

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Deri Kan Akımındaki Kardiyak Pulsasyonların İncelenmesi

Investigation of Cardiac Pulsations in the Cutaneous Circulation in Patients with Essential Hypertension

Ferhan ESEN,^a
Sayın ÇAĞLAR,^b
Necmi ATA,^b
Hamza ESEN^a

^aBiyofizik AD,
^bKardiyoloji AD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 27.01.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 31.08.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ferhan ESEN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Biyofizik AD,
Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
fesen@ogu.edu.tr

ÖZET Amaç: Önde gelen hemodinamik risk faktörlerinden biri olan kan akımının pulslu doğasını, esansiyel hipertansiyonlu (EHT) hastalarda, deri kan dolaşımında araştırmak. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya esansiyel hipertansiyonlu (EHT) 33 hasta ile sağlıklı 25 genç ve sağlıklı orta yaşlı 34 kişi gönüllü olarak katıldı. Kan akımı, kişiler yatar pozisyonda iken, bazal koşullarda ve lokal ısıl uyarı (42°C) uygulanırken, ön kolun volar bölgesinden bir lazer Doppler (LD) akış ölçer ile kayıtları alındı. Deri kan akımının merkezi (pulsu) ve lokal kontrol mekanizmalarının güç spektrumlarını (PSD) hesaplamak için LD sinyallerinin hızlı Fourier dönüşümleri kullanıldı. Güç spektrumu eğrilerinin integralleri 1'e normalize edildi ve merkezi (0,145-16 Hz) ile lokal (0,005-0,145 Hz) bölgelerin integralleri üç grup arasında karşılaştırıldı. **Bulgular:** Sağlıklı genç grupta, merkezi (I_M) ve lokal (I_L) bileşenlerin güç spektrumları birbirlerine eşit ve $I_L \sim I_M = 0,5$ olacak şekilde aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,335$). Bu denge lokal ısıl uyarının oluşturduğu vazodilatasyonla bozuldu ve $I_M \sim 0,8$, $I_L \sim 0,2$ oldu. Bununla birlikte, orta yaşlı kontrol grubunda ve EHT grubunda merkezi güç her zaman baskındı ($I_M \sim 0,8$) ve bazal koşullar altında bile denge yoktu ($p<0,001$). Orta yaşlı kontrol grubunda ısıl uyarana yanıt gözlenirken EHT grubunda anlamlı bir yanıt yoktu. **Sonuç:** Bazal LD sinyalinin pulslu olma özelliğinin artması (bazal PSD fonksiyonundaki merkez/lokal denge sızlığı) ve bu özelliğin vazodilatör uyarımlarla değişebilirliği mikro/makro-vasküler yapıların sağlığını belirlemede bir göstere olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Forier analizi; lazer Doppler flovmetri; hipertansiyon

ABSTRACT Objective: To investigate the leading hemodynamic risk factor, pulsatile nature of blood flow, in the cutaneous circulation in patients with essential hypertension (EHT). **Material and Methods:** Thirty three patients with EHT and 59 normotensive healthy young (n=25) and middle aged (n=34) subjects, participated voluntarily in this study. Skin blood flow was measured with a laser Doppler flowmeter (LDF) from volar region of the forearm when the subject is at rest in supine position under basal conditions, and during local thermal hyperemia (42°C). Fast Fourier transformation of LDF signal was used to calculate the power spectral density (PSD) of control mechanisms of central (pulsatile) and local skin blood flow. The integral of PSD curve was normalized to 1 and the integrals of local (0.005-0.145 Hz) and central (0.145-16 Hz) regions were compared among three groups. **Results:** The integral of central (I_M) and local (I_L) components were not significantly different ($p=0.335$ and $I_L \sim I_M=0.5$) in healthy young subjects for baseline LDF signal. This equilibrium was not maintained, $I_M \sim 0.8$ and $I_L \sim 0.2$, during vasodilatation in response to thermal hyperemia. However, central power ($I_M \sim 0.8$) was dominant in EHT patients and in middle aged subjects even for the baseline LDF signal ($p<0.001$). There was significant response with thermal hyperemia in middle aged healthy subjects but not in EHT patients. **Conclusion:** The increase in the pulsatility of baseline LDF signal (central/local imbalance in baseline PSD function) and its variability with a vasodilator stimulus can be used as an index for determining the micro/macro-vascular health.

Key Words: Fourier analysis; laser-Doppler flowmetry; hypertension

Esansiyel hipertansiyon (EHT) makro ve mikrovasküler yapılarda fonksiyonel ve yapısal bozuklukların görüldüğü bir rahatsızlıktır.¹⁻⁹ Kalp gibi önemli organlardaki mikrovasküler yapılarla benzer işlevlere sahip olup olmadığı açık bir biçimde ortaya konmamış olmakla birlikte, derideki mikrovasküler yapılarının tüm mikrovasküler yapıları temsil edebileceği düşünülmüş ve hipertansiyon gibi pek çok hastalıkta bu yapılarda fonksiyon bozukluğunun olduğu gösterilmiştir.^{1,2,9-12}

