMA birikimine neden olur. İnsanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, hiperhomosisteineminin ADMA birikimine yol açarak ED'ye sebep olduğunu göstermiştir (90). Bu mekanizmalar hiperhomosisteinemili hastalarda artmış kardiyovasküler riski açıklayabilir. Bu durum özellikle kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için önem teşkil eder.

2.3.3 Endotel disfonksiyonu ve sistemik hastalıklar

2.3.3.1 Hipertansiyon ve Endotel disfonksiyonu

Esansiyel hipertansiyon (EH); artmış periferik vasküler dirençle birlikte kan basıncının yükselmesiyle karakterize bir durumdur. Yapılan bir çok çalışmada, EH'lu hastaların koroner dolaşımında epikardiyal koroner arterlerde asetilkoline paradoks vazokonstriksiyon ve özellikle sol ventrikül hipertrofisi varlığında koroner mikrodolaşımda azalmış vazodilatatör yanıt olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yani, EH'lu hastalarda endotele bağımlı vazodilatasyonda bozulma mevcuttur. Bunun sebebi NO azalmasıdır. Yüksek kan basıncının ortaya çıkardığı shear stres, endoteli hasara uğratabilir. Bu uyarı sonucu endotelden, endotelin ve daha az miktarda NO salınır. Açığa çıkan yüksek konsantrasyondaki endotelinin vazokonstriktör etkisiyle periferik damar direncinde artış ve damar duvarında düz kas hipertrofisi meydana gelir. Bu da hipertansiyonun şiddetini ve komplikasyonlarını artırır. Bu bir kısır döngü şeklinde devam eder.

Kuvvetli vazokonstriktör ve presör özellikleri nedeniyle ET-1, hipertansiyona bağlı ED gelişiminde önemli bir role sahiptir. EH'da plazma endotelin düzeyleri yüksek veya normaldir. Buna karşın, EH'lu hastalarda ET-1'e karşı artmış bir vazokonstriksiyon mevcuttur. Bu durum, EH'un erken döneminde gözlenen artmış kardiyak preload ve kalpdebisiyle açıklanabilir. Hipertansiyon; damar duvar kitlesinde artışla karakterizedir. Bu patolojik sürece, aynı zamanda mitojenik özelliği nedeniyle endotelin-1'in etkisi olabileceği düşünülmektedir (91).

2.3.3.2 Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu

Endotele bağımlı relaksasyonlar, hiperlipidemi ve aterosklerozda azalmışlardır. Bu tablonun ana nedeni, LDL'deki artıştır. Ateroskleroz başlaması ve idamesi için endotel hasarı temel mekanizmadır. Ateroskleroz ilerledikçe yaygın ED ortaya çıkmaktadır. Hiperlipidemi ve aterosklerozda damarlarda endotelin yapımı artmıştır. Endotelin yapımını uyaran ana unsur okside düşük dansiteli lipoproteinlerdir. Hiperkolesterolemi serbest oksijen radikallerinin yapımını artırarak, aterosklerozun başlangıç safhasındaki ED'na yol açar. Bunun yanı sıra aterosklerozda NO'nun az salınımı da ED'na katkıda bulunur; oysa damar düz kaslarının kasılma yeteneği değişmemiştir. Sonuç olarak, kasılma ön plandadır. Endotelinin trombosit agregasyonunu inhibe etme yeteneğinin azalması ve düz kas hücre büyümesinin uyarılması nedeniyle olumsuz sonuçlar önlenememektedir (92).

2.3.3.3 Kalp Yetersizliği ve Endotel Disfonksiyonu

Kronik kalp yetersizliği, artmış periferik ve renal damar direnci, anormal vasküler yapıyla birlikte olan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir tablodur. Kongestif kalp yetersizliğinde klinik tabloyu ortaya çıkaran değişiklikler; düşük kalp debisi, su retansiyonu, sistemik vazokonstriksiyon ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonudur. Endotelinlerin direkt kardiyak etkileri, pozitif inotropik ve kronotropik yöndedir. Ayrıca, aksiyon potansiyeli süresini uzatırlar, ciddi vazokonstriksiyon yaparlar.

~~Kalp yetersizliğinin ağırlığı; hem Ang II düzeyi hem de ET-1 düzeyiyle belirlenebilir. Marguiles ve ark. (89)'nın çalışmasında konjestif kalp yetersizliğinin bir göstergesi olarak ET-1 yüksekliğinin sensitivitesi %85.7, spesifitesi %82.1 bulunmuştur. Hemodinamik ve fonksiyonel bozukluğun ileri derece olduğu kardiyojenik şokta ET-1 seviyesinin en yüksek~~

değerde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ED'na bağlı kalp yetersizliğinde NO yapımı azalır ve damar direnci artar.

2.3.3.4 Diyabet ve Endotel Disfonksiyonu

Diyabetteki endotel disfonksiyonu, aterosklerotik süreci başlatan ve ilerleten ve kritik olayların oluşumu ile sonuçlanan endotelin kritik fonksiyonunda önemli bozulmalara neden olur. Diyabette görülen hızlanmış aterosklerozdan sorumlu önemli bir mekanizmalardan biriside arter duvarlarındaki glukoz ile proteinler ya da lipoproteinler arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucu ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşturur. AGE'ler bir çeşit heterojen monosakkarid ve protein bileşiğidir. AGE proteini oluşuktan sonra stabildir ve geri dönüşümsüzdür. AGE'lerin oluşumu için başlıca hayati bir faktör ise dokudaki mikro ortamda bulunan redoks potansiyelidir. Bu nedenle diyabetik hastalar gibi lokal redoks potansiyelin oksidan strese doğru yöneldiği durumlarda AGE oluşumunda önemli bir artış meydana gelmektedir. AGE'ler normal kollajen içinde molekülün N- terminal ve C-terminal uçlarında sadece iki farklı bölgede meydana gelen normal çapraz bağların aksine kollajen molekülü boyunca çapraz bağlar oluşturabilmektedir (93). Kollajendeki çapraz bağlar, dokuların mekanik özelliklerinin değişiminde önemli rol oynayarak diyabetik hastalardaki vasküler rijidite artışına ve sol ventrikül uyumunda azalmaya neden olmaktadır. AGE'ler sinyal ileti yolunu değiştirerek nitrik oksidi direkt olarak inhibe ederler. AGE'leri inhibe eden aminoguanidin kullanıldığında endotel bağımlı relaksasyonun düzeldiği izlenmiştir (94). Diyabette oluşan damarsal bozukluktaki başlıca önemli patolojiler ateroskleroz, tromboz ve hipertansiyondur. Tüm bu durumlarda endotel hücre disfonksiyonun olduğu bilinmektedir. Temelde hepsindeki ortak patoloji uzun süre hiperglisemiye maruz kalma ve buna bağlı endotel hücrelerinde fonksiyonel bozukluktur (95). Kontrolsüz hiperglisemi, diyabetik vasküler komplikasyonların gelişiminde başlıca risk faktörüdür. Endotel hücreleri, hipergliseminin hedeflediği ilk hücrelerdir. Önemli bir endotelyal hücre komponenti olan heparan sülfat proteoglikanlar (HSP), endotel hücrelerinde sentezlenirler. HSP'lar plazma membranına ve ekstraselüler matriks içine yerleşirler. Ekstraselüler matrikste HSP'lar fibronektin, laminin, kollajen ve fibroblast growth faktör gibi büyüme faktörleriyle etkileşip vasküler devamlılığı sağlarlar (96). Hipergliseminin indüklediği heparanaz yapımı ve bunu takip eden heparan sülfatın parçalanması endotelyal hasara katkıda bulunur. HSP'ların parçalanması, vasküler devamlılıkta azalmaya ve büyüme faktör aktivitesinde değişikliklere

yol açar. Heparan diyabetik endotel hücre hasar mekanizmalarının en önemlilerinden birisidir (97). Hiperglisemide glukoz metabolizmasının % 30'u poliyol yoluna sapmaktadır.

Poliyol yolundaki hız kısıtlayıcı enzim olan aldoz redüktazın aktivitesi artmaktadır. Aldoz redüktaz adlı enzim aktif iken nikotin adenin dinukleotidfosfat (NADPH) kullanır. Hiperglisemi ile bu enzimin aktivitesi arttığından dolayı endotel hücrelerindeki NADPH depoları boşalır. Glutasyon redüktaz, nitrik oksid sentaz gibi NADPH gerektiren diğer enzimlerin aktiviteleri kısıtlanır. Yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz kana hücrelerde serbest radikaller artar. Damar düz kaslarında relaksasyon azalır, kontraksiyon artar. Glukoz, endotelial hücrelerde GLUT-1 yoluyla insülininden bağımsız olarak hücre membranını serbetçe geçebilir. İntraselüler hiperglisemi, mitokondriyal düzeyde endotel hücrelerinde süperoksid aşırı yapımını indükler. Glikoliz yoluyla glukoz'un hızlanmış akışı mitokondriyaları yükleyerek aşırı serbest oksijen radikallerinin yapımına neden olur. Serbest oksijen radikallerinin sinyal iletiminde fizyolojik rollerinin bulunmasına rağmen yüksek glukoz maruz kalan endotel hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin sürekli yapımı devam etmektedir (98). Hiperglisemi endotelial nitrik oksid sentezden nitrik oksid (NO) üretimini azaltmakta ve reaktif oksijen türleri yoluyla degradasyonunu hızlandırmaktadır. Hiperglisemi oksidatif stresin enzimatik olan (protein kinaz C ve NADPH oksidazlar) ve enzimatik olmayan (AGE) mekanizmaları yoluyla endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklemektedir (98). Hiperglisemi reaktif nitrojen ve oksijen ürünlerinin oluşumunu artırarak oksidatif miyokard hasarına neden olur. Mitokondriyal süperoksid anyon üretimi, glukoz oto-oksidasyonu ve kardiyak lipid peroksidasyonu oksidatif strese duyarlı bir hedefidir. Kalp serbest radikal temizleyicilerden fakir bir organ olduğundan oksidatif strese duyarlı bir hedefidir. Oksidatif stres anormal gen ekspresyonu ve sinyal ileti yollarında değişikliklere neden olarak proglanmış hücre ölümüyle sonlanacak bir dizi olaylar serisini başlatır.

Diyabette hiperglisemi ve artan serbest yağ asitleri diaçilgliserol metabolitinin hücre içi konsantrasyonları artırmaktadır. Bu metabolit Protein Kinaz C diye bilinen enzim ailesinin aktivatörüdür. Protein kinaz C'nin aktivasyonu nitrik oksit sentazın ekspresyonunu inhibe edebilir. Aynı zamanda sitokinin tetiklediği doku faktörü geni ekspresyonunu, insan endotel hücrelerinde prokoagulan aktiviteyi, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, damar duvarı hücrelerinin proliferasyonunu artırmaktadır (99).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabette bozulmuş vasküler fonksiyonun başka bir moleküler yolağının varlığını göstermektedir. Diyabetik hastalarda dimetil arginin dimetil amino hidrolaz enziminin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak NO sentazın endojen yarışmacı bir inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) yükselmektedir. Endotelyal NO yolunun disfonksiyonu, diyabetik hastalardaki endotelyal disfonksiyona sebep olan en önemli mekanizmalardan bir tanesidir. CARDIAC çalışmasında, 131 koroner kalp hastalıklı ve 131 kontrol hastasında plazma ADMA düzeylerine bakılmıştır. ADMA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ADMA düzeyinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (100).

Diyabet ayrıca endotel hücrelerinin damar düz kas hücrelerinde kollejen üretimini azaltan sitokinleri üretmesine ve endotel hücrelerinin matriks proteinazlar ve doku faktörü üretimini artırarak plak oluşumunu hızlandırmaktadır (101). Bu değişiklikler plak rüptürü ve tromboz oluşumunun olasılık ve şiddet derecesini artırarak aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün stabilitesini zayıflatmaktadır. Diyabetik olmayanlara göre diyabetik hastalarda ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda daha az sayıda damar düz kas hücresi bulunmaktadır. Aynı zamanda fibröz başlığın esnekliğini azaltarak rüptür ve lümen içi tromboz riskini artırmaktadır.

Henüz diyabet gelişmeden bile insülin direnci erken dönemde koroner vazomotor bozukluğa neden olmaktadır (102). Endotelde NO üretimine insülinin belirgin etkisi vardır. İnsülin sinyalindeki bozulma NO üretiminde azalma ile sonlanmaktadır. NO üretiminde azalma ile sonlanır. İnsülin direnci fatal aritmilere de neden olmaktadır (102). Potasyum kanal proteinlerinin transkripsiyon ve hücre yüzeyinde yayılımında insülinin rolü vardır. Diyabetik hastalarda potasyum kanallarından hücre dışına potasyum akımında azalma nedeni ile repolarizasyon gecikmesi mevcuttur.

2.3.3.5 Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY) ve Endotel Disfonksiyonu

Hipertansiyon ve hiperlipidemi, KBY hastasında sık görülen ED nedenidir. Hemodiyaliz hastalarında, okside LDL üretiminin ve glikolizasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşturduğu oksidatif stresin proaterojenik etkilerinin yanı sıra her diyaliz seansında giderek artan reaktif oksijen radikali üretimi ve major antioksidan sistemlerindeki defektler ED'na neden olur (103,104). Hiperhomosisteinemi, KBY'de aşikar hale gelir ve ED'da bozulmayı tetikler (90). KBY'de NO sentazın endojen inhibitörlerinin retansiyonu olur ve ED aşikar hale gelir. Daha

evvel vurgulandığı gibi glikoproteinler, von Willebrand faktör (vWf), doku plazminojen aktivatörünün (tPA) temel üretim bölgesi vasküler endoteldir. Üremide, glikoprotein düzeyleri artar ve bu durum ED'na predispozisyon yaratır. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda ED gelişmesinde katkısı olan diğer faktörler; plazminojen, trombomodulin, prokonvertin ve tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörü düzeylerindeki artıştır (105).

2.3.4 Endotel disfonksiyonun prognostik açısından önemi

ED, erken bir bulgu olması nedeniyle prognoz açısından önemli olabilir. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda, koroner arterlerde ED disfonksiyonu kardiyovasküler hadise geçirme ile ilintili bulunmuştur. Periferik damarların ED'da prognoz açısından değerlidir. Endotel disfonksiyonlarının noninvazif olarak değerlendirilmesi koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, hipertansiyonu olanlarda ve de vasküler cerrahi geçirenlerde kardiyovasküler olay olasılığını gösterebilir (106). ED göstergeleriyle vasküler inflamasyonu, kardiyovasküler olaylarla ilişkilendiren artan sayıda kanıt vardır. Serum VCAM-1 ve interlökin-18, koroner arter hastalığı olanlarda kalp kaynaklı ölüm ile diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (106). Hemodiyaliz hastalarında PAİ-1 aktivitesi, koroner arter hastalığını önceden görebilir. Benzer olarak serum VCAM ve CRP Tip 2 diyabetlilerde ölüm olasılığının göstergesidir (106).

2.3.5 Endotel disfonksiyonu ölçme yöntemleri

Endotele bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesi endotel sağlığının faydalanabilir bir göstergesi olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle endotel kökenli NO üretimini artıran uyarıların insanlarda endotele bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesinde faydalı olduğu ispatlanmıştır. Böyle uyarılar arasında asetikkolin, bradikinin ve substans P gibi reseptör bağımlı agonistler ile yüksek kan akımından kaynaklanan gerilme stresi (shear stres) mevcuttur. Bazal NO salınımı, NG-monometil-L-arginin gibi spesifik NO sentaz inhibitörleri kullanılarak değerlendirilebilir. Araştırmacılar, EF ölçümünde herbirinin avantajı ve dezavantajı olan yöntemler belirlemişlerdir (Tablo 7).

Tablo 7 . EF’yi ölçmede kullanılan klasik yöntemlerin avantaj ve dezavantajları

1.Kantitatif koroner anjiyografi ve intrakoroner agonist infüzyonu Avantajları Direkt olarak istenilen damar yatağındaki EF’ nin ölçülebilmesi Endotel agonist ve antagonistlerin doz-yanıt eğrilerinin çıkarılabilmesi Bazal EF’ nin incelenmesine olanak sağlanması (NOS antagonist infüzyonuyla) Dezavantajları İnvazif Pahalı Koroner arter kateterizasyonu risklerini taşır (inme, Mİ,infeksiyon, damar hasarı)
2. Venöz okluzif pletismografi ve brakiyal arter kateterizasyonu Avantajları Koroner arterlere göre daha rahat ulaşabilme Endotel agonist ve antagonistlerin doz-yanıt eğrilerinin çıkarılabilmesi Bazal EF’ nin incelenmesine olanak sağlanması (NOS antagonist infüzyonuyla) Dezavantajları İnvazif Median sinir hasarı, infeksiyon, damar hasarı
3. Vasküler tonometri ve vasküler stiffness ölçümü Avantajları Noninvazif İlk iki yöntemle göre daha güvenli ve hızlı Operatöre daha az bağımlı Bazal EF hakkında bilgi verebilir Dezavantajları Endotel dışındaki damar yapılarının etkilenme oranı yüksek
4. FMD’nin değerlendirildiği brakiyal arter ultrasonografisi Avantajları Noninvazif İlk iki invazif yöntemle göre daha güvenli ve hızlı Reaktivite koroner dolaşımdaki ED ile korole Akım asetilkolin gibi agonistlerin aksine fizyolojik bir vazodilatatör uyarandır. Dezavantajları Arter çapına göre yetersiz çözünürlük Ölçümde sapmalar Büyük oranda operatöre bağımlı
FMD: Akıma bağlı dilatasyon, Mİ: Miyokard infarktüsü, NOS: Nitrik oksit sentaz, EF:Endotel fonksiyonu

Endotelle ilgili yapılmış ilk çalışmalar, asetilkolin infüzyonu veya artmış kan akımı sonrası epikardiyal koroner arterlerin yanıtlarını değerlendirmek için koroner anjiyografiyi kullanmışlardır (107). Sağlıklı bireylerde endotel, vazodilatatör faktörler, özellikle de NO salınımı ile bu uyarılara cevap vermektedir. İlk çalışmalarda koroner arter hastalığı (KAH) ispatlanmış hastalarda azalmış akım etkisiyle dilatasyon ve asetilkoline karşı vazokonstriktör yanıt saptanmıştır. Bu da muhtemelen vasküler düz kaslarda normalde asetilkolin karşılığı olmayan vazokonstriktör etkileri ve NO kaybını yansıtmaktadır.

Önkolda yapılan invazif çalışmalar endotele bağımlı agonistlerin brakiyel arter içine infüzyonunu ve venöz oklüzyon pletismografisi kullanarak önkol direnç damarlarının vazodilatatör yanıtlarının ölçümünü gerektirmektedir (108). Koroner sirkulasyondaki çalışmalara benzer şekilde bu yaklaşım araştırmacıların doza bağımlı ilişkileri değerlendirmelerine ve vasküler yatakta spesifik agonistleri ve antagonistleri kullanmalarına izin vermektedir. Bununla birlikte bu teknik bir arteryel kateter gerektirdiğinden büyük ölçekli çalışmalarda ve gelecekte klinik açıdan kullanım için sınırlı uygulanabilirliğe sahiptir.