Ventriküllerin kanı pompalaması sırasında oluşan kan basıncı pulsarı ile ona eşlik eden pulslu kan akımı, kardiyovasküler sistem açısından önde gelen risk faktörlerinden biridir.⁷ Bu pulsar dolaşım sistemi boyunca mikrovasküler yapılara (arteriyoller, kapillerler ve venülleri içeren yapı) doğru iletilirken yansımaya da uğrarlar.^{4,7} İletim ve yansımalar sonucu damarlar içinde ileri ve geri her iki yönde de hareket eden kan akımı/basıncı pulsarı nedeniyle kalp-damar sistemi arasındaki çiftlenim çok önemlidir. Aorttaki kan basıncı pulsunun büyüklüğü ve biçimi bu pulsasyonların yayılma hızına, arteriyel sistemin bu pulsarı sönmülendirme işlevini (cushioning function) hangi ölçüde yerine getirdiğine ve yansıyan dalgaların pompanın aortta oluşturduğu pulsarla girişiminin zamanlamasına bağlıdır.^{4,7,13,14} Bu yansımaların, ventriküler yükü artıracak şekilde kan basıncı pulsunu büyütme durumu, kalp-damar sistemi çiftleniminin bozulmasına neden olduğu ve kardiyovasküler riski artırdığı bilindiğinden makrovasküler sistemdeki pulsar klinik açıdan önemsenmekte ve tanısal amaçla kullanılmaktadır.^{13,14} Arteriyel sistemin kardiyak pulsarı sönmülendirme işlevi mikrodolaşımında oldukça düzgün (laminar) ve kararlı bir kan akımı oluşturmak açısından da önemlidir. Örneğin, artan kan basıncının mikrovasküler yapılarda yapısal (arteriyollerde lümen daralması ile kapiller yoğunluğunda azalma) ve fonksiyonel (endotele bağımlı vazodilatasyonda küçülme) değişikliklere neden olduğu belirtilmektedir.^{3,7,8,15} Yaşlanma sırasında da arteriyel sistemin biyomekanik özelliklerinin bozulduğu, çeperlerinin sertleşmesi nedeniyle kan akımı pulsalarının mikrovasküler yapılara iletilmesini engelleyemediği ifade edilmektedir.⁷ Bununla birlikte, makro ve mikro dolaşım sistemleri

arasındaki etkileşim, arteriyel sistemden mikrovasküler yapılara iletilen ve mikrovasküler yapılardan da arteriyel sisteme yansıyan pulsar nedeni ile iki yönlüdür. Diğer bir deyişle, mikro dolaşımdaki kan akımını kontrol eden sistemler sadece kardiyak pompa ve arteriyel sistemin iletim fonksiyonu değildir. Yerel kontrol mekanizmaları da bu kontrolde rol alırlar. Bu nedenle, mikro ve makro dolaşım sistemleri arasındaki çiftlenimin sağlıklı işlemesi etkileşen bu sistemler arasındaki uyuma bağlıdır. Bununla birlikte, bu uyumun gerçekleştiği özel bir koşulun olup olmadığı ve hangi büyüklüğe ulaşan pulsaların mikrovasküler yapılar açısından risk oluşturduğu konusu yeterince açık değildir.

Spektral analiz yöntemleri [Fast Fourier transform (FFT) ve Wavelet analizi], laser Doppler (LD) yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı sinyalinin, her biri farklı bir kontrol mekanizması ile ilişkisi olan 6 farklı frekans bandına ayrılabilirliğini göstermektedir.^{9,16,17} Bunlardan lokal kontrol mekanizmaları ve bu mekanizmaların frekans bantları: Nitrik Oksit (NO)'den-bağımsız endotelial aktivite (0,005-0,0095 Hz), NO'ya-bağımlı endotelial aktivite (0,0095-0,021 Hz), sempatik nörojenik aktivite (0,021-0,052 Hz) ve intrinsik miyojenik aktivite (0,052-0,145 Hz) şeklinde sıralanmaktadır.¹⁶ Lokal mekanizmaların aktiviteleri ile ilişkili bu sinyallerin yanı sıra, solunum sistemi aktivitesiyle ilgili sinyaller (0,145-0,6 Hz) ile arteriyel sistemce mikrovasküler yapılara kadar iletilen ve kalbin pompalama etkinliğini yansıtan kardiyak pulsar (0,6-2 Hz) da Fourier/Wavelet spektrumlarında görülmektedir.^{16,17} Böylece, mikrovasküler yapılarıdaki kan akımını kontrol eden ve biri bu yapıların kendi özünde olan lokal (miyojenik, nörojenik, NO), diğeri ise bu sistemi dışarıdan etkileyen merkezi (kalp-solunum sistemi) olmak üzere iç (intrinsik) ve dış (ekstrinsik) iki sistemden söz edilebilir.¹⁸ Endotel fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların pek çoğunun ortak özelliği olması nedeni ile lokal frekans bandının NO ile ilgili bölümü bilimsel çalışmalarda daha çok incelenmiştir.^{16,17} Bununla birlikte, EHT gibi çeşitli hastalıklarda sadece endotel fonksiyon bozukluğu değil, miyojenik fonksiyon bozukluğu da