Nabız dalga hızı ve arteryel gerilebilirlik gibi arteryel 'stiffness' ölçümleri de vasküler sağlığın ölçülmesinin noninvazif yöntemlerindendir (109). Bazı çalışmalar, böyle ölçümlerin kardiyovasküler olayların önceden habercisi olduğunu göstermiştir. Endotel kaynaklı NO salınımı gibi dinamik faktörlerin rol oynamasına rağmen, arteryel stiffness büyük ölçüde ayrıca fibrozis ve kalsifikasyon derecesi gibi vasküler duvarın sabit yapısal görünüşüne bağlıdır (109). EF ile vasküler stiffness arasındaki kesin ilişkinin ortaya çıkması için başka güvenilir çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vasküler ultrasonografi kullanılarak brakiyel arterde akım etkisiyle dilatasyonun (FMD) noninvazif incelenmesi üzerine yoğunlaşmıştır (110). Vasküler stiffness ölçümlerinde olduğu gibi, bu teknik de çeşitli ve geniş hasta gruplarına uygulanabilir, zaman içinde tekrar tekrar ölçüm yapmak için kullanılabilir. Koroner sirkülasyonda olduğu gibi brakiyal dolaşımdaki EF de majör ve yeni bulunan risk faktörlerine maruz kalındığında bozulmaktadır.

Çalışmalar, brakiyel arterde noninvazif olarak ölçülen EF'nin koroner arterlerde tespit edilen oklüzyonlarla korelasyon gösterdiğini ileri sürmektedir (111). Pek çok paralel bulguya rağmen, küçük çaplı bir çalışma her bireyde brakiyel arter FMD'sinin infüzyon çalışmalarında ölçüldüğü gibi rezistan damar (mikrovasküler) fonksiyonları ile korelasyon göstermediğini ileri sürmüştür (111). Doğrusu conduit ve rezistans damarlarda vasküler tonusun farklı

regulasyonlarının bulunması itibariyle, farklı vasküler fonksiyon ölçümleriyle kardiyovasküler hastalığın farklı yönlerinin gösterilmesi muhtemeldir.

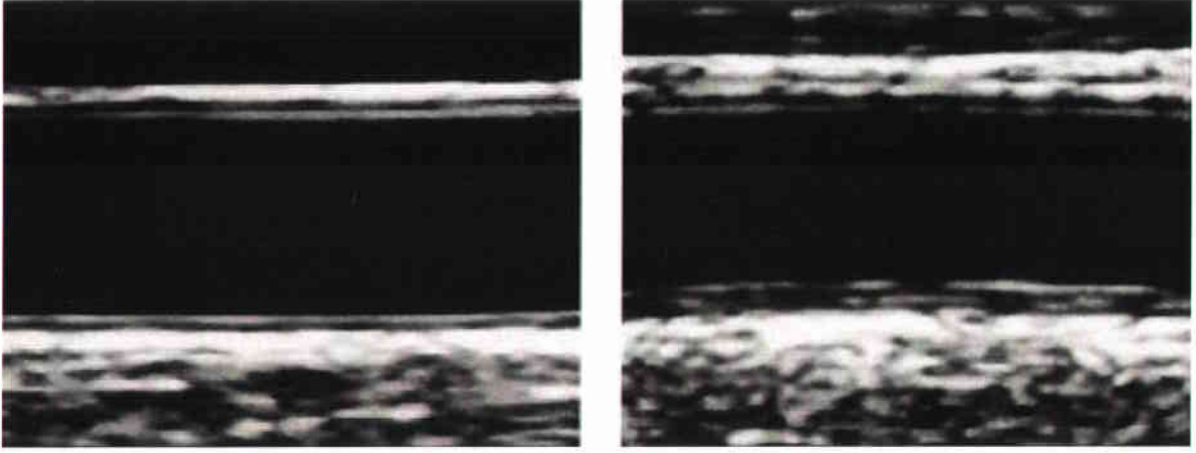
2.3.5.1 Karotis arter intima – media kalınlığı (İMK) ölçümü:

Karotis arterde İMK ölçümü erken aterosklerotik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle hastalık ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yagın intimal kalınlaşmayla başlar. B-mode ultrasonografi ile birlikte erken dönem değişiklikler ve damar duvarının çeşitli katmanlarını görüntülenebilir (şekil 1). İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri nedeniyle, görüntülemenin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

Toplumda İMK'nın ortalama değeri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (112). Artmış karotis arter İMK yaş, diyabetes mellitus, total kolesterol, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard infarktusu, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı prevelansları ile yakından ilişkilidir (113) İMK ≥ 1 mm olması gelecekteki miyokard infarktüsü ve inme riskindeki artışla ilişkilidir (113-114) Koroner anjiyografide koroner aterosklerozun erken evrelerinde intimal kalınlaşma ile birlikte kompensatuar genişlemenin olması nedeniyle aterosklerotik değişiklikler görülmemektedir. Koroner aterosklerozun erken evrelerinin tespitinde karotis İMK ölçümünün iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır (115). Diyabetik hastalarda belirgin olarak İMK kalınlığının olduğu saptanılmıştır (116). Diyabet hastalığının iyi kontrol altına alınmasıyla da İMK'nın azaldığı tespit edilmiştir. Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 220 kadar diyabetik hastayı araştırmışlar. Bir gruba yoğun insülin tedavisi, diğer gruba ise geleneksel insulin tedavisi verilmiş. Yoğun insulin tedavisi verilen grupta hemoglobin A1c, total kolesterol, LDL düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Konvansiyel grupta karotis intima-media kalınlığı (0.88 ± 0.26) mm; yoğun

insülin tedavisi verilen grupta ise (0.96 ± 0.22 , $p < 0.01$) mm saptanmış. Diyabetik hastalarda kan şekerinin ve tedavinin daha iyi regüle edilmesiyle İMK kalınlığının azaldığı görülmüştür (117). Yamasaki ve arkadaşlarının 287 diyabetik hastanın 3.1 yıl izleme sonucu yaptıkları çalışmada intima-media kalınlığı ve düşük HDL düzeyi nonfatal kardiyovasküler hastalık insidansının güçlü bir prediktörü olarak tespit edilmiştir (118). American Heart Association

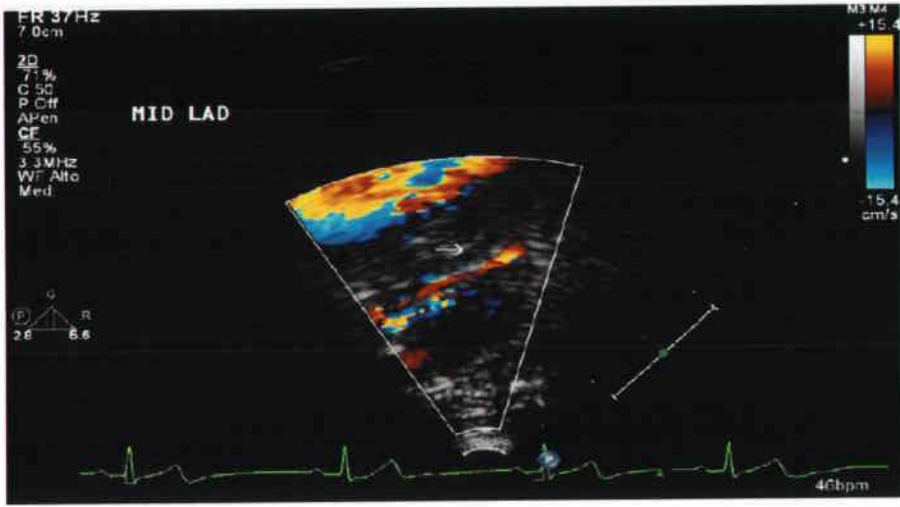
(AHA), 45 yaşından sonra koroner kalp hastalığı riskinin değerlendirilmesinde karotis arter İMK ölçümünü önermektedir (119).



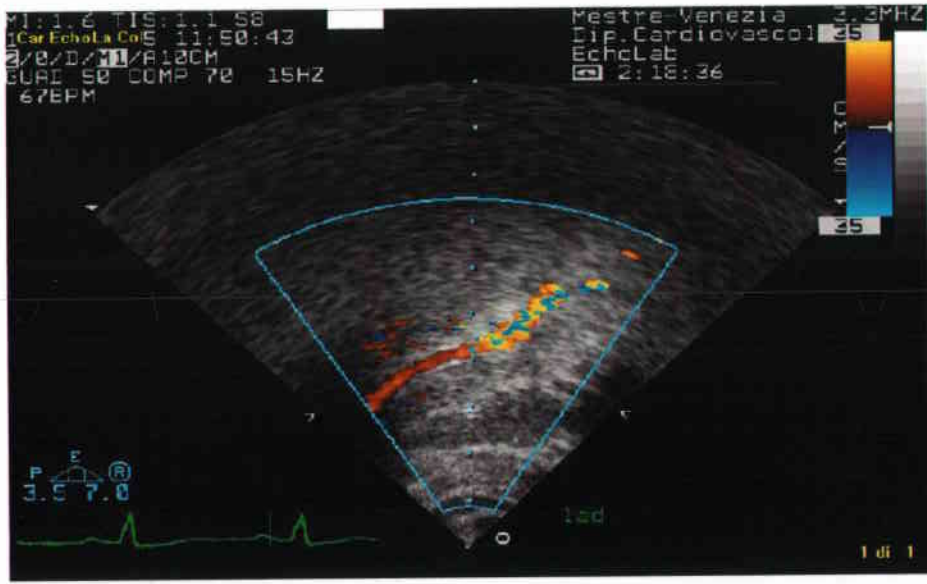
Şekil 1. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter

2.3.5.2 Koroner akım hızı rezervi (KAHR):

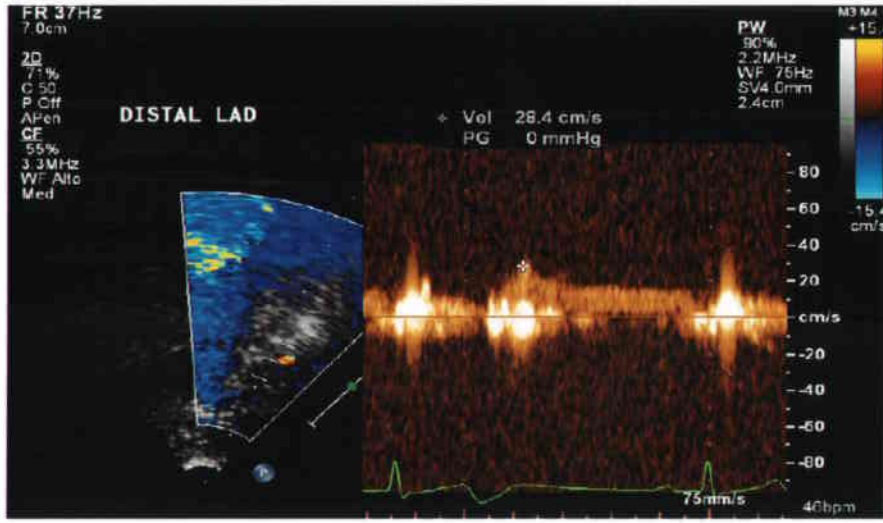
Normalde koroner kan akımı miyokardiyal kan akımını oksijen ihtiyacına göre yaklaşık 4-6 kat artırabilmektedir (120). Arterioller yatakta vazodilatasyon yaparak vasküler rezistansı düşürerek kan akımını artırmaktadırlar. Koroner akım rezervi, miyokardın metabolik ihtiyacının artışına göre koroner kan akımının artış kapasitesini gösterir. Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denmiştir. İlk olarak 1974 yılında Lance K Golud tarafından tanımlanmıştır (121). Koroner stenoz varlığında istirahat kan akımı % 80’lik darlığa ulaşınca dek değişmez iken hiperemik kan akımı % 50’lik darlıktan sonra azalmaya başlar. Günümüze kadar koroner kan akımı rezervi invazif kateter laboratuvarında ölçülmüştür. Ama artık koroner akım rezervi hem transtorasik ekokardiyografi hem de transösafagiya ekokardiyografi ile ölçümü yapılabilmektedir. Trans torasik ekokardiyografi ile orta ve distal LAD görüntülenebilmektedir (Şekil 2,3). Transösafagiya ekokardiyografi ile ise proksimal LAD görüntülenebilmektedir (Şekil 4). Pulse wave Doppler kullanılarak bazal akım ölçümleri alınır. Sonrasında vazodilatör ilaçlar (dipiridamol, adenoazin) kullanılarak aynı yerden hiperemi ölçümleri yapılarak koroner arterin genişleyebilme kabiliyetine bakılır (Şekil 5, 6).



Şekil 2: Transtorasik ekokardiyografide mid LAD'nin renkli Doppler akım trasesi.

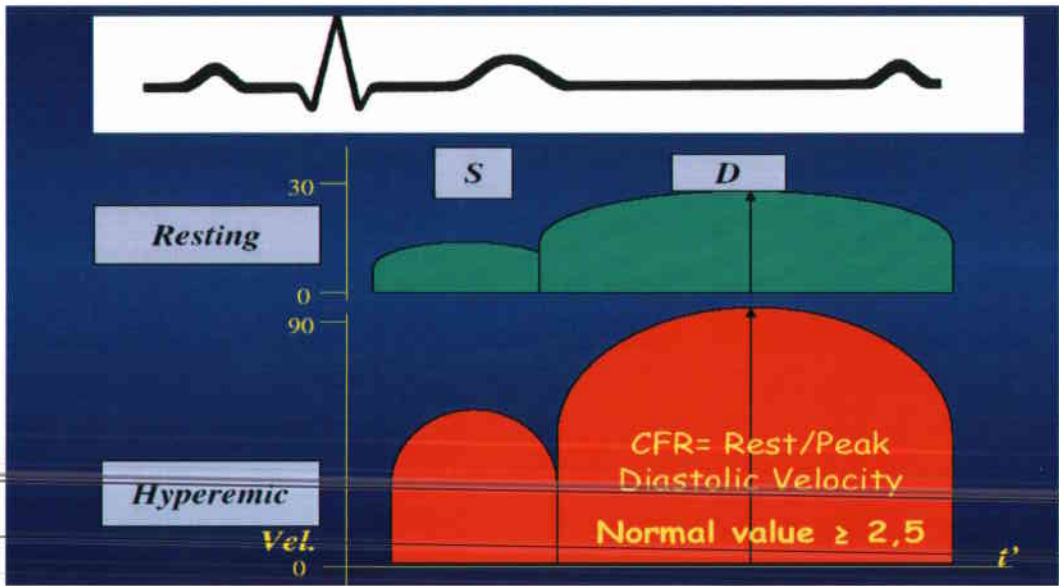


Şekil 3: Transtorasik ekokardiyografide distal LAD'nin renkli Doppler akım trasesi.

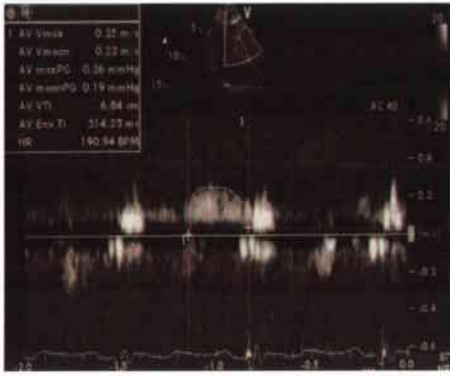


Şekil 6. Transtorasik ekokardiyografide distal LAD'nin pw Doppler bifazik akım paterni

Miyokardiyal ekstravasküler rezistans sistolde diyastole göre daha yüksek olduğu için diyastolik velosite daha yüksektir. Koroner akım velositesi düşük sistolik akım ve yüksek diyastolik akım olmak üzere bifazik karakterdir. Maksimum diyastolik akım velositesi (pdvhiper), ölçümü en kolay olan parametredir. Koroner akım rezervini peak diyastolik hızı bazal hıza bölümü ile elde ederiz (Şekil 6) Yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların koroner akım rezervinin sağlıklı hastalara göre düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil 7, 8)



Şekil 7. TTE ile distal koroner arterden alınmış pulse wave akımının şematize edilmiş görünümü



Bazal



Hiperemi

Şekil 8. Sağlıklı kontrol hastasının transtorasik ekokardiyografide distal LAD diyastolik akımının pw Doppler ile bazal ve hiperemi görüntüsü

KAHR'nin diyagnostik değeri eğer KAHR 1.5-2 arasında ise sensitivitesi % 76, spesitivitesi 87'dir. Fakat KAHR'nin önemli ölçüde azaldığı hastalarda (KAHR< 1.5) spesitive belirgin yükselirken, sensitivite azalmaktadır (122). Rigo ve arkadaşlarının koroner arter hastalığını tespit etmek için yaptıkları çalışmada, duvar hareket bozuklukları akım rezerv ile beraber değerlendirildiğinde sensitivite % 74'den % 90'a; spesitivite ise %91'den % 94'e yükseldiği tespit edilmiştir (123).

KAHR'nin azalması istirahat koroner kan akımının artışı yada; maksimal (hiperemik) koroner kan akımının azaldığı durumlarda görülmektedir. KAHR azalmasında her iki faktör beraber rol oynayabilir. Taşikardi veya sol ventrikül hipertrofisi gibi bazal kan akımını artıran nedenler KAHR'ni düşürülebilir. Epikardiyal koroner arter darlığı, koroner perfüzyonun azalması, rezistans arteriyollerde duvar kalınlığının artışı, perivasküler fibrozis, endotel disfonksiyonu gibi nedenler de hiperemik koroner akımı azalatarak KAHR'nin düşmesine yol açmaktadır. KAHR, mikrovasküler rezistans ve makrovasküler rezistans, sol ventriküler hipertrofisi, diyabetes mellitus ve hiperkolesterolemi gibi faktörlerden etkilenmektedir (124).

Diyabetes mellitus multisistem bir hastalıktır. KAHR düzeylerini yalnızca koroner arterde stenoz yaparak düşürmemektedir. Strauer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal koroner arterleri olan tip 2 diyabetik hastalarda KAHR'nin anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (125). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu olduğundan dolayı KAHR düşmektedir. Muhtemelen tip 2 diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu yanında diyabetik nöropatinde etkisini düşünmek gerekmektedir. Diyabetik nöropatide sempatik sistemin disfonksiyonundan dolayı koroner vasküler rezistans sağlayan damarların

vazodilatasyonu yeteneği azalmaktadır. Bu durumda KAHK düzeyinde azalma sağlamaktadır. Nemes ve arkadaşlarının kardiyovasküler reflekslere göre otonom nöropati saptanan, normal koroner arteri olan oral glukoz testi bozuk hastalara KAHK ölçümleri yapılmış. İnsülin rezistansı ve erken sempatik sistem disfonksiyonu olan hastalarda daha diyabetes mellitus oluşmadan ve glikoz seviyeleri normal iken bile KAHK düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiş (126). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonuna bağlı olarak gelişen nefropatili hastalarda koroner angiografileri normal olsa bile KAHK düzeyleri azalmıştır (127).