görülmektedir.⁷ Lokal mekanizmaların birbirleri ile uyumu ve birlikte etkinlik göstermeleri çok önemlidir ve bu önem LD sinyalinin fraktal analizinde açıkça görülmektedir.^{1,18,19} Ayrıca, lokal mekanizmaların bir bütün olarak mikrovasküler yapıların kan akışına karşı direncini düzenlediğini, merkezi sistemin ise kan akışını sağlayan sürücü kuvveti (kalbin pompalama etkinliğinin oluşturduğu arteriyel basınç farkı ve venöz dönüş için solunum aktivitesinin oluşturduğu basınç farkı) oluşturduğunu vurgulamak gerekir. Buna göre, mikrodolaşımdaki merkezi kökenli sinyaller, makrodolaşımın iletim ve pulsarı sönmülendirme işlevini hangi ölçüde yerine getirebildiği konusunda ipuçları taşır. Lokal sinyaller ise, pompanın sağladığı kan akımını, oluşturduğu engellerin düzeyini değiştirerek kontrol eden lokal mekanizmalardan kaynaklanır. Bu nedenle, mikrodolaşımdaki merkezi ve lokal mekanizmalarla ilişkili sinyalleri birbirleri ile karşılaştırmak, onların arasındaki güç dengesine bağlı olarak, mikro/makro-vasküler yapıların fonksiyonel durumunu belirlemede ve onların birbirleri ile etkileşiminin sağlıklı işleyip işlemediğini saptamada yararlı olabilir. Mikrovasküler kan akımını spektral analiz yöntemi ile inceleyen çalışmalarda bu konuya yer verilmemiştir.

Bu çalışmada, deri kan akımındaki kardiyak pulsaların yaşla ve EHT ile değişip değişmediğinin incelenmesi ve elde edilecek bulguların mikrovasküler yapıların fonksiyonel durumunu belirlemede objektif ölçütler sunup sunmayacağına belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu bilgi, kan akımının zamana bağlı değişiminden doğrudan elde edilemez ve LD sinyalinin spektral analizini gerektirir. Bu nedenle, LD sinyallerinin güç spektrumları elde edilmiş ve bir bütün olarak 0,005-0,145 Hz frekans aralığında yer alan lokal mekanizmaların güç spektrumu ile merkezi mekanizmaların güç spektrumu (0,145-16 Hz) karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ARAŞTIRMA GRUPLARI

Çalışma için Üniversitemiz Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Protokol No: PR-10-03-16-38). Tüm bilgiler kişilere ayrıntılı olarak

anlatılmış, kabul eden ve aşağıda sıralanan kriterlere uyanlar çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmada Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uyulmuştur. Çalışmamızda sağlıklı yaşlanmanın oluşturduğu farklılıkları belirlemek ve sağlıklı yaşlanma ile EHT'nin oluşturduğu durumlar arasında ayırım yapabilmek için üç farklı grup oluşturulmuştur. Sağlıklı 25 kişiden oluşan genç (21±3 yıl) grup, sağlıklı 34 kişiden oluşan orta yaşlı (50±7 yıl) grubun; orta yaşlı grup ise 33 kişiden oluşan EHT'li hasta (44±4 yıl) grubunun kontrol grubu olarak seçilmiştir. Deneklerin demografik ve çalışmamızı ilgilendiren klinik verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Sağlıklı genç ve sağlıklı orta yaşlı grup için, yaş durumu hariç, çalışmaya dahil olma kriterleri şöyledir:

- Sigara içmemek,
- Çalışma öncesinde aspirin vb. ilaçları almak, alkol ve kafeinli içecekler kullanmamak,
- Beden kitle indisi 30 kg/m² değerinin altında kalmak,
- Diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kronik renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi mikrovasküler kan akımını etkileyebilecek ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olmak, fakat özel bir egzersiz programına katılmıyor olmamak.

EHT'li hasta grubu için, yukarıdaki kriterlere ek olarak, hastaya esansiyel hipertansiyon tanısı konmuş olması ve sistolik/diyastolik kan basınçla-

TABLO 1: Çalışmaya katılan gruplarla ilgili demografik ve klinik veriler.

	Genç grup	Orta yaşlı grup	EHT grubu
Yaş	21±3	50±7	44±4
Cinsiyet (E/K)	20/5	25/9	25/8
Beden kitle indeksi	21,3±3,0	24,3±2,5	25,4±3,6
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110±14	123±10	128±12
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	72±9	80±8	80±10

EHT: Esansiyel hipertansiyon.

rının antihipertansif ilaç ile (140/90) değerlerinin altında olması koşulları aranmıştır.

DERİ KAN AKIMI SİNYALLERİNİ ELDE ETME YÖNTEMİ VE KAYITLAMA SİSTEMİ

Çalışmamızda, bağıl deri kan akımı (blood perfusion unit, BPU) bilgisi, dalgaboyu 780 nm ve çıkış gücü 1 mW olan bir laser ışığı kaynağını kullanan laser Doppler akım (Laser Doppler Flowmeter) modülü ile saptanmıştır. Bu sistem yaklaşık olarak 1 mm³lük bir deri bölgesindeki kan akımını saptamayı olanaklı kılmaktadır. Bu modülden çıkan bilgiler, analizlenmek üzere, analog verileri sayısal verilere dönüştüren bir veri toplama sistemi (Data Acquisition System; Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) ile bir bilgisayara aktarılmıştır. Bilgisayara veri aktarmada, örnekleme hızı 200 örnek/sn olarak seçilmiştir.

Çalışmamızda, deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarını etki ile aktive etmek için ısısal uyaran kullanılmıştır. Bu amaçla, yaklaşık 0,8 cm² yüzey alanına sahip bir deri bölgesine ısısal uyaran uygulamayı sağlayan bir sistemden (Moor Instruments Co., Devon, UK) yararlanılmıştır. Yüzeysel deri sıcaklığını $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ doğrulukla 45°C değerine kadar ısıtma olanağı sağlayan bu sistemin probu, ısıtılan bölgenin merkezindeki kan akımı değişikliğini ölçebilmek için, laser Doppler akım modülünün probu ile birlikte kullanılabilir. Böylece, biri diğerinin merkezine yerleştirilen ve kan akımını ölçmeyi, diğeri ise ısısal uyaran uygulamayı sağlayan iki probdan oluşan bu sistem, çift taraflı yapışkan bir bant ile kan akımının ölçüleceği deri yüzeyine yapıştırılmıştır.

DERİ KAN AKIMI ÖLÇÜMÜ

Kan akımı ölçme işlemine başlamadan önce, kişiler en az yarım saat süre ile dinlendirilmiştir. Dinlenme işleminin ardından kan basıncı ölçülmüş, sağ ön kolda yüzeysel venlerin olmadığı volar bölgeye proplar yerleştirilerek kişiler yatar pozisyonda iken 30 dk süre ile bazal kan akımı kaydı alınmıştır. Bu sürenin sonunda sabit bir lokal ısısal uyaran (42°C) uygulanmış ve ısısal uyaran uygulama işlemi sürdürülüyorken kan akımı kayıtlama işlemine en az 30 dk daha devam edilmiştir.²⁰

VERİ ANALİZİ

Spektral Analiz

Laser Doppler yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı gözlem yapılan yerin konumuna hatta gözlem zamanına bağımlı olan değişken özellikler taşır. Yöntemin bu zayıf yönlerinden biraz olsun kurtulabilmek için, zamana bağlı LD sinyali yerine onun bileşenlerini frekansa bağlı olarak belirlemeyi olanaklı kılan spektrum analizi veya LD sinyalinin lineer olmayan özelliklerini ortaya koyan fraktal analiz gibi analiz yöntemleri geliştirilmiştir.^{7,16-19}

Bazal kan akımı kayıtlarının ve lokal ısısal uyarana karşı elde edilen yanıtların spektral analizlerinde AcqKnowledge Software (Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) adlı bir bilgisayar yazılımından yararlanılmıştır. Bu yazılım kullanılarak güç spektrumu yoğunluğu (power spectral density, PSD) olarak adlandırılan ve zamana bağlı LD sinyallerinin frekans uzayındaki dönüşümlerini veren işlemler gerçekleştirilmiştir. Kullanılan algoritma 2'nin tam katı olan sayıda veri kullanmayı gerektirdiğinden tüm hesaplamalarda 2¹⁷ veri kullanılmıştır. Zamana bağlı sinyalin ortalama değeri bulunmuş ve bu değer sinyalden çıkarılarak analiz yapılmıştır. Ayrıca, bu sinyalin eğilimleri (trend) yok edilmiş, sinyalin başlangıç ve bitim noktalarındaki verilere ait değerlerin eşit olmasından kaynaklanan ve olması gerekenden daha yüksek frekanslara sahip bir spektrum elde edilmesine neden olacak kusurlardan kurtulmak için yazılımın "hanning" olarak adlandırılan pencereleme fonksiyonu (windowing transformation) kullanılmıştır. Örnekleme hızı (200 örnek/sn) ve 2¹⁷ olan toplam örnek sayısı dikkate alındığında, spektrumdan elde edilebilecek en düşük ve en yüksek frekanslı bileşenlerin frekanslarının sırası ile 0,003 Hz ve 100 Hz olacağı kolayca görülebilir. Bu değerlerin literatürde verilen en düşük frekanslı lokal mekanizma (0,005 Hz) ile en yüksek frekanslı merkezi mekanizmayı (2 Hz) kapsadığı açıktır. Bununla birlikte, güç spektrumu kardiyak frekansın harmoniklerini de içerebilmekte ve yüksek frekans sınırı 16 Hz değerine doğru yanaşabilmektedir.⁷ Bu nedenle, bu çalışmada üst frekans sınırı 2 Hz yerine 16 Hz olarak alınmıştır.

Yine aynı bilgisayar yazılımının matematiksel işlemleri gerçekleştirilme özelliği kullanılarak PSD eğrilerinin integralleri 1'e normalize edilmiştir. Diğer bir deyişle, her bir PSD eğrisinin integrali (I) 1'e eşit olacak şekilde düşey eksenindeki değerler yeniden hesaplanmıştır. Buradaki amaç, mekanizmaların toplam güç spektrumu içindeki bağıl paylarını (lokal, I_L ve merkezi, I_M) belirlemek ve bulunan sonuçları birbirleri ile karşılaştırılabilir ve-rilere dönüştürmektir. Böylece,

$$\int_{0,005}^{0,145} \text{PSD (Lokal)} df + \int_{0,145}^{16} \text{PSD (Merkezi)} df = 1$$

$$I_L + I_M = 1$$

eşitliği yazılabilir. Açıkça görüleceği gibi, PSD eğrilerinin integrali 1 değerine eşit olduğundan, lokal veya merkezi bölgelerden birinin integralini belirlemek yeterlidir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde Instat Biyoistatistik 2.00 paket programı kullanıldı. Bireyler için bulunan veriler kullanılarak grupların verileri ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Aynı bir grupta, uyarana karşı yanıtların neden olduğu farklılıkların değerlendirilmesinde eşleştirilmiş t-testi, grupların verileri arasındaki farklılıkları belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), farklılıkların karşılaştırılmasında ise Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