KAHK azalması kötü prognoz ile alakalıdır. Chamuleau ve arkadaşlarının ciddi arter darlığı olmayan 191 koroner arter hastasında yapmış oldukları bir çalışmada intrakoroner koroner akım rezervi ölçmüşler. KAHK değeri 2'nin üzerinde olanlarda kısa dönem içerisinde kardiyovasküler olay ihtimali % 6, KAHK değeri 2'nin altında olanlarda ise % 24 olarak bulunmuş (128). Britten ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise koroner arterde önemli darlığı olmayan 120 hasta üzerinde çalışma yapılmış. KAHK değeri düşük olan grupta 6.5 yıllık izlemde kardiyovasküler hadise açısından istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuş (129).

Koroner hadiseler genellikle epikardiyal koroner arterlerde ki bir aterotrombotik plağın rüptüre olması ile meydana gelmektedir. Endotelial hücre membranı, aşındırıcı strese maruz kalma durumunda aktive olan kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içermektedir. Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur. Böylece kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektriksel gradyan oluşur. Hücre içine giren kalsiyum, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. Endotelin dökülmesi veya hasara uğraması NO üretimi olmayacağından dolayı vazodilatasyonu gerçekleştirememektedir. Hastalarda daha koroner anjiyografi ile görülen lezyon gelişmeden koroner akım rezervinin azalması endotel disfonksiyonun bir göstergesidir. Kan akımındaki kronik değışiklikler veya diğer hemodinamik durumlar, bu değışikliklere endotel hücrelerinin cevabı, düz kas hücrelerinin çoğalması, endotel hücrelerinin yeterince cevap vermemesi, ekstraselüler matriks kompazisyonundaki değışmeler koroner akım rezervini etkilemektedir. Hastalarda daha ilk başlarda koroner anjiyografik olarak bir patoloji görülmese bile endotel disfonksiyonunun başladığını göstermektedir.

2.3.6 Endotel disfonksiyonunu geri döndürmeye yönelik girişimler

Tablo 8. Girişimlerin EF ve KVH üzerine etkisi		
Girişim	EF'ye etkisi	KVH sonlanım noktalarına etkisi
Lipid düşürücü tedavi	+	+
Sigara bırakılması	+	+
Egzersiz	+	+
ACE inhibitörleri	+	+
Anjiyotensin reseptör blokeri	+	+
N-3 yağ asitleri	+	+
Diyabette glisemik kontrol	+	+
Hormon replasman tedavisi	±	—
E vitamini	±	—
Kombine antioksidanlar	—	—
L-Arginine	+	?
Diyette flavonoidler	+	?
C vitamini	+	?
Folat	+	?
Tetrahidrobiopterin	+	?
COX-2 inhibisyonu	+	?
TXA-2 inhibisyonu	+	?
Diyabette troglitazon tedavisi	+	?
Ksantin oksidaz inhibisyonu	+	?
TNF inhibisyonu	+	?
+ = Kanıtlar olumlu, - =Kanıtlar etkisiz veya kötüleştirir, ?= Yeterli veri yok		

ED'nin kardiyovasküler hastalık proçesine katkıda bulunduğu hipoteziyle ilgili önemli bir destek, EF'nin eski haline getirilmesinin riski azaltacak olması düşüncesidir. Bu düşünce direkt olarak test edilmemiş olmasına rağmen, bir çok çalışma ED'nu düzeltmek için yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavileri araştırmıştır; bu girişimlerin çoğunun kardiyovasküler riski azalttığı bilinmektedir. EF ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilgili bu tedavilerin bazıları Tablo 8'de özetlenmektedir.

Yaşam tarzı değişiklikleri: Egzersiz, kardiyovasküler riski azaltan önemli bir yaşam tarzıdır. Egzersizin sağlıklı bireylerde, HT, kongestif kalp yetersizliği ve KAH gibi hastalıklarda defalarca ED'yi düzelttiği gösterilmiştir (130). Bu etkilerin büyük kısmına NO biyoyararlanımının aracı olduğu saptanmıştır (130). Bu etkiler egzersiz süresince en fazla koroner sirkülasyon gibi kan akımında tekrarlayan artışların görüldüğü vasküler yatakta olabilmektedir.

Aksine, sedanter yaşam biçimi obezite, ED, ayrıca artmış oksidatif stres ve artmış sistemik inflamasyon belirteç düzeyleriyle birlikte. Obez kadınlarda, yağdan fakir diyet ve egzersizden oluşan bir yıllık program sonrasında, plazma tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interlökin (IL)-6, solubl ICAM-1 ve solubl vasküler adhezyon molekülü (VCAM)-1 azalmıştır (131). Bu çalışmada kilo kaybı ile birlikte ED'da düzelme saptanmıştır.

Diyet değişimleri: Yağdan fakir, sebze ve meyveden zengin diyet Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından kardiyovasküler riski azaltmak için önerilmektedir. Bir kısım fayda da ED'nu düzeltebilen flavonoidlerin fazladan alımıyla sağlanabilir. Örneğin çay, üzüm suyu ve alkolden arındırılmış kırmızı şarap gibi flavonoid içerikli içeceklerin alınmasından sonra ED eski haline dönmektedir.

Aksine, kötü diyet alışkanlıkları ED'nu bozmaktadır. Bazı çalışmalar, yüksek yağlı bir öğünün akut akıma bağlı vazodilatasyonu (FMD) bozabileceğini, ancak bu etkinin bir kısmının da endotelden bağımsız sistemik vasküler etkiden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Tüketilen yağ tipi de önemlidir. N-3 yağ asitten zengin diyet endotele bağımlı vazodilatasyonu düzeltebilmektedir.

Antioksidan tedavi: Oksidatif stres aterosklerozda ED'nun ana nedeni olduğundan antioksidan tedavi büyük ilgi uyandırmaktadır. E vitamini özellikle sigara içen multipl risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda ED'nu düzeltilmiştir. Ancak bir çok çalışmada ve büyük ölçekli HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında E vitaminin etkisi olamadığı ifade edilmiştir (132).

Suda çözünen antioksidanlardan C vitamini, kardiyovasküler hastalığı olanlarda endotel bağımlı vazodilatasyonu düzeltmektedir. Ayrıca C,E vitamini ve beta-karoten ile yapılan antioksidan çalışmaları da hayal kırıklığı yaratmıştır (133). Özetle oksidatif stresin aterojeneze ve ED'na katkısı olduğunun güçlü kanıtları olmasına rağmen antioksidan tedavinin ED'nu tedavi edememektedir.

Lipid düşürücü tedavi: Böbrek yetersizliği olmayan hiperkolesterolemili hastalarda HMG KoA redüktaz inhibitörlerinin 12 haftalık kullanımını takiben endotel bağımlı vazodilatasyonun düzeldiği gösterilmiştir (134).

ACE inhibisyonu ve AII reseptör blokajı: Esansiyel hipertansiyonu olmayan diyabetikler ve iskemik kalp hastalığı olgularında ED fonksiyonlarını düzelttikleri bilinmektedir. Bu etkiler, endotel üzerinde zararlı etkileri olan ve endotelin-1 salınımını artıran bradikinin yıkılımını inhibe etmeleri ve süperoksit salınımını inhibe etmeleriyle ilişkilidir.

Hormon replasman tedavisi: Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalar östrojen replasmanın endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği ve sistemik PAİ-1 düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir. Progesteron preparatları ile yapılan kombinasyon tedavileri hepsinde olmamakla birlikte bazı çalışmalarda östrojenin faydalarını azaltmaktadır. Endotel fonksiyonları üzerine net yararlı etkilere rağmen, sonlanım noktalarına odaklı çalışmalar primer veya sekonder kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde östrojen ve progesteron kombinasyonun yararlı etkisini gösterememiştir (135).

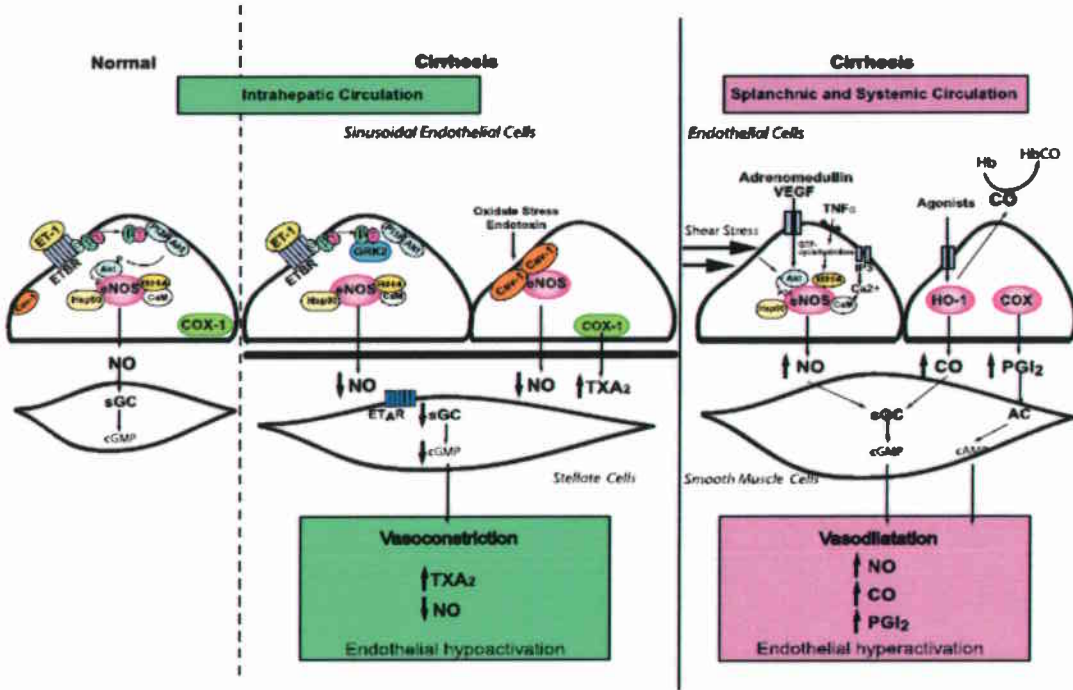
2.4 SİROZ ve ENDOTEL FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Karaciğer sirozu patofizyolojisinde endotel fonksiyonlarının yerini açıklayan başlıca iki mekanizma tanımlanmıştır. Birincisi, hepatik mikrosirkülasyonda endotel bağımlı relaksasyonun bozulmasına bağlı artan hepatik vasküler direncin yol açtığı portal hipertansiyondur. İkinci mekanizma ise splanknik dolaşımda artmış olan vazodilatatör moleküllerin endotel bağımlı relaksasyona sebep olması ve sirotik PTH'na özgü hiperdinamik dolaşım sendromunu tetiklemesidir (136,137). PHT'da hiperdinamik dolaşım sendromu, düşük sistemik vasküler direnç, hipotansiyon ve in vivo eksojen vazokonstriktör uygulanmasına azalmış duyarlılık olarak tanımlanmış olup sirozun ciddi komplikasyonlarına temel oluşturur. Sirozda, PHT'u takiben gelişen sistemik ve splankik dolaşımdaki arteryel vazodilatasyon ile seyreden sürecin başlangıç noktası hepatik mikrosirkülasyondaki görülen bozukluklardır (138). Bu yüzden sinüsoidal endotel hücre (SEH)lerin fonksiyonlarının ve sirotik PHT'da arteryel splankik dolaşımdaki endotel fonksiyon bozukluklarının anlaşılması önemlidir. Sirozda endotel disfonksiyonun iki başlık altında tartışılması uygun olacaktır: 1. Hepatik mikrosirkülasyondaki hipoaktif sinüzoidal hücrelerin fonksiyon bozukluğu 2. Arteryel sistemik ve splankik dolaşımdaki hiperaktif endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğu.

2.4.1 Hepatik mikrosirkülasyondaki hipoaktif sinüzoidal hücrelerin fonksiyon bozukluğu

Sinusoidal endotel hücreleri (SEH) özgün özellikler taşırlar. Diğer vasküler endotel hücrelerden farklı olarak yüzeyinde fenestrasyonları mevcut olup bazal membran içermezler. Fenestrasyon yapısı, sistemik dolaşımla hepatositin ilk temas noktasıdır (139). Burada karaciğere giriş yapacak moleküllerin seçimi yapılır; sinüsoidal lümen ile Disse aralığı (SEH yüzeyi ve hepatosit kordonları arasındaki mesafe) arasındaki alışveriş düzenlenir. Fenestrasyonların varlığı ve bazal membran olmaması nedeniyle dolaşımdaki lenfositler, hepatositlerle direkt temas halindedir (139). Sinüzoidal endotel disfonksiyonu, karaciğer hasarı gelişme sürecindeki ilk basamaklardandır (140). Sirozun tüm formları histolojik olarak karaciğer sinüzoidlerinde defenestrasyon ve subendotel bazal membran oluşumu (kapilarizasyon) ile karakterizedir (141). Sirotik karaciğerde normal filtrasyon bariyerinin yok olmasıyla beraber sinüsoidal kan ile parankimal hücreler arasındaki kontrolsüz madde alışverişi gerçekleşir (142). Böylece, siroz sürecinde ortaya çıkan karaciğer yetersizlik tablosunun gelişmesi kolaylaşır (140).

SEH'ler, intrahepatik vasküler tonusun regülasyonunu sağlarlar. SEH'den salgılanan vazoaaktif maddeler, hepatik stellate (yıldızsı) hücrelere geçerek bu hücrelerde kasılma veya relaksasyona neden olurlar. Stellate hücreler, aktifleştiklerinde proliferasyon, kemotaksis ve kollajen sekresyonuna neden olarak siroz patofizyolojisini tetiklerler (143). Endothelin-1 (ET-1), angiotensin II, norepinefrin, prostaglandin F₂, tromboksan A₂ (TXA₂) ve trombin, stellate hücrelerde kontraksiyona neden olurken; asetilkolin, vazointestinal peptid, NO, carbon monoxide (CO), prostaglandin E₂ ve adrenomedullin stellate hücrelerde relaksasyona neden olur (143). ET-1 ve NO sinüsoidal mikrosirkülasyonun ana düzenleyicisidirler (143,144). ET-1'in dual vazoaaktif etkileri vardır: 1.Hepatik stellate hücreleri üzerindeki endotelin A (ET-A) reseptörlerine bağlanarak kontraksiyon 2. Endotelin-B (ET-B) reseptörlerine bağlanarak protein kinaz B/Akt aktivasyonu ile eNOS aktivitesinin stimule edilmesinin sebep olduğu vazodilatasyon (144). Normal fizyolojik durumda ET-1, ET-B reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyonu egemen kılarken shear stres, inflamasyon, hipoksi ve oksidatif stres varlığında ET-A reseptörlerinin aktifleşir; sonuç intrahepatik vasküler tonusun artışıdır (140). Kitamura ve arkadaşlarının son dönem sirozluların karaciğerinde yaptığı immünohistokimyasal çalışmada vazokonstriksiyonu sağlayan ET-A reseptörlerinin ekspresyonunun baskın olduğunu göstermiştir (147). Her ne kadar interhepatik düzeyde ET-B etkinliği geri planda olsa da ET-B'nin indüklediği vazodilatasyonun, portal basıncın yüksek seyretmesine katkıda bulunarak sirotik hiperdinamik dolaşım sendromunun tetiklediği düşünülmüştür (147). Sirozda hiperdinamik dolaşımın sonucu olarak Ang II düzeyleri artmaktadır. Ang-2, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin patofizyolojisinde yer almakta olup NAD(P)H oksidazı stimule ederek ROS'u artırır ve vasküler inflamasyonu uyarır (87,88). Bu durum, hem intrahepatik tonusta artışa sebep olmakta ve hem de sistemik vasküler inflamasyonu ve proliferasyonu uyarak ED'ye neden olmaktadır. Vasküler tonus regülasyon mekanizmaları Şekil 9'de özetlenmiştir.



Şekil 9. Hepatik vasküler tonusun düzenlenmesi (Iwakiri ve Grozman'dan modifiye edilmiştir)

İntrahepatik düzeyde vasküler otoregülasyonun bozulması PHT'la sonlanan sürece neden olduğu gibi PHT zemininde gelişen hiperdinamik sendromun komplikasyonlarının ağır seyretmesinden de sorumludur (144,145). Normal karaciğerdeki aksine siroz hastalarında ve deneysel siroz modellerinde, postprandiyal hipereminin arttırdığı portal kan akımının karaciğer tarafından kompanse edilemediği ve postprandiyal portal basınçta ani artış geliştiği gözlemlenmiştir (145). Portal basınçtaki ve portal kollateral kan akımındaki artışlar, özafagus varislerindeki progresif dilatasyondan sorumlu tutulmaktadır. Sirozda ED, sirotik vasküler yatakta endotel-bağımlı vazodilatatör asetilkoline yetersiz cevap olarak da tanımlanır (146). Bu durumdan sinüsoidal NO sentezindeki defektin yanısıra NO'a azalmış vazodilatatör cevap sorumludur. Hepatik dolaşımdaki NO düzeylerinin artırılması, PHT tedavisinde faydalı olabilir. Östrojenler (148), simvastatin (148) ve Vitamin C (149) tedavileriyle sirotik hastalarda ve sıçanlarda portal basıncın azaldığı, intrahepatik kan akımının arttığı ve NO düzeyinin arttığı görülmüştür. NO'nun yanısıra, TXA-2 de sirozda artmış intrahepatik dirençten sorumlu tutulmaktadır. Sirotik karaciğerde asetilkoline yetersiz vazodilatatör cevap TXA-2 üretimindeki artışa bağlanmış olup bu durumun, selektif COX-1 blokerleri ve TXA-2 antagonistleriyle düzeltilebileceği gösterilmiştir (150).

2.4.2 Karaciğer sinüzoidal endotel disfonksiyonuna neden olan etkenler ve mekanizmalar

Oksidatif stres: Reaktif oksijen metabolitleri (ROS), direkt NO üzerine etkiyerek karaciğer endotelindeki NO biyoyararlılığını azaltır ve intrahepatik dolaşımda vasküler direncin artmasına neden olur. Öyle ki sirozlularda lipid peroksidasyon yan ürünü olup oksidatif stres belirteci malondialdehit (MDA) artmış, askorbik asit azalmıştır. Bu durumun sirotik hastada akım bağımlı vazodilatasyonda azalma ile seyreden intrahepatik endotel disfonksiyonundan sorumlu olduğu savunulmaktadır (151). Oksidatif stres, caveolin-1(eNOS inhibitörü) aktivitesini artırarak ve ET-b reseptör uyarılmasını azaltarak eNOS'un faaliyetini engeller (152). ET-b yoluyla indüklenen vazodilatasyon, Akt fosforilasyonunu takiben eNOS'un G-protein bağımlı mekanizmalarla fosforilasyonu sonucu oluşmaktadır. Sirotik karaciğerde, Akt ve eNOS fosforilasyonu belirgin olarak engellenmektedir (153). Sirotik karaciğerde oksidatif stresin, SEH'de G-protein-reseptör kinaz 2 (GRK-2) aktivitesinin artırarak G protein sinyal mekanizmasını bozduğu; böylece Akt fosforilasyonu ve NO sentezi azalttığı gösterilmiştir (153,154). Son olarak reaktif oksijen metabolitleri, eNOS'un aktif fosforilasyon bölgesi olan Ser1177'i inhibe ederek SEH'de vasodilatasyonu engellemektedir (154).

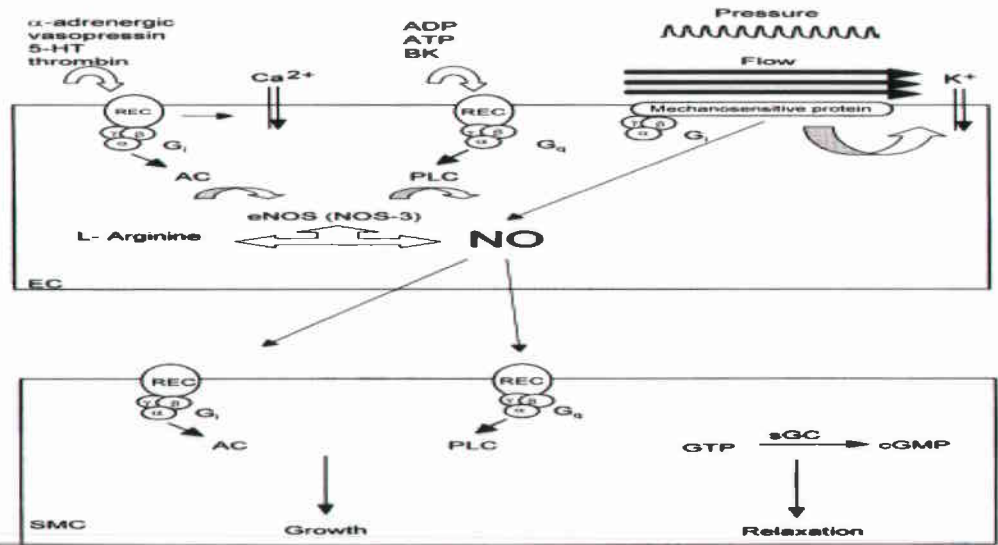
İnflamasyon: Sirozda inflamasyon, SEH disfonksiyonuna neden olur. Endotoksinler, caveolin sentezini ve eNOS ile olan etkileşimlerini artırarak NO sentezini azaltır. Ayrıca endotoksinler, eNOS'un aktif fosforilasyon bölgesi olan Ser1177'i suprese ederken eNOS'un aktivitesini inhibe eden Thr495 bölgesini aktifleştirir. Tüm bunlar eNOS aktivitesinin supresyonuyla sonuçlanır (155).

Alkol: Alkolik karaciğer hastalığında SEH'den salgılanan profibrotik faktörler ED'ye neden olmaktadır. Asetaldehit ve malondialdehit gibi alkol metabolitleri, SEH'de fibronektin ekspresyonunu artırır böylece karaciğer stellate hücreleri ve tip IV kolajen sentezi artar. Sonuç fibrozistir (156).

2.4.3 Arteriyel sistemik ve splankik dolaşımdaki hiperaktif endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğu

Hepatik mikrodolaşımdaki hipoaktif endotel hücrelerin aksine hiperaktif endotel hücreleri NO sentezinde artışa neden olurlar (157). Böylece, sistemik ve splankik vazodilatasyon indüklenir ve hiperdinamik dolaşım ortaya çıkar. NOS inhibitörü infüzyonu sonrası, ön kolda akım bağımlı dilatasyondaki artışın düzeldiği gözlenlenmiştir (158). Bu durum NO artışının sirozda görülen anormal endotel aktivitesinin önemine işaret etmektedir. (158). Nitrik oksit sentaz enziminin eNOS izoformunun PHT ile birlikte görülen hemodinamik değişikliklerden sorumlu olduğu gösterilmiştir; iNOS izoformunun etkisi olmadığı saptanmıştır(159,158). Splanknik alandaki eNOS up-regulasyonundaki mekanizmalardan birden fazla faktör sorumludur:

a. Protein-protein etkileşimleri: Portal hipertansif sıçan modellerinde eNOS upregulasyonun moleküler mekanizmaları araştırılmıştır. Özellikle Hsp90-eNOS etkileşiminin splankik arteriyel dolaşımda aşırı miktarda NO salınımından sorumlu olduğu gösterilmiştir (160). Hsp90 büyüme faktörü, G protein ve mekanotransdüksiyon yolağındaki iletiyi kolaylaştırarak eNOS aktivitesini indükler (Şekil 10). Ancak Hsp90-Enos etkileşiminin neden arttığı ortaya konamamıştır.



Şekil 10. Protein-protein etkileşim yolağı

b. Portal basınç değişiklikleri: Portal hipertansiyonun ağırlık derecesi, splankik dolaşımdaki eNOS aktivitesini etkiler. Akut gelişen yüksek portal basınç, miyogenik refleksi tetikleyerek başta intrahepatik düzeyde ve splankik arteryel sistemde vazokonstriksiyona neden olur. Takiben bu durumun indüklediği shear stres, Akt/protein kinaz B aktivasyonuna sebep olarak eNOS'u indükler; böylece NO üretimi artar ve splankik arterlerde vazodilatasyon olur (160). Öte yandan, sıçanlarda portal ven ligasyonu ile hazırlanmış ılımlı portal basınç modellerinde sadece intestinal mikrodolaşımda eNOS aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir (161). Bu durum portal basıncın birden farklı mekanizmayla eNOS'u etkileyerek interhepatik ve splankik tonusu regule ettiğini düşündürmektedir (161).

c. VEGF: VEGF, angiogenez ve vazomotor tonusun önemli bir düzenleyicisidir. Siroz zemininde artan portal basınç VEGF ekspresyonunu artırmaktadır. VEGF, Akt fosforilasyon kaskadını indükleyerek eNOS aktivasyonunu sağlar ve NO düzeyini artırır (162). Portal hipertansif sıçanlarda yapılan çalışmalarda, VEGF-2 reseptör blokajı ile portosistemik kollateral oluşumunun azaldığı ve portal basıncın azaldığı gösterilmiştir. VEGF sinyal blokajı ile sirotik portal hipertansiyondaki arteryel vazodilatasyonun ve buna bağlı gelişecek komplikasyonların engellenebileceği savunulmaktadır (163).

d. Subselüler lokalizasyon: eNOS, primer olarak golgi ve plazma membranında lokalize enzimdir (164). Sirotik portal hipertansif sıçanların mezenter arterlerin endoteliumunda golgi ve eNOS'un lokalizasyonu değişmiştir. Bu durumun, eNOS'un hücreler arasında serbestçe yayılmasına ve plazma membranına doğru migrasyonuna neden olarak eNOS aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (164). Sonuç NO düzeyinde artış ve splankik dolaşımda vazodilatasyondur.

e. Prostaglandin (PGI₂): PGI₂, siklooksijenaz (COX) yolağıyla sentezlenir ve endotelden salgılanır ve düz kas relaksasyonuna neden olur. PHT'da COX2 yolağındaki aktiflenme, hiperemik damar yatağında COX2 ekspresyonunun artması, shear stres ve sirotik zemindeki inflamasyonun salgılattığı TNF α ile ilişkilendirilmiştir (139). Sirotik PHT'da dolaşımdaki PGI₂ miktarlarında artışın vazodilatasyondan ve SEH hipokontraktilitesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (165). Sıçanlarda selektif COX2 inhibitörü NS-398'in kullanımıyla portal hipertansiyonun azaltıldığı saptanmıştır (159).

f. Diğer vazodilatatörler: Karbon monoksit (CO), hem oksijenaz yolunun son ürünü olup vasküler düz kaslarda vazodilatasyona neden olmaktadır. Hem oksijenaz enzimi (HO), demir katabolizmasındaki hız kısıtlayıcı enzim olup demir taşıyıcı ana protein olan hemoglobinin,

CO ve bilirubine dönüşmesini sağlar (166). Portal hipertansiyon varlığında HO-1 izoenzimi sistemik ve splankik dolaşımda upregüle olur. Sonuç, CO sentezinde artışın neden olduğu arteriyel vazodilatasyonun indüklenmesidir ve portal hipertansiyon komplikasyonlarının şiddetlenmesidir (166). Amandamide endogen lipid ligandı olan bir endokanabinoid olup CB1 reseptörlerine bağlanarak hipotansiyona neden olur (167) Sirozda mezenter vasküler yatakta CB1 reseptör aktivasyonunun splankik vazodilatasyonla sonuçlandığı gösterilmiş olup bu etkinin NO bağımlı olup olmadığı bilinmemektedir (168).

Özet olarak, sistemik dolaşımın karaciğerle ilk temas ettikleri yer olan karaciğer sinüsoidal endotel hücreleri, hem intrahepatik düzeyde hem de periferik dolaşımda birden fazla mekanizmayla endotel fonksiyonlarına etkimektedir. ED patofizyolojisinde temel rol oynayan NO'nin interhepatik düzeyde hiperaktif karaciğer sinüsoidal hücrelerce az sentezlenmesiyle tetiklenen PHT, periferde hipoaktif sinüsoidal karaciğer hücrelerinden NO salınımı artırmaktadır (139). Bu farklı özellikleri sebebiyle NO, sirozdaki hiperdinamik dolaşım sendromunun hem sebebi hem de sonucu olarak algılanılmaktadır(140).

2.5 TRANSPLANTASYON SONRASI ENDOTEL FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Allograft endoteliumu, transplante organ ile alıcı immunkompetan hücrelerinin ilk karşılaştığı biyolojik alandır (168). Beyin ölümü, organ prezervasyon işlemleri, iskemi-reperfüzyon hasarı, donör antijenlerine karşı gelişen alloimmun cevap, CMV enfeksiyonu, immunsupresif ajan toksisitesi, hiperlipidemi ve glukoz intoleransı transplantasyon sonrası endotel disfonksiyonu gelişmesine yol açabilir (168,169). EDnün tetiklediği endotelial adhezyon molekül ve kemokin upregulasyonu, vasküler büyüme faktörleri ve trombojenik moleküllerin ekspresyonuna yol açar. Böylece bağışıklık hücreleri grafte invaze olurlar (169). Ayrıca ED zemininde tetiklenen proliferatif ve fibrotik reaksiyonlar kronik graft vaskülopatisini tetikleyerek kronik allograft rejeksiyonu ile sonlanabilecek süreci başlatır (169). Bu durum transplantasyon başarısı için ciddi tehdit oluşturur.

Transplantasyon sonrası endotel fonksiyonlarındaki değişikliklerin seyri ile ilgili çalışmaların büyük bir kısmı renal veya kalp transplantasyonu yapılanlarda yapılmıştır. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında RTx sonrası belirgin ED geliştiği gösterilmiştir (170). RTx sonrası başlıca malondealdehit olmak üzere lipid peroksidasyon ürünlerindeki artış ve başlıca glutaldehit peroksidaz azalmasıyla seyreden antioksidan kapasitedeki azalma oksidatif strese artışa neden olur (171,168). Reaktif oksijen metabolitlerindeki artışın tetiklediği ED,

NO düzeylerinde ve fonksiyonunda azalmaya yol açar (170,171,168). Bu zeminde ortaya çıkan vasküler, glomerüler ve interstisyel hasar neden olarak kronik allograft yetersizliğine neden olur (170,171). Bundan yola çıkılarak L-arginin, statin, Vit E ve Vit C gibi antioksidan içerikli tedaviler, transplantasyon sonrası allograft vaskülopatisini engellenmesi için kullanılmıştır (168,169). Benzer şekilde OLT sonrasında hepatosit apoptoz ve nekrozuyla seyreden iskemi-reperfüzyon hasarında da artmış oksidatif stresin yarattığı NO azalmasının sorumlu olduğu gösterilmiştir(142,184). Luedde ve arkadaşlarının karaciğer nakli yapılmış sıçanlarda yapmış olduğu bir çalışmada antioksidan süperoksitdismutaz (SOD) geninin adenovirus plazmidlerle transferinin sıçanlarda iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı vaskülopatiyi duraksatmıştır (142). Allograft vaskülopatisiyle ilişkilendirilen diğer önemli mediyatör endotelin'dir (176). Kronik ve akut graft rejeksiyonunda endotelin düzeylerinde upregulasyon olduğu gösterilmiştir. Endotel hücrelerin yanısıra transplantasyon sonrası grifte invaze olan mononükleer hücreler de T hücre bağımlı mekanizmalar yoluyla endotelin salgısını artırmaktadır (185). Endotelin, mitogenik ve vazokonstriktif özellikleriyle lokal olarak allograftta vaskülopati riskini artırırken hipertansiyonunu da tetikleyerek sistemik EDyi ve nakil sonrası morbiditeyi tehdit etmektedir (176,185). OLT sonrası ilk haftalarda ET-1 düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış ve bu durumun alıcının renal fonksiyonlarında bozulma ve hipertansiyon gelişimiyle korele olduğu gösterilmiş olup ET antagonist infüzyonu sonrası renal fonksiyonlarda ve hipertansiyonda düzelme saptanmıştır (186). Hemodializ tedavisi alanlarda, RTx yapılanlara göre ED'nin daha fazla görüldüğü gösterilmiş olup RTx sonrası daha evvel hemodializ tedavisi görmekte olanlarda endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu saptanmıştır (173,174). RTx sonrası üremik ortamın ortadan kalkması, hemodinamik yükün azalması, oksidatif yükün ve inflamasyonun azalması, aneminin ve elektrolit imbalansının ortadan kalkmasının bu duruma neden olduğu savunulmuştur (170,173,174). RTx sonrası ED'nun azalmakla beraber sebat etmesi, transplantasyon sonrası belli bir süre üremik ortamın devam etmesi; ateroskleroz, kongestif kalp yetersizliği, amiloidoz, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, diabet, hiperhomosisteinemi gibi kalıcı kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına bağlanmıştır (173). OLT sonrası hiperdinamik dolaşımın getirdiği yük ve hipoalbuminemi ve sirotik karaciğerin metabolize edemediği maddelerin yarattığı risk ortadan kalkmaktadır (27,29). Ancak literatürde bu durumun karaciğer sirozu ile OLT sonrası endotel fonksiyonlarına yansımaları karşılaştıran çalışma mevcut değildir.

İmmüsupresif ilaç kullanımına bağlı ED ile ilgili veriler farklı kalsinörin inhibitörlerini karşılaştıran çalışmalardan elde edilmiştir. Çalışmalar, Rtx sonrası her ne kadar üreminin ve

renal hipertansiyon gibi ED predispozanları elimine edilse de kalsinörin inhibitörlerine bağlı endotel hasarı riskinin devam etmekte olduğunu göstermiştir (174,175,176). İmmunsupresif ajanlar hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve nefrotoksisite gibi yan etkileriyle ED indükleyebildikleri gibi ED'na neden olabilecek direkt özgün etkileri de mevcuttur (174,175,176,177). Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus, transplantasyon sonrası immunsupresyonda en sık kullanılan ajanlardır (178). Kalsinörin inhibitörleri, kalsiyum-kalmodulin bağımlı NO sentaz enzimini inhibe ederek NO üretimini azaltırlar (174,175,176). İn vitro ve in vivo ortamda yapılan çalışmalarda kalsinörin kullanımına bağlı olarak Cy-A ile daha belirgin olarak ET mRNA transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir. (176). Ek olarak immunsupresifler, Ang- 2 salınımını indükleyerek vazokonstriksiyon; doz bağımlı olarak NO katabolize eden süperoksitlerin üretimi yoluyla oksidatif stres artışı; TNF- α , IL-6, IL-12, and IL-2 salınımında azalma; ICAM-1, VCAM-1 ve E-selectin gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonda azalma gibi farklı mekanizmalarla endotel üzerine etkirler (175,176). Farklı kalsinörin inhibitörlerinin endotel üzerine olan etki mekanizmalarında da farklılıklar mevcuttur. TAC, IL-10 sekresyonunu artırırken Cy-A, matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve -9'un sekresyonunu azaltır (178). İn vitro koşullarda yapılan çalışmalarda Cy-A kullanımıyla daha belirgin olmak üzere in vitro kapiller hasarı saptanmış, TXA-2 ve ET-1 gibi potent vazokonstriktör düzeylerini daha belirgin artırdığı gösterilmiştir (179). TAC ve Cy-A'nın yarattığı oksidatif yükteki artışın ise benzer düzeylerde olduğu gösterilmiştir (171). Kalp nakli sonrası takrolimus (TAC) veya siklosporin (CyA) kullananlarda epikardiyal endotel fonksiyonlarının mukayese edildiği çalışmada CyA'nın mikrovasküler ED'u daha fazla indüklediği saptanmıştır (171). Benzer olarak RTx sonrası Tac veya CyA kullanan toplam 44 hastada yapılan bir çalışmada takrolimus kullanan hastalarda endotel fonksiyonlarının istatistiki olarak anlamlı daha iyi korunduğu saptanmıştır (174). TAC kullananlarda diyabet daha fazla görülmesine rağmen Cy-A ile daha şiddetli ED gösterilmiştir. Bu durum, Cy-A'nın nefrotoksik, hipertansif etkilerinin daha şiddetli olması ve Cy-A'nın, ET-1 üzerine uyarıcı etkilerinin daha fazla olması ile açıklanmıştır (174,175). Genel verilerin aksine 2007 yılında Can ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada terapetik dozlarda kullanılan TAC'ın sıçan koroner arterlerinde NO sentezini etkilemediği gösterilmiştir (188).

Kalsinörin inhibitörleri ve glukortikoidlerin aksine proliferasyon inhibitörü olan mikofenolat mofetil (MMF), endotel üzerine olumsuz etkileri daha az görülmüştür (180,181). MMF, mikofenolik asit metabolitidir. De novo guanozin nükleotid inhibitörü olan inosine 5-

monophosphate dehydrogenase adlı enzimin kompetitif olmayan inhibitörüdür. MMF, guanozin nükleotid sentezini engelleyerek LFA -1 ve $\alpha 4\beta -1$ integrin gibi adhezyon moleküllerinin sentezini azaltmakta ve endotel disfonksiyonunda temel rol oynayan TNF- α bağımlı mekanizmaları suprese etmektedir (180,181). Böylece MMF, endotelial hücre migrasyonu, profilerasyonu ve angiogenezi baskılamaktadır (178). Diğer bir proliferasyon inhibitörü olan sirolimus, büyüme faktörlerine bağımlı hematopoietik ve nonhematopoietik hücre proliferasyonunu engelleyerek kardiyak allograft vaskülopatisinin progresyonunu geciktirmektedir (182). Ancak ED üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır (178).