BULGULAR

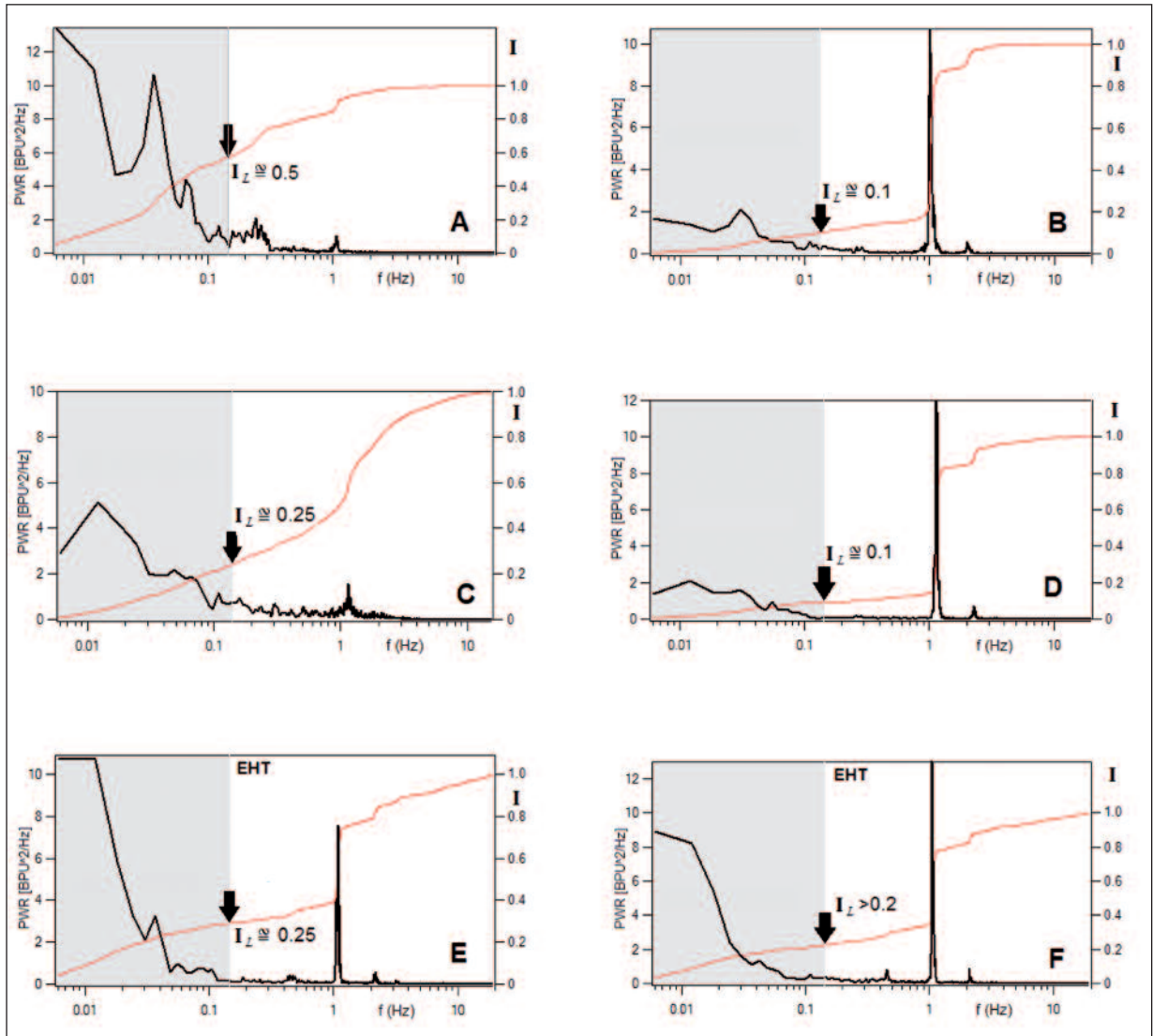
Genç (G) ve orta yaşlı (O) gruplar ile EHT'li hastalardan elde edilen verileri temsil eden güç spektrumları ve onların integralleri Şekil 1'de verildi. Ayrıca, her bir birey için bulunan benzer grafiklerden elde edilen veriler kullanılarak grupların kendi içinde yapılan karşılaştırmaların istatistiksel sonuçları Şekil 2'de, grupların birbirleri arasında yapılan karşılaştırmaların istatistiksel sonuçları ise Şekil 3'te özetlendi. Sağlıklı genç bireylerde bazal güç spektrumunun merkezi ve lokal bölgelerinin integralleri birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,335$) gö-

rüldü ve bu sonuç lokal ve merkezi güç spektrumlarının birbirlerine eşit ($I_L \sim I_M=0,5$) alınabileceği şeklinde değerlendirildi (Şekil 2). Bu eşitliğin ısısal uyarana birlikte bozulduğu ve merkezi bölgenin integrali artarken lokal bölgenin integralinin azaldığı sonucu bulundu (Şekil 1B ve Şekil 2). Sağlıklı genç bireyler için bulunandan farklı olarak, orta yaşlı grup ile EHT'li hasta grubunda, bazal güç spektrumunun merkezi ve lokal bölgelerinin integralleri arasında eşitlik yoktu. Her iki grupta da merkezi bölgenin integrali, lokal bölgenin integralinden anlamlı şekilde farklı ($p<0,001$) ve büyük bulundu (Şekil 1C, Şekil 1E, Şekil 2 ve Şekil 3). Bu eşitsizliğe rağmen, orta yaşlı kontrol grubunda, ısısal uyarana karşı lokal bölgenin integralini küçülten, merkezi bölgenin integralini ise artıran bir yanıt görüldü (Şekil 2). Sağlıklı genç ve orta yaşlı bireylerde ısısal uyarana birlikte görülen istatistiksel olarak anlamlı yanıtlar (lokal bölgenin integralinin küçülmesine karşılık merkezi bölgenin integralinin artması yanıtı) EHT'li hasta grubunda görülmedi (Şekil 1F ve Şekil 2).