Böbrek ve kalp transplantasyonunda olduğu gibi OLT sonrasında kullanılan immunsupresifler hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri, postransplant diyabete yol açarak ED'na zemin hazırlamaktadır. Neal ve arkadaşları, OLT sonrası kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının arttığını ve koroner arter hastalığı görülme sıklığının arttığını gösterilmiştir (21). Diğer nakil gruplarıyla benzer olarak OLT sonrası Cy-A kullananlarda ED'da artış gösterilmiş olup bu durumun hipertansiyona sebep olduğu gösterilmiştir (187). Rouyer ve arkadaşlarının 8 sağlıklı kontrol ve 8 TAC kullanan OLT hastasını karşılaştırdığı çalışmada, TAC kullananlarda ED'nunda artışa sebebiyet vermediği gösterilmiştir (183). Bu durum, TAC'ın diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi etkisinin azlığı (183) ve fizyolojik dozlarda TAC kullanımının ED yapmamış olabileceği ile açıklanmıştır (188). Literatürde, karaciğer transplantasyonu sonrasında kullanılan farklı immunsupresif etkilerini araştıran; sirotik hastalar ve karaciğer transplantlılarda ED'nu karşılaştıran çalışma yayınlanmamıştır.

3. AMAÇ

Sirozlu hastalarda nonalkolik steatohepatit (NASH), diabetes mellitus ve HT eşlik etmediği sürece arteriyel sistemi ilgilendiren ve ED'na neden olabilecek predispozan durumlar nadir gözlenmektedir. Karaciğer sirozu, ED ve portal hipertansiyon ilişkisini araştıran çalışmalarda ED patofizyolojisi ile ilgili farklı görüşler bildirilmiştir. Bunun yanı sıra KTx sonrası endotel fonksiyonlarındaki değişimi irdeleyen çalışmalarda farklı immüsupresif ajanların kullanımı ve transplantasyon süresinin, endotel fonksiyonları üzerindeki etkileri net olarak ortaya konmamıştır. Sirotik hastalar ve karaciğer transplantlılarda ED'nun seyri ile ilgili bilgilerin güncellenmesi için bu çalışma tasarlanmıştır. Böylece sirozun, transplantasyonun ve kullanılan farklı sınıf immüsupresif ajanların endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

4. OLGULAR VE METOD

4.1 OLGULAR

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (2009/2835-73 sayılı dosya no) bu çalışmada hasta grubu İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen olgular ve sağlıklı gönüllüler arasından seçilmiştir. Olgulardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Katılımcılar 3 farklı grup olarak tasarlandı:

1.Grup: İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Karaciğer transplantasyon polikliniğinden karaciğer transplantasyonu yapılmış olan 38 hasta (immüsupresif olarak 15 olgu Cy-A, 13 olgu TAC-MMF kombinasyonu, 5 olgu Cy-A-MMF, 4 olgu TAC kullanmaktaydı) dahil edildi.

2.Grup: İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalından takip edilen Child A (13 hasta) veya Child B (18 hasta) karaciğer sirozu tanısıyla karaciğer nakil adayı olan toplam 31 hasta alındı.

3.Grup: Herhangi bir hastalığı olmayan 26 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; karaciğer nakil sonrası en az iki yıldır takipte olan hastalar, pretransplant dönemde renal yetmezlik olmaması (HRS hariç), transplantasyon sonrası kreatinin <1.5 mg/dl olması, sigara ve alkol kullanımı olmaması olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; transplantasyon öncesi dönemde diyabet saptanmaması, transplantasyon sonrası bir yıldan uzun süreli diyabet varlığı, dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlar, komplet sol veya sağ dal bloğu olanlar, atriyal fibrilasyon gibi önemli aritmisi olanlar, kronik böbrek yetersizliği olanlar, hepatoselüler karsinom saptananlar, kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar alınmadı.

Olguların boy (cm) ve vücut ağırlıkları (kg) kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilo (kg) / boy (m)² formüne göre hesaplandı. VKİ= 18-24.9 arasındaki olgular normal, 25-29.9 arasındaki olgular fazla kilolu ve 30'dan fazla olanlar obez kabul edilmiştir (31).

4.2 METOD

Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarındaki tetkikler İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarında ve İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı- Ekokardiyografi Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

4.2.1 BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Tüm hasta ve kontrol grubuna dahil olan katılımcılardan gece açlığı sonrası sabah 8-8:30 saatlerinde periferik venöz kan örneği alındı. Kan sayımı, glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, albumin, total kolesterol, trigliserid ve hsCRP tayinleri standard metodlar kullanılarak İstanbul Tıp fakültesi Merkez Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

CRP, trigliserid ve total kolesterol için sırasıyla 5 mg/dl, 150 mg/dl ve 200 mg/dl üzeri değerleri yüksek kabul edilmiştir.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplandı.

4.2.2 EKOKARDİYOGRFİK ANALİZ

Çalışmaya katılan tüm bireylere VIVID 7 (GE, General Electric) cihazı kullanılarak 3 MHz probe ile sol lateral dekübitüs pozisyonunda transtorasik ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Bütün görüntüler dijital ortama kaydedildi. M-mode ekokardiyografi ve iki boyutlu ölçümler American Society of Echocardiography tarafından belirlenen metodlarla uyumlu şekilde gerçekleştirildi (123).

4.2.3 KORONER AKIM HIZ REZERVİ (KAHR) ÖLÇÜMLERİ

KAHR incelenmesi aynı cihaz ile 3 mHz prob kullanılarak yapıldı. Sol lateral dekübitüs pozisyonunda midklaviküler hattın 4-5. interkostal aralığı kestiği noktada, sol ventrikülün apikal 2 boşluk uzun eksen görüntülenmesinde, optimal velosite 12-15 cm/sn olacak şekilde

renkli Doppler ile LAD mid-distal akımı görüntülendi (123). Kürsör LAD akımı üzerine yerleştirildi. Pulse wave Doppler aracılığı ile önce koroner akım hızının maksimum bazal değeri (Pdv bazal) ve ortalama bazal değeri (Mpdv bazal) ölçüldü. Daha sonra bireylere 4 dakika süre ile 0.56 mg/kg dipiridamol infüzyonu uygulandı. Eğer kalp hızında bazale göre %10'dan daha az artış olduysa 2 dakika süre ile 0.28 mg/kg dipiridamol infüzyonu ek olarak yapıldı. Dipiridamol infüzyonu bittikten 2 dakika sonra hiperemik peak diyastolik velosite (Pdv hiper) ve hiperemik ortalama diyastolik velosite (Mpdv hiper) ölçüldü. Hiperemik peak diyastolik velosite/bazal peak diyastolik velosite formülü ile KAHR hesaplandı (128). Dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında işlem bitene kadar hasta monitörize edildi ve tansiyon arteryel takibi yapıldı. KAHR değeri ≤ 1.5 çok düşük, 1.5 ile 2 arasındaki değerler düşük, ≥ 2 normal kabul edilmiştir.

4.2.4 KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (İMK) ÖLÇÜMÜ

Karotis arterlerinin incelenmesi aynı cihaz ile 10 mHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Her iki karotis kommunis, bulbus, karotis interna ve karotis eksterna arterleri incelendi. Karotis arterlerinin intima-media kalınlığı (İMK), karotis bulbusunun 15-20 mm proksimalinden olmak üzere distal karotis kommunisten yapıldı. Arteryel duvardaki iki parlak ekojen çizgi intima ve media tabakaları olarak teşhis edildi. Her vakada sağ ve sol karotis kommunis arterden üçer ölçüm yapılarak ortalamaları sağ ve sol karotis arter İMK'ları olarak kayıt edildi. Aterosklerotik plak olan bölgeden ölçüm yapılmadı. Sağ-sol karotis arter değerlerinin ortalaması alınarak İMK ortalaması (İMK ort) belirlendi. Aterosklerotik plak olan bölgeden ölçüm yapılmadı. İMK $\text{ort} \geq 1\text{cm}$ artmış, $<1\text{ cm}$ normal kabul edildi.

4.2.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Karaciğer sirozlu, karaciğer nakilli olgular ve normal sağlıklı bireylerde elde edilen sonuçlar SPSS istatistik programı (Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey) 'na yüklendi. Parametrik verilerin iki grup arasındaki farklılıkları student t testi ile değerlendirildi. Üç grup (karaciğer sirozlu, nakilli ve sağlıklı bireyler) arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (Anova) ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırılma için Tukey HSD (Tukey testi) kullanıldı. Oranlar ki-kare testi ile karşılaştırıldı. %95 Güven aralığı (Confidence Interval: CI) ve p değeri belirlendi. Nonparametrik karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sayısal veriler ile ilişkiyi değerlendirme için pearson korrelasyon testi kullanıldı. p değeri <0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi. Nonparametrik korelasyon testinde r değeri: $\geq 0,3$ olan sonuçlar anlamlı kabul edildi. (r:0.3-0.4=hafif, r:0.4-0.6= orta; r:0.6-0.8=iyi r:0.8-1=ileri derecede ilişki olarak tanımlandı)

5. BULGULAR

Karaciğer sirozlu, karaciğer transplantasyonlu ve sağlıklı kontrollerin klinik ve laboratuvar verileri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Normal sağlıklı bireyler (1. Grup)

Bu gruba bilinen karaciğer hastalığı ve endotel disfonksiyonu yaratacak herhangi bir risk faktörü olmayan (sigara, alkol kullanımı olmayan, hiperlipidemisi olmayan) fizik muayeneleri normal 26 sağlıklı erişkin birey dahil edilmiştir. Bu bireylerin 11'i kadın, 15'i erkektir. Yaş ortalamaları $46,1 \pm 5,6$ 'dır. Bu grubun ortalama kilosu: $73,1 \pm 10,8$ kg, ortalama boyu: $166,6 \pm 6,1$ cm'dir. Vücut kitle indeksi (BMI) ortalama değeri: $26,3 \pm 2,7$ 'dir. BMI'ne göre 14 olgu (%53,8) yüksek kilolu saptanmıştır.

26 olgunun 3'ünde (%11,5) CRP değeri yüksek saptanmıştır.

Karaciğer transplantasyonlu olgular (2. Grup)

Bu grupta karaciğer nakilli 18 kadın 19 erkek yaş ortalamaları $49,7 \pm 9,5$ olan 37 olgu bulunmaktadır. Bu grubun ortalama kilosu $70,6 \pm 12,5$, boy ortalaması $169,5 \pm 7,5$ cm'dir. BMI ortalama değeri $24,4 \pm 2,4$ 'dür. BMI'ne göre 8 olgu (%22,2) yüksek kilolu saptanmıştır.

Etyolojik değerlendirilmesinde 16 olguda HBV, 2'sinde HCV, 11'inde HDV, 1'inde otoimmün, 7'sinde biliyer nedenler saptandı. Olguların 3'ünde canlıdan nakil, 35'inde kadaverik karaciğer nakli yapılmıştı.

15 olgu immünosüpresif ilaç olarak Cy-A, 13 olgu TAC-MMF kombinasyonu, 5 olgu Cy-A-MMF kombinasyonu ve 4 olgu TAC kullanmaktaydı.

24 olgunun transplantasyon sonrası takip süresi ve immünosüpresif ilaç kullanım süresi 60 aydan uzun, 5 olgunun 48-60 ay arasında, 4 olgunun 36-48 ay arasında, 3 olgunun 24-36 ay arasındaydı. İmmünosüpresif ilaç ortalama kullanım süresi $87,45 \pm 49,09$ 'du.

31 olgunun 10'unda (%32,3) CRP değeri yüksek saptanmıştır. Kalan 6 olguda CRP değeri ölçülmemiştir. 37 olgunun 2'sinde (%5,4) trigliserid, 4'ünde (%10,8) kolesterol yüksek saptanmıştır.

37 olgunun 17'sinde (%45,9) hipertansiyon mevcuttu. Olguların 2'sinde nakil öncesi dönemde hipertansiyon mevcut iken, nakil sonrasında 17 olguda hipertansiyon saptandı.

Olguların 10'u ACE inhibitörü, 4'ü nondihidropiridin,1'i dihidropiridin türevi kanal blokeri, 2'si beta bloker kullanmaktaydı.

Transplantasyon sonrası 2 olguda (%5,7) bir yıldan daha kısa süreli diyabet mevcuttu.

Karaciğer sirozlu hastalar (3. Grup)

Bu grupta karaciğer nakilli 17 kadın 14 erkek yaş ortalamaları $49,9\pm10,2$ olan 31 olgu bulunmaktadır. Bu grubun ortalama kilosu $71,7\pm12,2$, boy ortalaması $165,5\pm10,4$ cm'dür. BMI ortalama değeri $26,1\pm3,9$ 'dur. BMI'ne göre 15 olgu (%48,4) fazla kilolu saptanmıştır.

Etyolojide 12 olguda HBV, 2 sinde HCV, 4'ünde HDV, 1'inde otoimmün, 4'ünde biliyer, 2'si alkol sorumluydu. nedenler saptandı. 2 olguda nadir etyolojiler mevcuttu. 4 olgu kriptojenik siroz olarak kabul edilmiştir. Siroz evresi olguların 13'ünde Child A, 18'inde Child B olarak belirlenmiştir.

25 olgunun 6'sında (%24) CRP değeri yüksek saptanmıştır. Kalan 6 olguda CRP değeri ölçülmemiştir. 30 olgunun 3'sinde (%10) trigliserid, 26'sında (%86,7) kolesterol yüksek saptanmıştır. 1 olguda lipid profili değerlerine ulaşılmamıştır.

Sağlıklı grup ile olgu grupları karşılaştırıldığı zaman BMI ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,038$). BMI ortalama değeri, karaciğer transplantasyonlularda sağlıklı ve sirozlu gruplara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0.024$, $p=0.038$). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sağlıklı grup ile olgu grupları lökosit ortalama değeri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Sirozlularda, lökosit ortalama değeri karaciğer transplantasyonlularda ve sağlıklı bireylere göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0.001$ ve $p=0.001$). Trombosit ortalama değeri açısından her üç grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Sirozlu bireylerde karaciğer transplantasyonlularda ve sağlıklı kontrollere göre trombosit ortalama değeri anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0.001$ ve $p=0.001$).

Hemoglobin ortalama değeri, gruplar arasında istatistiki anlamlı fark göstermekteydi ($p=0,045$). Sirozlularda hemoglobin ortalama değeri, transplantasyonlu ve sağlıklı gruplara göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.035$).

Biyokimyasal analizlerde glukoz, kreatinin, albümin değerleri gruplar arasında anlamlı farklıydı (hepsinde $p=0.001$). Glukoz ortalama değeri sağlıklı grupta $80.8\pm10,5$, karaciğer transplantasyonlularda 100 ± 24 , sirozlu bireylerde 92 ± 12 saptanmıştır. Glukoz ortalama değeri karaciğer transplantasyonlularda ve sirozlularda, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.001$). Kreatinin ortalama değerleri karaciğer transplantasyonlularda sirozlulara göre anlamlı yüksek saptanırken sirozlularda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$). Albümin ortalama değerleri karaciğer nakillilerde ve sağlıklı grupta sirozlulara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$).

GFR ortalama değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). GFR ortalama değeri karaciğer transplantasyonlularda en düşük, sağlıklı bireylerde en yüksek saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonlularda GFR'deki düşüş immünosüpresif ilaç kullanımına bağlanmıştır. Nonparametrik korelasyon testinde karaciğer transplantasyonu ile GFR arasında orta derecede ters ilişki mevcutken transplantasyon ile kreatinin arasında orta derecede ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r=0.648$ ve 0.44).

Kolesterol, trigliserid ve hsCRP düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$).

Sistolik ve diastolik kan basınç değerleri karaciğer transplantasyonlularda ve sağlıklı bireylerde, sirozlulara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. (p değeri sırasıyla $p=0,001$, $p=0.001$).

Hipertansiyon varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığı zaman istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Hipertansiyon 37 nakilli olgunun 17'sinde mevcutken, sirozlu ve sağlıklı bireylerde saptanmamıştır. Hipertansiyon gelişimi karaciğer transplantasyonlularda kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlanmıştır.

Farklı immünosüpresif ilaç kullananlar (Cy-A, Cy-A-MMF kombinasyonu, TAC, TAC-MMF) biyokimyasal parametreler açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece trigliserid ortalama değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.008$). Trigliserid düzeyleri en yüksek Cy-A-MMF kombinasyonunda, en düşük ise TAC kullananlarda saptanmıştır. Farklı immünoresif kullananlar arasında hemogloblin düzeyi açısından farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 10. Karaciğer sirozlu, karaciğer nakilli ve normal sağlıklı bireylerin klinik ve laboratuvar verileri

PARAMETRELER	Karaciğer nakilliler	Karaciğer sirozlular	Sağlıklı kontrol	P değeri
	37	31	26	-
Olgu sayısı				
Ortalama yaş	49,7±9,5	49,9±10,2	46,1±5,6	0,209
Kadın/erkek	18/19 (%48,6)	17/14 (%54,8)	11/15 (%42,3)	0,641
Boy	165,5±10,4	165,5±10,4	166,6±6,1	0,129
Kilo	70,6±12,5	71,7±12,2	73,1±10,8	0,739
BMI	24,4±2,4	26,1±3,9	26,3±2,7	0,038*
Lökosit	5580	4144	6700	0,001*
Hgb	13,4±1,8	12,3±2,2	13,5±1,7	0,045*
Trombosit	177000	82800	288000	0,001*
Glukoz	92±12	100±24	80,8±10,5	0,001*
Kreatinin	0,98±0,26	0,77±0,17	0,8±0,19	0,001*
GFR	86,6±19,8	113±35	115±29	0,001*
Kolesterol	162,8±31,2	153,5±43,8	176,1±28	0,06
Trigliserid	88(min:50- max:156)	86(42-478)	109(34-255)	0,306
Albümin	4,3±0,36	3, 83±0,55	4,47±0,51	0,001*
hsCRP	3,24(min:0,2-max:32)	3,18(0,01-17)	1,82(0,24-19)	0,12
SKB	120±10,8	103±7,9	120±11,8	0,001*
DKB	76,3±7,5	63,2±6,5	75,5±8	0,001*
Hipertansiyon	17/37 (%45.9)	0	0	0,001*

* istatistiksel olarak anlamlı p değeri

Koroner akım hızı rezervi (KAHR) ölçümleri:

KAHR normal sağlıklı bireylerin hepsinde normal saptanmıştır. Transplantasyonluların %35,1'inde normal, %45,9'unda düşük, %18,9'unda çok düşük; sirozlu bireylerin %20'sinde normal, %46,7'sinde düşük ve %33,3'ünde çok düşük saptanmıştır (Şekil 11). KAHR ortalama değerlerinin dağılımı, transplantasyonlu-sağlıklı ($p=0,001$) ve sirozlu-sağlıklı ($p=0,001$) gruplar arasında anlamlı fark göstermekteydi. KAHR ortalama değerleri, sirozlu ve transplantasyonlular karşılaştırıldığında fark göstermemekteydi ($p>0,05$).

KAHR ortalama değeri sağlıklı bireylerde $2,56\pm0,65$, transplantasyonlu olgularda $1,84\pm0,33$ ve sirozlularda $1,67\pm0,35$ saptanmıştır (Şekil 12). KAHR ortalama değerleri karaciğer transplantasyonlu ve sirozlu bireylerde sağlıklılara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$). Siroz ve transplantasyonlular arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Pdvd bazal, pdv hiper, mpdv hiper ve mpdv bazal ortalama değerleri her 3 grup arasında anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,014$, $p=0,005$, $p=0,005$).