TARTIŞMA

Sağlıklı genç bireylerin mikrovasküler yapılarında bazal koşullar altında var olan merkezi ve lokal kontrol mekanizmaları arasındaki güç dengesinin yaşlanma ve EHT ile merkezi kontrol mekanizmaları lehine bozulması, bu çalışmanın ortaya koyduğu önemli bulgulardan biridir. Bu sonuç, yaş ilerledikçe, kan akımının pulslu karakterinin mikrovasküler yapılarda da önem kazandığını fakat bunun özel olarak bazal koşullarda gerçekleştiğini gösterir. Bazal koşullarda görülen bu pulslu kan akımına ek olarak, sağlıklı genç ve orta yaşlı grupların ısısal uyarana karşı gösterdikleri yanıtın EHT'li hasta grubunda görülmemesi bu çalışmanın ortaya koyduğu diğer önemli bir bulgudur.

Sağlıklı genç bireylerde, bazal koşullar için, lokal ve merkezi güç spektrumlarının integralleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması ve onların birbirlerine eşit ($I_L \sim I_M=0,5$) alınabileceği bulgusu çok önemlidir (Şekil 1A ve Şekil 2). Bu sonuç, merkezi ve lokal kontrol sistemleri arasında bir denge olduğunu, deri kan

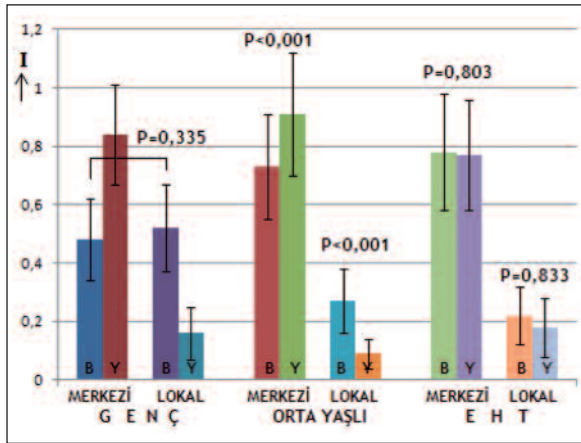


ŞEKİL 1: Her bir grubun (A ve B: genç grup; C ve D: orta yaşlı grup; E ve F: EHT'li hasta grubu) verilerini temsil eden normalize edilmiş güç spektrumlarının (soldaki düşey eksenler ve siyah eğriler) ve onların integrallerinin (sağdaki düşey eksenler ve kırmızı/gri eğriler) yarı-logaritmik grafiklerdeki görünüşleri. A, C ve E bazal koşulları; B, D ve F ise ısıl uyarana yanıtları göstermektedir. Merkezi ve lokal kontrol mekanizmalarının frekans bölgelerini ayırtmak için lokal bölgeler gri tonla gösterilmiştir. Okların konumu lokal mekanizmaların toplam güç spektrumu içindeki oranlarını göstermektedir. Bu oranın yalnızca genç sağlıklı grupta ve sadece bazal koşullarda $I_L \sim I_M = 0,5$ değerini aldığına dikkat ediniz. EHT: Esansiyel hipertansiyon.

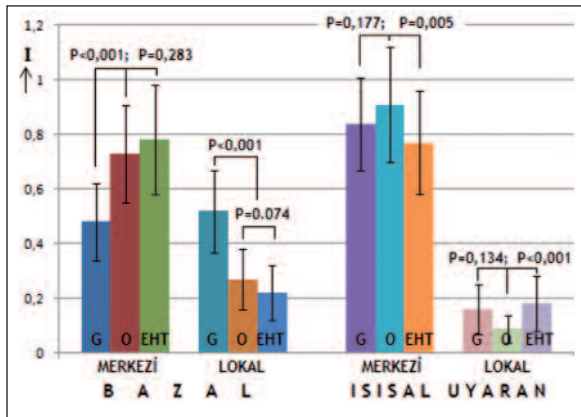
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

akımının bu dengenin öngördüğü bir kararlı durumda bulunduğunu gösterir. Bununla birlikte, kan akımının pulslu karakterinin risk faktörü olması nedeni ile bu kararlı durumdaki kan akımının pulslu olup olmadığı önemli bir sorudur ve bu sorunun yanıtı miyojenik sistemin lokal mekanizmalarla birlikte gösterdiği etkinlik incelenerek bulunabilir. Arteriyollerdeki vasküler düz kaslar ani basınç değişimine karşı miyojenik etki olarak adlandırılan bir mekanizma ile yanıtta bulunurlar.²¹ Buna göre, pulsla birlikte artan ani basınca

karşı arteriyollerin yanıtı kasılma, basıncın düşmesine karşı yanıtı ise gevşeme şeklindedir. Bu yolla, sağlıklı arteriyoller pulsları sönmülendirme ve kapillerlerde oldukça düzgün (laminar) bir kan akımı oluşturma işlevini yerine getirirler. Bu davranışın doğal sonucu olarak, lokal mekanizmalarla dengelenmiş bir sürücü kuvvet varlığında kan akımının pulslu olma özelliğini büyük ölçüde yitireceği ve risk faktörü taşımayacağı ifade edilebilir. Ayrıca, bu özel durum temel alınarak karşılaşılan diğer durumlar için öngörülebilir bulunmak olanaklıdır. Örne-