Pdvd bazal ortalama değeri sirozlularda sağlıklı ve karaciğer transplantasyonlulara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$).

Pdv hiper ortalama değeri karaciğer transplantasyonlularda ve sirozlularda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,03$).

Mpdv hiper ortalama değeri karaciğer transplantasyonlularda ve sirozlu bireylerde sağlıklılara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,007$).

Mpdv bazal ortalama değeri karaciğer transplantasyonlularda sirozlulara göre anlamlı olarak düşük saptanırken sirozlu bireylerde sağlıklılara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,002$).

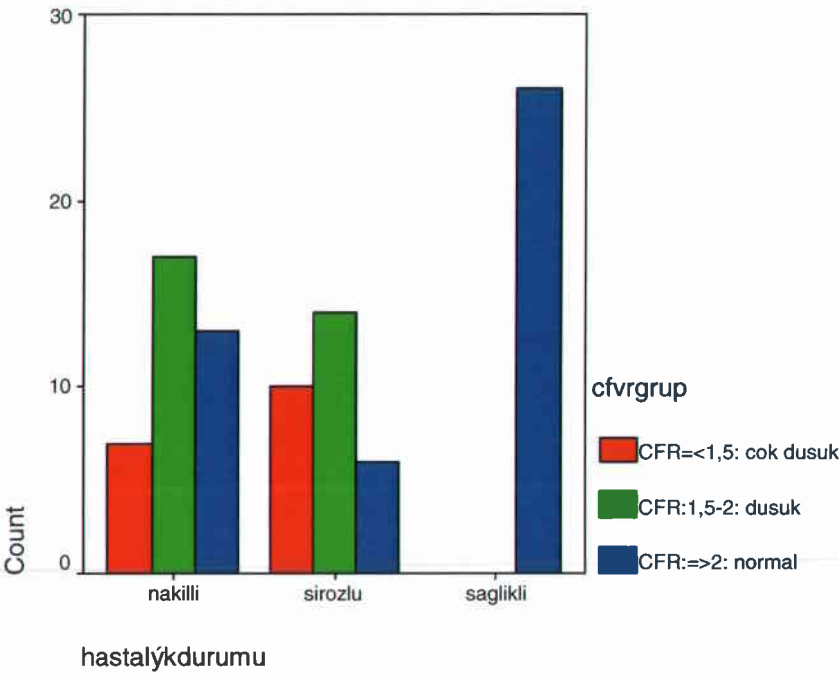
KAHR ortalama değerleri Child A ve Child B karaciğer sirozlu olgularda fark göstermemiştir ($p>0,05$).

Farklı immüno supresif ilaç kullananlar arasında (Cy-A, Cy-A-MMF kombinasyonu, TAC, TAC-MMF kombinasyonu) KAHR değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Nonparametrik korelasyon testinde sirozla KAHR ve transplantasyon ile KAHR arasında iyi derecede ters ilişki mevcuttu (sırasıyla $r=0,729$ ve $r=0,648$).

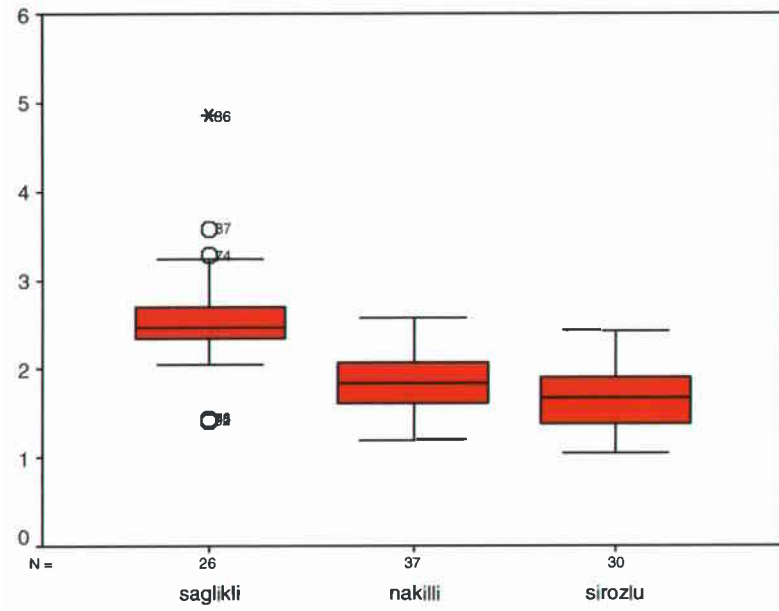
Nakil süresi, immünsüpresif ilaç kullanımı ve süresi, transplantasyon öncesi hipertansiyon varlığı, transplant sonrası hipertansiyon varlığı, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basınçları, transplant sonrası diyabet varlığı, BMI, GFR, kreatinin, kolesterol, trigliserid, albümin, hsCRP ortalama değerleri ile KAHR arasında ilişki saptanmamıştır. ($r<0,3$).

KAHR ile lökosit arasında zayıf ilişki saptanırken ($r=0,32$), KAHR ile glukoz arasında zayıf ters ilişki saptanmıştır. ($r=0,33$). KAHR ortalama değerleri tablo 11'de özetlenmiştir.



Şekil 11. KAHR'nin 3 grup arasındaki dağılımı

Sağlıklı bireylerin hepsinde KAHR normal saptanmıştır. Sirozlu bireylerin KAHR ortalaması diğer 2 gruba göre en düşüktür. Sirozlu ile sağlıklı bireyler arasında ve karaciğer transplantasyonlu ile sağlıklı bireyler arasında KAHR ortalama değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken sirozlu ile karaciğer transplantasyonlu bireyler arasında anlamlı fark saptanmamıştır



Şekil 12. Üç grupta KAHR ortalama değerlerinin karşılaştırılması. Sirozlu-sağlıklı ve KTx- sağlıklı gruplar ($p=0.001$, $p=0.001$) Siroz-KTx ($p>0.05$)

HASTA2

Tablo 11. Karaciğer sirozlu, karaciğer nakilli ve sağlıklılarda KAHR ölçüm parametreleri

	Karaciğer nakilliler (n:37)	Karaciğer sirozlular (n:31)	Sağlıklı kontrol (n:26)	P değeri
KAHR	1,84±0,33	1,67±0,35	2,56±0,65	0,001*
Pdvbazal	32,2±7,7	38,6±10,1	28,4±10	0,001*
Pdvhiper	58,3±12,3	61,4±16,1	73±29,5	0,014*
Mpdvhiper	42,4±10,2	43,3±13,8	54,3±20,7	0,005*
Mpdvbazal	25,2±6,2	29,7±8,6	23,1±8,3	0,005*
* istatistiksel olarak anlamlı p değeri				

Ortalama intima media kalınlığı (İMKort) ölçümleri

İMKort değerleri sağlıklı grupta, nakilli grupta ve sirozlularda sırasıyla $0,7\pm0,12$ cm, $0,76\pm0,11$ cm ve $0,72\pm0,1$ cm saptanmıştır. Her üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p >0,05$).

Child A ve Child B karaciğer sirozlu olgular İMKort değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Farklı immunsupresif ilaç kullananlarda (Cy-A, Cy-A-MMF kombinasyonu, TAC, TAC-MMF) İMKort değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nonparametrik korelasyon testinde İMKort ile nakil süresi, immünsüpresif ilaç kullanımı ve süresi, transplantasyon öncesi hipertansiyon ve transplantasyon sonrası diyabet varlığı, hsCRP, GFR, sistolik ve diyastolik kan basınçları, BMİ arasında ilişki saptanmamıştır ($r<0,3$).

İMKort ile transplantasyon sonrası hipertansiyon arasında hafif derecede ilişki saptanmıştır ($r=0,309$).

İMKort ölçümleri **tablo 12'de** özetlenmiştir.

Tablo 12. Üç grupta İMK ort ölçümlerinin karşılaştırılması

	Karaciğer nakilliler (n:37)	Karaciğer sirozlular (n:31)	Sağlıklı kontrol (n:26)	P değeri
İMKort	$0,76\pm0,11$	$0,72\pm0,1$	$0,7\pm0,12$	0,135
* istatistiksel olarak anlamlı p değeri				

6.TARTIŞMA

Çalışmamız sirozda ve karaciğer transplantasyonlu hastalarda endotel fonksiyonlarını karşılaştırmalı olarak araştıran ilk kapsamlı çalışma olmuştur. Brakiyel arter Doppler USG yöntemine göre daha duyarlı olan KAHR tayini ve İMK ölçümü ilk defa çalışmamızda sirozlu ve KTx'da ED araştırmasında kullanılmıştır.

Sirozda hipertansiyon, hiperlipidemi, tromboza eğilim, diyabet gibi ED risk faktörleri nadiren gözlenmekte olduğundan siroz, kardiyovasküler hastalık için düşük riskli olarak kabul edilir. Çalışmamızda, kardiyovasküler risk faktörleri taşımayan karaciğer siroz grubumuzda, koroner arterlerde ateroklerozun öncül bulgusu olan ED ve koroner mikrovasküler dolaşımda bozulma görülmektedir. Sirozda artan hepatik vasküler direnç zemininde hepatik mikrosirkülasyonda endotel bağımlı relaksasyon bozulmaktadır (136). Endotelin-1 (ET-1), angiotensin II, norepinefrin, prostaglandin F2, tromboksan A2 (TXA2) ve trombin, hepatik stellate hücrelerde kontraksiyona neden olarak; asetilkolin, vazointestinal peptid, NO, carbon monoxide (CO), prostaglandin E2 ve adrenomedullin stellate hücrelerde relaksasyona neden olarak hepatik vasküler tonusu düzenlemektedirler(143). Sistemik vasküler tonusun regülasyonunda ana belirleyici olan ET-1 ve NO sirozdaki hepatik sinüsoidal mikrodolaşımdaki dengeden de sorumludur (136,137). Siroz varlığında artmış oksidatif stres, inflamasyon ve alkol kullanımı daha önce bahsedilen mekanizmalarla ET-1'in düzeyini ve etkinliğini artırmakta; NO düzeyini ise azaltmaktadır. Böylece hepatik mikrodolaşımda vasküler tonus artmakta ve sirotik PHT'un ciddi komplikasyonlarının sebebi olan hiperdinamik dolaşımın gelişim süreci başlamaktadır (138). Verilerimiz, sirozda görülen ED'nin hepatik mikrosirkülasyon ve gastrointestinal sistem düzeyinde sınırlı kalmayıp ciddi sistemik etkilere yol açabileceğini göstermektedir. Hepatik mikrodolaşımdaki durumun aksine splankik ve sistemik dolaşımdaki hiperaktif endotel hücreleri, NO düzeyinde artışa sebep olur. Böylece sirozda splankik dolaşımda vazodilatasyona sebebiyet vererek düşük sistemik vasküler direnç ve hipotansiyon ile tanımlı hiperdinamik dolaşım sendromunu tetikler. NO'in göstermiş olduğu bu dual etkiye rağmen koroner arter düzeyinde ED saptanması, NO yolağından ziyade ET-1'in vazokonstriktif etkilerinin sirozdaki ED'da ana belirleyici olabileceğini düşündürmüştür. Normal fizyolojik durumda ET-1, ET-B reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyonu egemen kılarken shear stres, inflamasyon, hipoksi ve oksidatif stres varlığında ET-A reseptörleri aktiveleşir; sonuç intrahepatik vasküler tonusta belirgin artıştır (140). Sirozda renin-angiotensin-aldosteron

sentezi aktiflenmektedir. Anjiotensin, NAD(P)H oksidazı stimule ederek ROS'u artırır ve vasküler inflamasyonu uyarmaktadır (87,88) ve bu yolla koroner arterler düzeyinde ED gelişmesine yol açabilir. Kardiyovasküler hastalık açısından klasik risk faktörlerini taşımayan siroz hastalarımızda koroner arterler düzeyinde ED saptanması siroz hastalarında da kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından takibin gerekliliğine işaret edebilir. Hepatik dolaşımdaki NO düzeyinin artırılmasının, PHT tedavisinde faydalı olduğu yönünde kanıtlar vardır (145,146). Östrojenler, simvastatin ve Vitamin C tedavileriyle sirotik hastalarda ve sıçanlarda portal basıncın azaldığı, intrahepatik kan akımının arttığı ve NO düzeyinin arttığı görülmüştür(147,148). Çalışmamızda sirozun koroner endotelyumu üzerindeki etkileri göz önüne alındığında sirozda ED'yi engelleyecek yaklaşımların koroner arter hastalığının getireceği morbiditeyi engelmeye katkısı olabileceğini düşünüyoruz. Child A ve Child B siroz evresinde olan hasta grubumuzda her iki grup arasında koroner akım rezervi açısından fark saptanmamıştır. KAHK açısından daha kötü evrede olup sirotik kardiyomiopatinin eşlik edebileceği Child C grubu hastaların çalışma grubunda yer almaması siroz evresi-ED ilişkisinin net olarak saptanmamasına sebep olmuş olabilir.

Bulgularımız, karaciğer transplantasyonlularda KAHK'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını göstermiştir. Oflaz ve arkadaşları, nakil sonrası üremik ortamın bir süre sebat etmesinin RTx sonrası gelişen ED'na katkıda bulunabileceğini savunmuştur(174). Benzer şekilde KTx sonrası karaciğer yetersizliğinin metabolik etkilerinin bir süre sebat etmesi nakil grubunda ED'nun düşük saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Moreno ve arkadaşları, RTx sonrası renal fonksiyonu stabil olanlarda lipid peroksidasyon ürünlerinde artış (malondialdehit düzeyinde azalma) ve antioksidan kapasitede azalma sonucunda (glutasyon peroksidaz düzeyinde azalma) NO düzeylerinin azalarak oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir (171). John ve arkadaşları, KTx sonrası NO inhalasyon ve L-Arginin tedavilerinin hepatik iskemi reperfüzyon hasarı zeminindeki oksidatif stresi ve graft vaskülopatisi riskini azalttığını göstermiştir (22). Transplantasyon sonrası oksidatif stresi azaltacak önlemlerin ivedice alınmasıyla ED'nun önlenmesi uzun vadede ortaya çıkabilecek vasküler hasarı engelleyebilir. Moreno ve arkadaşları, RTx yapılanlarda gecikmiş graft disfonksiyonu, mikroalbuminüri ve CMV enfeksiyonu varlığında antioksidan kapasitenin azaldığını göstermiştir (171). Transplantasyonlu olgularımızın 4'ünde mikroalbuminüri saptanması dışında bahsi geçen durumlar mevcut değildi. Bir çalışmada OLT sonrası kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının ve koroner arter hastalığı görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (21). Neal ve arkadaşları, karaciğer nakli sonrası hastaların %77'sinde

hipertansiyon, %56'sında hiperkolesterolemi geliştiğini ve transplantasyonun ilk iki yılında BMİ'de artış olduğunu bildirmiştir. Bu metabolik etkilerin ön planda immünsüpresiflere bağlı olduğu düşünülmüştür(21). Bizim çalışmamızda nakil grubunda %45,9 olguda hipertansiyon mevcuttu, lipid profili ve BMİ ortalaması normal sınırlardaydı. Bu sonuç, nakilli grupta saptanmış olan KAHK düşükliğünün, immünsüpresif ilaçların metabolik yan etkilerinin dışındaki etki mekanizmalarıyla KTx sonrası ED'dan sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Transplantasyon sonrası ED ile ilişkili çalışmaların çoğu böbrek ve kalp transplantasyonu uygulananlarda yapılmıştır. Bu çalışmalarda, transplantasyon sonrası endotel düzeyinde NO biyoyararlılığının azaldığı ve ET-1'in etkinliliğinin arttığı gösterilmiştir. Bu zeminde gelişen vazomotor instabilite, ED'nun nedeni olarak öne sürülmüştür. Çalışmalar sonucunda kalsinörin inhibitörü immünsüpresif ajanların bu tabloya neden olduğu gösterilmiştir (89,91,92,183).

Kalsinörin türevi ilaçların yan etkileri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve nefrotosisite ile ED'na predispozisyon yaratmalarına ek olarak (178) başka bazı mekanizmalarla da ED'na neden olurlar. Cy-A, superoksit sentezini indükleyerek NO katabolizmasını artırır, kalmodulin inhibisyonu yaparak kalsiyum-kalmodulin bağımlı bir enzim olan NOS'u inhibe eder. Cy-A fibrojenik sitokin TGF-B'nın salınımında artışa sebep olarak düz kaslarda vazokonstriksiyonu tetikler (171,172). İn vitro ve in vivo ortamda kalsinörin kullanımına bağlı olarak Cy-A ile daha belirgin bir şekilde endotelin- mRNA transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir (176). Çalışmalar, diğer bir kalsinörin inhibitörü olan TAC'ın, Cy-A'ya oranla daha az hipertansiyon, hiperlipidemi ve NO inhibisyonu yaptığını göstermiş olup bu bulgularla uyumlu olarak böbrek ve kalp nakillilerde TAC ile endotel fonksiyonlarının Cy-A'ya göre daha iyi korunduğu gösterilmiştir (170,171,174). Moreno ve arkadaşları, TAC ve Cy-A kullanan RTx'lilerde oksidatif stres yükünün benzer olduğunu ortaya koymuş olmasına rağmen farklı şiddette endotel hasarı geliştirmelerini ilaçların farklı etki mekanizmalarıyla açıklamışlardır (171).

Tranplantasyon grubumuzda koroner arter hastalığı risk faktörleri benzer nakil serileriyle karşılaştırıldığında daha az saptanmıştır. Bu yüzden, diğer çalışmalarla paralel olarak KTx grubumuzda, KAHK azalmasından ön planda kalsinörin inhibitörünün sorumlu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca transplantasyonlularda hipertansiyon ve GFR düşüklüğü tespit edilmiştir ve kalsinörin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. KTx grubumuzda, GFR düzeyleri normal sınırlardaydı ve antihipertansif ilaç kullanımıyla etkin kan basıncı kontrolü sağlanmıştı. Bundan dolayı GFR ve hipertansiyon varlığı ile ED arasında ilişki saptanmamış

olabilir. Son yıllarda kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri nedeniyle dozlarının azaltılabilmesi için MMF ile kombine edilmeye başlanılmışlardır. MMF, evvelden bahsedilen mekanizmalarla endotel hücre migrasyonunu, proliferasyonunu, anjiogenezi engellemekte olup endotel hasarı yapma potansiyeli daha azdır (178). Çalışmamızda farklı immünsüpresif kullananlar arasında (Cy-A, Cy-A+MMF, TAC+MMF, TAC) ED açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum farklı immunsüpresif kullanan nakil grubumuzun kendi içinde kan basıncı, lipid ve glukoz düzeyleri ile GFR açısından anlamlı fark göstermemesiyle açıklanabilir. Rouyer ve arkadaşları, brakiyel Doppler USG ile akım aracılı dilatasyon tayini yöntemiyle OLT sonrası TAC kullanan 8 hastayı ED açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırmıştır. Bu çalışmada TAC grubunda anlamlı ED saptanmamıştır. TAC'un ED yapıcı etkileri Cy-A'a göre daha az olduğu bilinse de bu sonuç şaşırtıcı olmuştur (183). Rouyer ve arkadaşları diğer çalışmalarda TAC ile ED saptanması, TAC'un suprafizyolojik dozlarda kullanılmasıyla açıklanmıştır (183,188). Ancak bu çalışmadaki olgu sayısının azlığı nedeniyle bu bulgunun güvenilir olmadığını ve ek çalışmalarla doğrulanması gerektiği görüşündeyiz.

Çalışmamızda, Mercanoğlu ve arkadaşlarının bulgularından farklı olarak (23) immunsüpresif kullanım süresi ile ED'nun şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Mercanoğlu ve arkadaşları, renal transplantasyon sonrası ilk 3 ayda ED'nun daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar, bu durumu nakil sonrası erken dönemde sebat eden üremik ortamın ED'na eğilim yaratması ve kullanılmış olan yüksek immunsüpresif ilaç dozlarıyla açıklamıştır (23). KTx sonrası farklı immunsüpresif ilaç kullanımı ve ilaç kullanım süresinin endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İmmunsüpresif ajan kullananlarda Chlamydia, CMV, hepatit A ve herpes simplex enfeksiyonları gibi persistan enfeksiyonların daha sık görülmesi nakilli hastalarda ED'nu gelişmesine zemin hazırlayan bir faktör olabilir (172). Bizim hasta grubumuzda bu enfeksiyonlar saptanmadığından ED'u üzerine olan etkilerini tartışmak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda sirozlu grup ile nakilli grup KAHKRA açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamız ED açısından bu iki grubu karşılaştıran ilk çalışmadır. Sirozda ED'nun transplantasyon sonrasındaki ED'dan daha ağır olması çarpıcıdır.

Siroz ve transplantasyon sonrası gelişen ED'nunda ortak payda inflamasyondur. Ancak çalışmamızda inflamatuvar gösterge olan CRP açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Çalışma grubumuzdaki nakilliler, nakil öncesi dönemde ED açısından değerlendirilmediğinden

KTx olgularımız, Tx öncesi dönemde ED açısından değerlendirilmediğinden bizim çalışmamızda da sirozlularda OLT sonrası ED fonksiyonlarındaki değişimi net olarak değerlendirmenin mümkün olmadığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda ED belirlenmesi için kullanılan ikinci yöntem karotis İMK ölçümüydü. Koroner aterosklerozun erken evrelerinin tespitinde karotis İMK ölçümünün iyi bir gösterge olduğu vurgulanmış olup American Heart Association (AHA), 45 yaşından sonra koroner kalp hastalığı riskinin değerlendirilmesinde karotis arter İMK ölçümünü önermektedir (115, 119). Çalışmamızda İMK ölçümleri, gruplar arasında farklılık göstermezken KAHR açısından anlamlı farklı bulunmuştur. KAHR, damar çapı olarak karotis arterinden daha ufak kalibrede olan koroner arterlerdeki ED'nu yansıtmaktadır. Bu bağlamda KAHR, transplantasyon sonrası erken dönemde vasküler endotel hasarının saptanmasında daha hassas ve güvenilir bir yöntem olarak önerilebilir.

Sonuç olarak karaciğer sirozlu, KTx uygulanmış ve sağlıklı kontrol grubunun KAHR tayini ve karotis İMK ölçümü yöntemleriyle ED'nun araştırıldığı çalışmamızda sirozda ve KTx sonrasında ED'nu saptanmıştır. KTx sonrası ve sirozda ED açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızın eksik yönü ED'nu araştırmasının sadece görüntüleme yöntemleri (KAHR ve karotis İMK) ile tespit edilmiş olmasıdır. ED belirteci olan NO, Endotelin-1, anjiotensin-2 veya ADMA gibi parametrelerle KAHR sonuçlarının beraber değerlendirilmesi daha aydınlatıcı olacaktır. Vizzutti ve arkadaşları, kompanse sirozlularda artan ADMA düzeylerinin intrahepatik NO düzeyini azaltarak PHT'u tetiklediğini bildirmiştir (75). NO ve ET-1'in sadece endotel kaynaklı olmadığı göz önüne alındığında (75,176) sirozda ve transplantasyonda ED araştırılması için ADMA uygun bir biyobelirteç olabilir. Bu konuda yapılacak ek çalışmalar, elde edilecek sonuçların sirozlu ve KTx yapılmış olgulardaki ED'na bağlı morbidite ve mortaliteyi önleyecek ve koruyucu tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

7. ÖZET

Endotel, vücudun en büyük organı olup damar cidarı ve kan akımı arasındaki bölgede konumlanmıştır. Endotel shear stres, gerilme gibi mekanik uyarıları ve hormonal uyarıları algılar. Vazomotor fonksiyonları düzenleyen maddeler salgılar ve inflamatuvar cevap oluşumunu tetikler.

Endotel fonksiyon bozukluğundaki ana sorun yetersiz vazodilatatör cevap gelişmesi olsa da ED'nun patogenezinde proinflamatuvar ve protrombotik süreçler de kilit rol oynar. ED'nun en önemli etkileri, hipertansiyonun şiddetlenmesi ve aterosklerozun hızlanmasıdır. Üremi ve diyabet gibi sık gözlenen klinik durumlar, endotel hasarı gelişmesi için uygun ortam yaratır. Böylece çoklu organ hasarına yol açan kısır döngü süreci tetiklenir.

Erken vasküler ve organ hasarını yansıttığından ED tayininin kardiyovasküler hastalık, diyabet, tekrarlayan inme, nefropati, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve migrenin erken teşhis ve tedavisinde yönlendirici olduğu gösterilmiştir.

Sirozda NASH, diabetes mellitus ve HT eşlik etmediği sürece arteriyel sistemi ilgilendiren ve ED'na neden olabilecek predispozan durumlar nadir gözlenmektedir. Siroz patofizyolojisinde endotel fonksiyonlarının yerini açıklayan başlıca iki mekanizma tanımlanmıştır. Birincisi, hepatik mikrosirkülasyonda başlıca NO azalması ve ET-1'in etkinliğinin artmasıyla belirginleşen hepatik vasküler direncin yol açtığı portal hipertansiyondur. İkinci mekanizma ise başta NO olmak üzere splanknik dolaşımda artmış olan vazodilatatör moleküllerin endotel bağımlı relaksasyona sebep olarak sirotik PTH'na özgü hiperdinamik dolaşım sendromunu tetiklemesidir. PHT'da hiperdinamik dolaşım sendromu, düşük sistemik vasküler direnç, hipotansiyon ve in vivo eksojen vazokonstriktör uygulanmasına azalmış duyarlılık olarak tanımlanmış olup sirozun ciddi komplikasyonlarına temel oluşturur. Sirozda, PHT'ı takiben gelişen sistemik ve splanknik dolaşımdaki arteriyel vazodilatasyon ile seyreden sürecin başlangıç noktası hepatik mikrosirkülasyonda görülen bozukluklardır. Hepatik mikrodolaşım ve splanknik alanda saptanan ED'nun, sistemik vasküler endotel fonksiyonları üzerindeki etkileri net olarak araştırılmamıştır.

Beyin ölümü, organ prezervasyon işlemleri, iskemi-reperfüzyon hasarı, donör antijenlerine karşı gelişen alloimmun cevap, CMV enfeksiyonu, immunsupresif ajan toksisitesi, hiperlipidemi ve glukoz intoleransı transplantasyon sonrası ED'na yol açabilir. KTx sonrasında ED'ı gelişimini araştıran kısıtlı sayıda çalışmada Cy-A kullanımı ile ED

geliştiği saptanmışken TAC ile ED ilişkisi ile ilgili yayınlarda farklı görüşler bildirilmiştir. KTx'lilerde farklı immunsupresif ilaç kullanımı, immünsupresif kullanım süresi ve ED arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Çalışmamız, sirozda ve karaciğer transplantasyonlu hastalarda endotel fonksiyonlarını karşılaştırmalı olarak araştıran ilk kapsamlı çalışma olmuştur. Brakiyel arter Doppler USG yöntemine göre daha duyarlı olan KAHR tayini ve İMK  l  m  yöntemleri ilk defa çalışmamızda karaciğer sirozlu ve karaciğer nakillilerde ED'nu araştırmasında kullanılmıştır.

Çalışmamızda, sirozlularda KAHR'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, sirozda görülen ED'nun hepatik mikrosirkülasyon ve gastrointestinal sistem düzeyinde sınırlı kalmayıp ciddi sistemik etkilere yol açabileceğini göstermektedir. Karaciğer sirozunda hepatik mikrosirkülasyon düzeyinde NO düzeyleri azalırken splanknik alanda NO düzeyleri artmaktadır. Sirozda NO'in dual etkilerine rağmen koroner arterler düzeyinde ED saptanması, NO yolağından ziyade ET-1'in vazokonstriktif etkilerinin ve anjiotensin'in oksidatif etkilerinin sirozun koroner mikrodolaşım üzerindeki sonuçlarından sorumlu olabileceğini d ş nd rtm ştir. Çalışmamızda sirozun koroner endotelyumu üzerindeki etkileri göz önüne alındığında sirozda ED'yi engelleyecek yaklaşımların koroner arter hastalığının getireceği morbiditeyi engellemeye katkısı olabileceğini düşünüyoruz . Çalışmamızda, siroz evresi ile ED şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır.

Bulgularımız, KTx sonrasında KAHR'ın sağlıklılara göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. Çalışma grubumuzda bu durumdan ön planda kalsinörin inhibitörleri sorumlu tutulmuştur. Transplantasyon sonrası endotel düzeyinde NO biyoyararlılığının azalması ve ET-1'in etkinliliğinin artmasıyla husule gelen vazomotor instabilite ED'na neden olmaktadır. Kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve nefrotosisite ED'na neden olmaktadır. KTx hastalarımızda, kalsinörin inhibitörlerinin yan etki profilinin daha az saptanmasına rağmen ED'u görülmesi, KTx sonrası ED patogenezinde alternatif mekanizmaların önemine işaret etmektedir. KTx sonrası karaciğer yetersizliğinin metabolik etkilerinin bir süre sebat edebilmesi, transplantasyon sonrası husule gelen oksidatif stres artışı ve kalsinörin inhibitörlerinin hücre içi etkileri KTx sonrası ED gelişmesinde önemli rol oynayan mekanizmalar olabilir.

Çalışmamızda KTx sonrası kullanılan farklı immünsüpresif ilaç rejimlerinin ve im nsupresif kullanım süresinin ED açısından anlamlı farka sebep olmadığı saptanmıştır. Bu durum KTx hastalarımızda etkin kan basıncı kontrolü sağlanmış olması ve metabolik

bozuklukların nadir görülmesine bağlı olabilir. Bulgumuzun doğrulanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, sirozlular ve transplantasyonlular KAHR açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgunun transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde ED araştıran prospektif çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KAHR gruplar arasında anlamlı farklılık gösterirken İMK ortalama değerleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir. KAHR, damar çapı olarak karotis arterinden daha ufak kalibrede olan koroner arterlerdeki ED'nu yansıtmaktadır. Bu bağlamda KAHR, transplantasyon sonrası erken dönemde vasküler endotel hasarın saptanmasında daha hassas ve güvenilir bir yöntem olarak önerilebilir.

Sonuç olarak sirozda ve karaciğer transplantasyonu sonrasında ED saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonu ve sirozdaki ED anlamlı fark göstermemiştir. Transplantasyonlularda ED'ndan ön planda kalsinörin inhibitörlerinin sorumlu olduğu saptanmıştır. Transplantasyonlularda, farklı immünsupresif ilaç kullanımı ve ilaç kullanım süresi ile ED arasında ilişki saptanmamıştır. Sirozda, NO düzeyleri artışına rağmen KAHR'ın belirgin düşük saptanmış olması, patofizyolojide henüz açıklığa kavuşturulmamış elementlerin varlığını işaret edebilir. ED tayininde görüntüleme tetkikleriyle beraber ADMA gibi sadece endotel kaynaklı biyobelirteçlerin düzeyinin tespiti, sirozda ve transplantasyonda ED'nu anlamamıza yardımcı olacaktır.

Çalışmamız siroz ve karaciğer transplantasyonunda kardiyovasküler riski ortaya koymuştur. Bu konuda yapılacak ek çalışmalarla elde edilecek sonuçların sirozlu ve karaciğer transplantasyonlu olgulardaki ED'na bağlı morbidite ve mortaliteyi önleyecek ve koruyucu tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

8. ABSTRACT

Endothelium, the largest organ of human body, lies between the vascular wall and the blood flow. Endothelium senses mechanical stimuli such as shear stress and pressure, and hormonal stimuli. In response, it releases mediators of vasomotor activity and triggers the onset of inflammatory response.

Although the main underlying pathology in ED is the lack of vasodilatory response, proinflammatory and prothrombotic processes also play key roles. Development of hypertension and atherosclerosis are the main results of ED. Presence of uraemia and diabetes contribute to development of an environment suitable for endothelial injury. All these factors lead to a vicious resulting in multiple organ injury. Since ED reflects vascular and early organ injury, it is regarded as useful in early diagnosis and prevention of cardiovascular disease, diabetes, recurrent stroke, nephropathy, subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism and migraine.

Except for the presence of NASH, DM and HT, predisposing conditions of ED regarding the arterial system are infrequent in cirrhosis. In liver cirrhosis, on one hand, endothelial dysfunction is known as impaired endothelium-dependent relaxation in the liver microcirculation and contributes to increased intra-hepatic vascular resistance, leading to portal hypertension. On the other hand, in arteries of the splanchnic circulation increased production of vasodilator molecules mainly nitric oxide (NO) contributes to increased endothelium- dependent relaxation, which precedes the development of the hyperdynamic circulatory syndrome observed in cirrhosis with portal hypertension. Hyperdynamic syndrome, characterised by low systemic vascular resistance, hypotension and decreased sensitivity to in vivo exogenous vasoconstrictors, is the underlying condition leading to the most serious complications of cirrhosis. Disturbances in hepatic microcirculation are the initial step in events leading to PHT and the associated hyperdynamic state. The relationship between vascular ED in cirrhosis and systemic vascular ED has yet not been elucidated.

Brain death, organ preservation procedures, ischemia-reperfusion injury, alloimmune response to donor antigens, CMV, immunosuppressive toxicity, hyperlipidemia and glucose intolerance contribute to development of ED after transplantation. Few studies have been made about ED after OLT. Cy-A was shown to cause ED after OLT while conflicting results regarding ED after OLT under TAC were obtained. There has been no study up to now

regarding the relationship between ED in OLT with duration of transplantation and different immunosuppressive drug regimens.

Our study is the first in literature comparing ED in cirrhosis and after OLT. Coronary flow velocity reserve (CFVR) and intima media thickness (IMT) were used for the first time to study ED in cirrhosis and after OLT.

Our results show that cirrhotics have reduced ED with respect to healthy controls. This result implies that the effects of vascular ED in cirrhosis is not limited solely to the hepatic microcirculation and splanchnic circulation. Detection of coronary ED despite the dual effects of NO on vascular tonus in cirrhosis suggests that vasoconstrictive effects of ET-1 and inflammatory effects of angiotensin are likely determinants of systemic ED in cirrhosis. Our findings suggest the need for cardiovascular surveillance in cirrhotic patients. Our study results exhibited no difference in ED for different stages of cirrhosis.

CFVR was found to be significantly low after OLT with respect to healthy controls. Calcineurin inhibitors are the likely cause. Decreased bioavailability of NO and the increased effectiveness of ET-1 on tissue level causes vascular instability leading to ED. The side effects of calcineurin inhibitors such as hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia and nephrotoxicity, also cause significant ED. The side effects of calcineurin treatment were less frequent in our OLT group. Therefore, ED associated with calcineurin inhibitor use in OLT is likely to be caused by alternative mechanisms such as the persistence of toxic environment for a time after OLT, posttransplant oxidative stress and effects of calcineurin inhibitors on cellular level.

Our study found no difference in ED for different immunosuppressive regimens. In addition, duration of immunosuppression did not lead to differences in ED. More studies are needed to confirm our finding.

We found no difference for CFVR between cirrhotic group and OLT group. However, this finding has to be confirmed by prospective studies comparing ED in the same patient before and after OLT.

Our study groups showed no difference for carotid artery IMT. CFVR detects ED in lesser calibre vessels such as the coronary capillaries. Therefore, we suggest the use of CFVR in early detection of ED in after OLT and cirrhosis.

In conclusion, ED was evident both in cirrhosis and after OLT. Difference in CFVR among OLT patients and cirrhotics was not significant. Calcineurin inhibitors are likely to be responsible for ED after OLT. The detection of low CFVR despite the increase of NO in splanchnic circulation indicate that mechanisms not yet elucidated may be responsible for ED of cirrhotics. It will be wiser to evaluate ED with concurrent use of imaging modalities and endothelial function biomarkers such as ADMA.

Our study has demonstrated the presence of cardiovascular risk after OLT and in cirrhosis. The results obtained from similar studies will provide information for prevention of ED related morbidity, mortality and for formation of preventive treatment strategies.