ŞEKİL 2: Merkezi ve lokal bölge güç spektrumlarının integrallerinin (I) genç, orta yaşlı ve EHT'li gruplarda ısıl uyarana değişimi. Veriler ortalama değer \pm standart sapmayı, B bazal, Y ise ısıl uyarana yanıtı göstermektedir. Tüm gruplar için ANOVA sonucunda $p<0,001$ genel değeri bulunmuştur. (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 3: Bazal koşullarda ve ısıl uyarana yanıt olarak elde edilen merkez ve lokal bölge güç spektrumlarının integrallerinin (I) gruplar arasındaki karşılaştırmaları. Veriler, ortalama değer \pm standart sapmayı, G genç grubu, O orta yaşlı grubu ve EHT esansiyel hipertansiyonlu grubu göstermektedir. Tüm gruplar için ANOVA sonucunda $p<0,001$ genel değeri bulunmuştur. (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

ğın, ısıl uyarının oluşturduğu vazodilatasyonla daha az puls yansıması ile karşılaşılacağı ve merkezi kökenli sinyallerin genliğinin ve güç spektrumundaki paylarının da artacağı öngörülebilir. Çünkü, yapılan analizler, bir vasküler yapının karakteristik empedansının ve puls dalgalarını yansıtırma katsayısının damar yarıçapındaki büyüme ile küçüleceğini göstermektedir.⁷ Bu düşünce ile uyumlu olarak, ısıl uyarının, sağlıklı genç bireylerin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerinde, merkezi bölgenin payını artırırken lokal bölgenin payını azalttığı bulunmuştur (Şekil 1B ve Şekil 2).

Merkez-lokal dengesinin vazodilatasyonla bozulması, mikrovasküler yapılarıdaki pulsların yüksek kan akımında önem kazandığının göstergesidir. Gerçekte, ısıl uyarının biri akson refleksi, diğeri ise NO ile bağlantılı iki lokal mekanizmayı aktifleştirdiği dikkate alındığında güç spektrumundaki lokal sinyallerin de artacağı açıktır.²⁰ Bu nedenle, integrali 1'e normalize edilmiş bir güç spektrumunda lokal mekanizmaların payı için bulunan göreceli azalma, lokal mekanizmaların güç spektrumunun merkezi mekanizmaların güç spektrumundan daha az arttığı gerçeği ile açıklanabilir. Lokal sinyallerin damar yarıçapını kontrol ettiği, yarıçaptaki küçük bir değişikliğin kan akımında daha büyük bir değişiklik oluşturduğu dikkate alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir.

Arteriyel sistem çeperlerinin esneklik özelliklerinin yaşlanmaya paralel olarak azaldığı çok iyi bilinmektedir.⁷ Bu azalmanın önemli sonuçlarından biri arteriyel sistemde yayılan puls dalgalarının yayılma hızında görülen artıştır.⁷ Bu bilgiye, yaşla birlikte artan kan basıncının (Tablo 1) ortaya çıkaracağı damar genişlemesi de eklendiğinde, arteriyel sistemin karakteristik empedansının küçüleceği ve pulsların mikrovasküler yapılara aktarılmasının kolaylaşacağı açıktır. Mikrovasküler yapılarda, artan yaşa bağlı olarak gelişen endotel fonksiyon bozukluğunun²² da bu sürece katkıda bulunması beklenir. Böylece, sağlıklı bireylerde sadece vazodilatasyon sırasında önemli paya sahip olabilen mikrovasküler kan akımı pulsları artan yaşla birlikte bazal koşullarda da önemli hale gelir. Diğer bir deyişle, sağlıklı genç bireylerde bazal koşullarda görülen merkez-lokal dengesi, orta yaşlı grupta merkez lehine bozulmalıdır. Bu düşünce ile uyumlu olacak şekilde, çalışmamızda, merkezi güç spektrumunun payının arttığı, lokal güç spektrumunun payının ise azaldığı bir sonuç elde edilmiştir (Şekil 1C, Şekil 2 ve Şekil 3).

Yüksek kan basıncının uzunca bir süre varlığını sürdürdüğü EHT gibi bir patolojik durumda, arteriyel sistemin esnekliği, sağlıklı yaşlanmada görülenden daha hızlı azalma gösterir.⁷ Büyük arterler açısından bakıldığında, kan basıncının normal dışı yükselmesi hariç, EHT'nin hızlandırılmış yaşlanma olarak değerlendirilmesi mümkündür.⁷ Bu

düşünceye göre, orta yaşlı grup için bazal koşullarda elde edilen bulgunun benzeri EHT için de elde edilmelidir. Deneysel sonuçlarımız bu öngörüğü doğrulamaktadır (Şekil 1E, Şekil 2 ve Şekil 3). Yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, EHT’de, sadece arteriyel sistemde görülmez. Arteriyoller yüksek kan basıncına başlangıçta kasılarak, uzun dönemde ise lümenleri çevresi boyunca damar içine doğru yeniden şekillenerek ve sayılarını azaltarak yanıtta bulunurlar.^{3,7,8,15} Vasküler tonustaki artmaya lümen daralmasının da eşlik etmesi sonucu miyojenik fonksiyonlar vazodilatör yanıtın zayıflaması yönünde bozulur. Vasküler endotel fonksiyonlarının da yüksek kan basıncı ve yaşlanma ile bozulduğu ifade edilmektedir.^{22,23} Böylece, EHT’li hastalarda, lokal mekanizmaların toplam güce olan katkısının arteriyollerin oluşturduğu periferik direncin artması ve endotel fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkması ile daha çok azalacağı öngörülebilir. Bu düşünce ile uyumlu olarak, çalışmamızda, EHT’li hastalarda ısısal uyarana karşı istatistiksel olarak anlamlı bir yanıt gözlenmemiştir (Şekil 1E, Şekil 1F ve Şekil 2). Oysa sağlıklı yaşlanmada lokal mekanizmalar hala etkindir ve sağlıklı gençlerle karşılaştırıldığında küçük de olsa anlamlı bir yanıt bulunmuştur (Şekil 3).