9. KAYNAKLAR

1. Schiffrin EL. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38[Suppl 2]: S3–S6
2. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105: 546–549
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 228: 373-376.
4. Endemann D, Schiffrin E. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1983-1992
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217- 223
6. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-196
7. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:1842–1847
8. Kielstein J, Böger R, Bode-Böger S, Schäffer J, Barbey M, Koch K, Frölich J. 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
9. Chamuleau SA, Tio RA, de Cock CC, de Muinck ED, Pijls NH, Eck-Smit BL. Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:852-858
10. Nemes A, Neu K, Forster T, Gruber N, Canady M. Relationship between hypercholesterolemia, lipid lowering therapy and coronary flow velocity reserve evaluated by stress transesophageal echocardiography in patients with negative coronary angiogram. *Echocardiography* 2004;21:37-41

11. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994; 236:567-573
12. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins&Cotran: Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2008, pp. 859
13. Iwakiri Y, Groszman RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol.* 2007 May;46(5):927-34. Epub 2007 Mar 5
14. Ökten A. Karaciğer sirozu. *Gastroenterohepatoloji.* Ed A.Ökten, Nobel, İstanbul. 2001,s 449-450
15. Shah V, Wiest R, Garcia-Cardena G, Cadelina G, Groszmann RJ, Sessa WC. Hsp90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol* 1999;277:G463–G468
16. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G1043–G1051
17. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol* 2002;1:1
18. Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant “atheroma.” *Transplantation* 2003; 76: 891
19. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy A review. *Circulation* 1997; 96: 2069
20. Thomas Nickel, Christoph L. Schlichting, Michael Weis. Drugs Modulating Endothelial Function after Transplantation. *Transplantation* 2006;82: S41–S46
21. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, Byrne CD, Alexander GJ. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004 Jan 15;77(1):93-9

22. Lang JD Jr, Teng X, Chumley P, Crawford JH, Isbell TS, Chacko BK, Liu Y, Jhala N, Crowe DR, Smith AB, Cross RC, Frenette L, Kelley EE, Wilhite DW, Hall CR, Page GP, Fallon MB, Bynon JS, Eckhoff DE, Patel RP. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation. *J Clin Invest*. 2007 Sep;117(9):2583-91
23. Rouver O, Talha S, Di Marco P, Ellero B, Doutreleau S, Diemunsch P, Piguard F, geny B. Lack of endothelial dysfunction in patients under tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Clinic Transplant* 2009 Jun 28 [Epub ahead of print]
24. Sherlock S, Dooley J: Hepatic cirrhosis. Diseases of the liver and biliary system. Tenth ed. Blackwell Science. 371, 1997
25. Memik F, Dolar E. Karaciğer sirozu. *Klinik Gastroenteroloji Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri* 2005; 626-633
26. Gines P et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Eng J Med* 350: 1646, 2004
27. Ökten A. Türkiye’de karaciğer sirozunun etiyolojisi. *Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu kitabı*, 16 ekim 1998. Diyarbakır,s 67
- 28 . Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. *Hepatit B uzlaşma metinleri* Ed. Y Çakaloğlu. A Ökten. İstanbul Medikal Yayıncılık 1, 2003
29. Büyüköztürk K, Ökten A, İç Hastalıkları Kitabı 1.Cilt Nobel tıp kitabevleri 2007;1077-1078.
30. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins&Cotran: Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2008, pp. 838-858
31. Dienstag JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed: Fauci et. al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, pp. 1793-1799
32. Brown I, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Serovalance of hepatitis C virus nucleocapside antibodies inpatient with cryptogenic chronic liver disease . *Hepatology* 1998;175-9
33. Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox’s multiple regression model for timedependent variables. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:163-74

34. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, McKremes W. A model to predict poor survival in patients with end stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70
35. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:744-749
36. Butterworth RF. Complications of cirrhosis. III. Hepatic encephalopathy. *J. Hepatology* 2000;32:171
37. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan I. *Gastroenteroloji 1.basım Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül* 2002;540-1
38. Brent L: *A History of Transplantation Immunology*. London, Academic Press, 1997, pp1-482
39. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al: Study of transplantation immunity after total body irradiation: Clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960; 48; 272-284
40. Starzl TE, Murase N, Marcos A, Fung JJ: *History of Liver and Multivisceral Transplantation. Transplantation of the liver*. 2nd edn. Elsevier Saunders
41. Starzl TE, Marchiro TL, Von Kaunalla KN, et al: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-676
42. Starzl TE: *Experience in Hepatic Transplantation*. Philadelphia, WB Saunders, 1969, pp 1-533
43. Calne RY, Rolles K, White DJ, et al: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 1979; 2: 1033-1036
44. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2: 1000-1004
-
45. H. Karakayalı, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey, *Transplant Proc* 2005; 37: 2905-8
46. M. Haberal, Tokyay R and Telatar H et al. Living related and cadaver donor liver transplantation, *Transplant Proc* 1992; 24: 1967-1969

47. Kuntz E, Kuntz HD. Liver Transplantation. Eds: Hepatology Springer Verlag. Berlin 2002; 799-810
48. Fink SA, Brown RS: Current indications, delisting and timing for liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis. J Hepatol 2002; 36:93-98
49. Neuberger J, Schulz KH, Day C, et al: Treatment for alcoholic liver disease. J Hepatol 2002; 36: 130-137
50. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al: Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list. Liver Transpl Surg 1997;3: 628-637
51. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al: Predictors of patients and graft survival following liver transplantation for Hepatitis C. Hepatology 1998;28:823-830
52. Charlton M, Ruppert K, Belle SH, et al: Long term results and modeling to predict outcomes in recipients with HBV infection. Liver Transpl 2004; 10:1120-1130
53. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al: Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. J Hepatol 2004; 39: 84-88
54. Figueras J, Ibanez L, Ramos E, et al: Selection in early stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis. Liver Transpl 2001; 7: 877-883
55. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334:693-699
56. Safdar K, Neff GW, Montalano M, et al: Liver transplant for septuagenarians. Transplant Proc 2004; 36: 1445-1448
57. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al: Diagnosis of porto-pulmonary hypertension in candidates for liver transplantation. Hepatology 2003; 37; 401-409
58. Dienstag JL. Liver Transplantation. Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth edn. McGraw Hill 2008: 1774-1780
59. Fink MA, Angus PW, Gow PJ, et al. Liver transplant recipient selection: MELD vs. Clinical judgement. Liver Transpl 2005;11:621-626
60. Freeman RB. MELD/PELD: One year later. Trans Proc 2003; 35: 2425-2427

61. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards EB, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10:7-15
62. Meron M, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313
63. Cuomo O, Ragozzino A, Iovine L, et al. Living Donor adult liver transplantation: Early single-center experience. *Transplant Proc* 2006; 38:1101-1105
64. Post J, Douglas D, Mulligan D. Immunosupresion in Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2005; 11:1307-1314
65. Bassetti M, Righi E, Bassetti D. Antimicrobial prophylaxis in solid organ transplantation. *Future drugs* 2004; 2:761-769
66. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 228; 373-376
67. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 Jun 11-17;327 (6122): 524-6
68. Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105: 546–549
69. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS: Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 5: 834-842, 1992
70. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 108: 1912-1916, 2003
71. Milstien S, Katusic Z: Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 263:681-684, 1999
72. Venugopal SK, Deveraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I: Demonstarion that C-reactive protein decreases Enos expression and bioactivity in human endothelial cells. *Circulation* 106: 1439-1441, 2002
73. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Steward DJ: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106:913-919, 2002

74. 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

75. Vizzutti F, Romanelli RG, Arena U, Rega L, Brogi M, Calabresi C, Masini E, Tarquini R, Zipoli M, Boddi V, Marra F, Laffi G, Pinzani M. ADMA correlates with portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Eur J Clin Invest*. 2007 Jun;37(6):509-15

76. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 1998;53:1068–1077

77. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 1997;95:2068–2074

78. 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

79. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98:1842–1847

80. Tang J, Frankel A, Cook RJ, Kim S, Paik WK, Williams KR, Clarke S, Herschman HR. PRMT1 is the predominant type I protein arginine methyltransferase in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2000;275:7723–7730

81. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, Vallance P. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J*. 1999;343(pt 1):209–214

~~82. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Fliser D: Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 10: 594-600, 1999~~

83. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999;99:3092–3095

84. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141-1146, 1999

85. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Boger R: Asymmetric dimethylarginine, CRP , and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 490-496, 2002

86. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J: Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetric dimethylarginine. *Lancet* 358: 2127-2128, 2001

87. Touyz RM, Schiffrin EL: Ang II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 34: 976-982, 1999

88. Schiffrin EL, Touyz RM: Multiple actions of angiotensin II in hypertension: Benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 42:911-913,2003

89. Margulies KB, Hildebrand FL, Lerman A, et al: Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990 Dec; 82(6): 226-2230

90. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, Scholzer I, Upson BM, Kapoor O, Szuba A, Malinow MR, Wascher TC: Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 108: 933-938, 2003

91. Schiffrin EL, Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension . *Am J Hypertens* 1991; 4:303-308

92. Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996 Jan;27(1):151-61

93. Brownlee M, Cerami A, et al. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-1321

94. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991 Feb;87(2):432-8
95. Cohen R. Dysfunction in Vascular Endothelium in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 1993, (87):71-77
96. Hedman K, Johansson S, et al. Structure of the pericellular matrix: association of heparan and chondroitin sulfates with fibronectin-procollagen fibers. *Cell* 1982; 28:663-671
97. Han J, Mandal AK, et al. Endothelial cell injury by insulin, heparin and fibroblast growth factor. *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4:1-12
98. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001
99. Koya D, King GL et al. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47:859-866, 1998
100. Schulze F, Lenzen H, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Determination investigating the influence of ADMA concentration (CARDIAC) study. *Am Heart j*, 2006; 152 (3):493
101. Uemura S, Matsushita H, et al: Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: Role of oxidative stress. *Circ Res* 88:1291-1298, 2001
102. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Int Med* 2004;140:700-708
103. Stores ESG, Koomans HA, de Bruin TWA, et al: Vascular function in the forearm of hypercholesteremic patients on and off lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346; 467-71
104. Miyata T, Wada Y, Cai Z, et al: Implication of an increased oxidative stress in formation of advanced glycation end products in patient with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1170-1181

105. Gris J-C, Branger B, Vecina F, et al: Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 807-13
106. Heitzer T, Ceravalo R, Pujia A, Schlinzing T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T: Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104: 2673-2678, 2001
107. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1986; 315:1046-51
108. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VS. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234
109. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41
110. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Herrington D, Vallance P. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilatation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265
111. Eskurza I, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H. Pharmacological vs. flow-mediated assessments of peripheral vascular endothelial vasodilatory function in humans. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1067-9
112. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med.* 1994; 236:575-580
113. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24(9):1297-1304

114. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *New Eng J Med* 1999;340(1):14-22

115. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, Tremoli E, Baldassare D. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J* 2007; 83: 114-9

116. Clara Kayei Chow, Brendan Mc Quillan, P Krishnam Raju, Srinivas Iyengar, Rama Raju, Jason A. Harmer, Bruce C. Neal, David S. Celermajer. Greater adverse effects of cholesterol and diabetes on carotid intima-media thickness in South Asian Indians: Comparison of risk factor-IMT associations in two population-based surveys. *Atherosclerosis* 2008; 199: 116-122

117. Guo Li-xin, Pan Qi, Wang Xias-xia, LI Hui, Zhang Li-na, CHI Jia-mind and WANG Yao. Effect of short term intensive multitherapy on carotid intima-media thickness in patient with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal* 2008; 121(8):687-690

118. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relation ship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23:1310-1315

119. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing group III. *Circulation* 2000;101(1): 16-22

120. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116:77-165

121. Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974, 34: 48-55

122. Rigo F: Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005, 3:8

123. Rigo F, Richieri M, Pasanisi M, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina, Di Pede F, Raviele A, Picano E. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003 Feb 1; 91(3): 269-73
124. Nemes A, Neu K, Forster T, Gruber N, Csanady M. Relationship between hypercholesterolemia, lipid lowering therapy and coronary flow velocity reserve evaluated by stress transesophageal echocardiography in patients with a negative coronary angiogram. *Echocardiography* 2004 ;21 :37-41
125. Strauer BE, Motz M, Vogt M, Schwartzkopff B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 1997; 46: 119-124
126. Nemes A, Lengyel T, Forster T, Varkaonyi T., Takacs R, Nagy I, Kempler P, Lonovics J, Csanady M. Coronary flow reserve, insulin resistance and blood pressure response to standing in patients with normoglycemia. Is there a relationship? *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1614-1618
127. Ragosta M., Samady H., Rossa B., Gimple W., Sarembock I., Powers E. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *Am Heart J* 2004; 147:1017-23
128. Chamuleau SA, Tio RA, de Cock CC, de Muinck ED, Pijls NH, Eck-Smit BL. Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 852-858
129. Britten M., Zeiher A., Schachinger V.,: Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coronary Artery Disease* 2004; 15: 29-264
130. Hambercht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454-60
131. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997; 79: 350-4

132. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60
133. Gilligan DM, Sack MN, Guetta V, et al. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1611-7
134. Stores ESG, Koomans HA, de Bruin TWA, et al. Vascular function in the forearm of hypercholesterolemic patients on and off lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467-71
135. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280: 605-13
136. Shah V, Wiest R, Garcia-Cardena G, Cadelina G, Groszmann RJ, Sessa WC. Hsp90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol* 1999; 277: 463-468
137. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276:1043-1051
138. Groszmann RJ, Loureiro-Silva M, Tsai MH. The biology of portal hypertension. 4 ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001, 679-97
139. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol* 2002; 1:1
140. Cahil PA, Redmond EM, Sitzman JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Therapy* 2001 Mar; 89(3): 273-93
141. Bhunchet E, Fujieda K. Capillarization and venularization of hepatic sinusoids in porcine serum-induced rat liver fibrosis: a mechanism to maintain liver blood flow. *Hepatology* 1993;18:1450-1458
-
142. Luedde T, Trautwein C. The role of oxidative stress and antioxidant treatment in liver surgery and transplantation. *Liver Transpl* 2006 Dec; 12(12): 1733-5.

143. Ueno T, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Rosenbaum J. Innervation of the sinusoidal wall: regulation of the sinusoidal diameter. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 868–873
144. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993; 213:815–823
145. Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 378–384
146. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926–931
147. Kitamura Y, Hayashi K. Imbalance between expression of endothelin receptors A and B in terminal liver cirrhosis due to hepatitis C viral infection: immunohistochemical study of autopsy cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Aug; 23(8 Pt 2):e451-6. Epub 2007 Jun 12
148. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin and estrogen enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;126:749–755
149. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abraldes JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2006; 43:485–491
150. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2003; 37:172–181
151. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abraldes JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2006; 43:485–491
152. Karaa A, Kamoun WS, Xu H, Zhang J, Clemens MG. Differential effects of oxidative stress on hepatic endothelial and Kupffer cell eicosanoid release in response to endothelin-1. *Microcirculation* 2006;13:457–466
153. Morales-ruiz M, Cejudo-martin P, Fernandez-varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2003;125:522–531

154. Liu S, Premont RT, Kontos CD, Zhu S, Rockey DC. A crucial role for GRK2 in regulation of endothelial cell nitric oxide synthase function in portal hypertension. *Nat Med* 2005;11:952–958
155. Kamoun WS, Karaa A, Kresge N, Merkel SM, Korneszczyk K, Clemens MG. LPS inhibits endothelin-1-induced endothelial NOS activation in hepatic sinusoidal cells through a negative feedback involving caveolin-1. *Hepatology* 2006; 43:182–190.
156. Thiele GM, Duryee MJ, Freeman TL, Sorrell MF, Willis MS, Tuma DJ, et al. Rat sinusoidal liver endothelial cells (SECs) produce pro-fibrotic factors in response to adducts formed from the metabolites of ethanol. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 1593–1600
157. Battaglia S, Angus P, Chin-Dusting JP. Role of the endothelium on vasoactive agents in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1189–1193
158. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43: S121–S131
159. Cahil PA, Redmond EM, Sitzman JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Therapy*; 2001 Mar; 89(3): 273-93
160. Shah V, Wiest R, Garcia-Cardena G, Cadelina G, Groszmann RJ, Sessa WC. Hsp90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol* 1999; 277: G463–G468
161. Iwakiri Y, Tsai MH, McCabe TJ, Gratton JP, Fulton D, Groszmann RJ, et al. Phosphorylation of eNOS initiates excessive NO production in early phases of portal hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H2084–H2090
162. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G980–G987
163. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43:98–103
164. Fulton D, Babbitt R, Zoellner S, Fontana J, Acevedo L, McCabe TJ, et al. Targeting of endothelial nitric-oxide synthase to the cytoplasmic face of the Golgi complex or plasma membrane regulates Akt- versus calcium-dependent mechanisms for nitric oxide release. *J Biol Chem* 2004; 279: 30349–30357

165. Ohta M, Kishihara F, Hashizume M, Kawanaka H, Tomikawa M, Higashi H, et al. Increased prostacyclin content in gastric mucosa of cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 41–45
166. Angermayr B, Mejias M, Gracia-Sancho J, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Fernandez M. Heme oxygenase attenuates oxidative stress and inflammation, and increases VEGF expression in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2006; 44: 1033–1039
167. Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122:85–93
168. Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant “atheroma.” *Transplantation* 2003; 76: 891
169. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy A review. *Circulation* 1997; 96: 2069
170. Ovuworie CA, Fox ER, Chow CM, Pascual M, Shih VE, Picard MH, et al. Vascular endothelial function in cyclosporine and tacrolimus treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 1385
171. Comparative study of cyclosporine and tacrolimus vs newer immunosuppressants mycophenolate mofetil and rapamycin on coronary endothelial function. J.M. Moreno, M.C. Ruiz, F.Vargas, C.Asensio and A.Osuna *J Heart Lung Transplant* 2002 Sep;21 (9): 990-8
172. Haubitz M, Brunkhorst R. C reactive protein and chronic Chlamydia pneumoniae infection-long term predictors for cardiovascular disease and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 809
173. Huseyin Oflaz, Aydin Turkmen, Faruk Turgut, Burak Pamukcu, Sabahattin Umman, Adem Ucar, Yakup Akyol, Sami Uzun, Rumeysa Kazancioglu, Ramazan Kurt and Mehmet S. Sever. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transplant International* 19 (2006) 333–33.
174. Oflaz H, Pusuroglu H, Gencallac H, Demirel S, Bugra Z, Sever MS, Yildiz A. Endothelial function is more impaired in hemodialysis patients than renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003; 17: 528–533
175. Sasakawa T, Sasakawa Y, Masunaga T, et al. FK506 suppresses E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 expression on vascular endothelial cells by inhibiting tumor necrosis factor alpha secretion from peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 2005; 29: 67

176. Bruno Watschinger, Mohamed Sayegh. Endothelin in organ transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 27, No 1, 1996: pp 151-155

177. Moien-Afshari F, McManus BM, Laher I. Immunosuppression and transplant vascular disease: benefits and adverse effects. *Pharmacol Ther* 2003; 100: 141

178. Thomas Nickel, Christoph L. Schlichting, Michael Weis. Drugs Modulating Endothelial Function after Transplantation. *Transplantation* 2006; 82: S41–S46

179. Wilasrusmee C, Da Silva M, Singh B, et al. Morphological and biochemical effects of immunosuppressive drugs in a capillary tube assay for endothelial dysfunction. *Clin Transplant* 2003; 17 Suppl 9

180. Charreau B, Coupel S, Goret F, et al. Association of glucocorticoids and cyclosporin A or rapamycin prevents E-selectin and IL-8 expression during LPS- and TNFalpha-mediated endothelial cell activation. *Transplantation* 2000; 69: 945

181. Huang Y, Liu Z, Huang H, et al. Effects of mycophenolic acid on endothelial cells. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1029

182. Pinney SP, Mancini D. Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 170

183. Rouver O, Talha S, Di Marco P, Ellero B, Doutreleau S, Diemunsch P, Piguard F, geny B. Lack of endothelial dysfunction in patients under tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Clinic Transplant* 2009 Jun 28 [Epub ahead of print]

184. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000; 69: 781.

185. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 1

186. Textor SC, Wilson DJ, Lerman A, Romero JC, Burnett JC Jr, Wiesner R, Dickson ER, Krom RA. Renal hemodynamics, urinary eicosanoids, and endothelin after liver transplantation. *Transplantation* 1992 Jul; 54(1): 74-80

187. Austin A, Guillermo C, Sar B, Melchor A, Irma R, Juan G, Maria R, Rosa D. Selective Impairment of Endothelium-Mediated Vasodilation in Liver Transplant Recipients With Cyclosporin A-Induced Hypertension. *Hepatology* February 1998; vol. 27, pp. 332-338
188. Can C, Erol A, Cinar M, Olukman M, Ulker S, Evinc, A. Therapeutic concentrations of tacrolimus do not interfere with endothelial nitric oxide synthesis in rat thoracic aortas and coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 399