Çalışmamızın sonuçları, bazal koşullarda belirlenen “ I_M/I_L ” oranının, mikrovasküler yapılarda karşılaşılan merkez-lokal dengesinin ve mikro/makro-vasküler fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürür. Bazal koşullarda sağlıklı genç bireyler için (0,5/0,5=) 1 olan bu oran, vazodilatasyonla

(0,9/0,1=) 9 değerine kadar yükselmiştir (Şekil 1). Bu oranın orta yaşlı gruptaki (Şekil 1C) ve EHT’li hastalardaki (Şekil 1E) değeri bazal koşullarda bile (0,75/0,25=) 3’tür ve kardiyak pulsların risk oluşturduğu şeklinde değerlendirilebilir. Orta yaşlı grupta (Şekil 1D), vazodilatasyonla (0,9/0,1=) 9 değerine yavaşan bu oranın EHT’li grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe uğramaması (Şekil 1F ve Şekil 2), EHT’de endotele bağımlı vazodilatasyonun sağlıklı işlemediğini gösterir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, EHT’li ve orta yaşlı gruplardaki arteriyel sistemlerin kardiyak pulsları sağlıklı genç gruptaki gibi sönmülendirme işlevini yerine getirmediğini gösterse bile arteriyel sistem özelliklerinin saptanmamış olması bu çalışmanın belirtilmesi gereken eksik yönüdür.

SONUÇ

Kan akımının pulslu karakteri makrovasküler yapılar için olduğu kadar mikrovasküler yapılar için de önemli bir risk faktörüdür. Bazal koşullar altında merkezi ve lokal mekanizmaların bağıl güç spektrumları arasındaki denge makro ve mikro vasküler yapılar arasında sağlıklı bir çiftlenim olduğunu, merkezi güç spektrumunun daha büyük olması ise pulslu karakterin baskın olması sonucu ortaya çıkan vasküler yaşlanmayı veya bir vasküler fonksiyon bozukluğunun varlığını düşündürür. Sağlıklı vasküler yaşlanmada, denge vazodilatör uyararla değiştirilebilirken, yanıtsızlık lokal mekanizmalarla ilgili fonksiyon bozukluğunu yansıtır.

KAYNAKLAR

1. Esen F, Çağlar S, Ata N, Ulus T, Birdane A, Esen H. Fractal scaling of laser Doppler flowmetry time series in patients with essential hypertension. *Microvasc Res* 2011;82(3):291-5.
2. Farkas K, Kolossváry E, Járzi Z, Nemcsik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004;173(1):97-102.
3. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension. a disease of the microcirculation. *Hypertension* 2006;48(6):1012-7.
4. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Current Hypertension Reports* 2009;11(3): 182-9.
5. İleri Gürel E. [The functions of the endothelium and its relationship with diseases]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(3):423-33.
6. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001; 104(6):735-40.
7. Nichols WW, O'Rourke MF. Wave reflection, vascular impedance, aging and hypertension. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 5th ed. London: Hodder Arnold; 2005. p.193-386.
8. Pries AR, Secomb TW. Structural adaptation of microvascular networks and development of hypertension. *Microcirculation* 2002;9(4): 305-14.
9. Rossi M, Carpi A, Maria CD, Galetta F, Santoro G. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension. *Microvasc Res* 2006;72(1-2):34-41.

10. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008;105(1):370-2.
11. Cracowski J-L, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(9):503-8.
12. Wright CI, Kroner CI, Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation. *J. Pharmacol Toxicol Methods* 2006;54(1):1-25.
13. Tomiyama S, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *J Circ Soc* 2010;74(1):24-33.
14. Yıldız M. [The carotid-femoral (aortic) pulse wave velocity and paraoxonase 1 activity]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(2):494-8.
15. Prewitt RL, Rice DC, Dobrian AD. Adaptation of resistance arteries to increase in pressure. *Microcirculation* 2002;9(4):295-304.
16. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment. *Microvasc Res* 2008;76(3-2):224-32.
17. Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo HD, Kirkebøen KA. Low frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. *Microvasc Res* 2006;72(3):120-7.
18. Esen F, Esen H. Detrended fluctuation analysis of laser doppler flowmetry time series: the effect of extrinsic and intrinsic factors on the fractal scaling of microvascular blood flow. *Physiol Meas* 2006;27(11):1241-53.
19. Esen F, Sönmez Aydın G, Esen H. Detrended fluctuation analysis of laser Doppler flowmetry time series. *Microvasc Res* 2009;78(3):314-8.
20. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol* 2001;91(4):1619-26.
21. Davis MJ, Hill MA. Signalling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 1999;79(2):387-423.
22. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. Altered mechanisms of vasodilatation in aged human skin. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35 (3):119-25.
23. Tang EHC, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 2010;459(6):995-1004.