

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda İnternal Torasik Arterin Histopatolojik Olarak İncelenmesi

HISTOPATHOLOGIC ANALYSIS OF INTERNAL THORACIC ARTERY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Dr. Yıldırım İMREN,^a Dr. Volkan SİNCİ^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: İnternal torasik arter, koroner bypass cerrahisinde en çok kullanılan bypass greftidir. Kronik hastalıklar, tüm vasküler yapıları olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çalışmadaki amaç, kronik böbrek yetmezliği olup koroner arter hastalığı nedeniyle koroner bypass ameliyatı geçirecek hastalarda kullanılan internal torasik arterlerin, kronik böbrek yetmezliğinde meydana gelen vasküler değişikliklerden etkilenip etkilenmediğinin histopatolojik yönden belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: On biri diyalize bağımlı kronik böbrek yetmezliği, 12'si kontrol olmak üzere toplam 23 hastada, intimal kalınlık, intima-media oranı ve medial kalsifikasyon dağılımı (%) morfometrik olarak karşılaştırılmıştır. Hastaların distal internal torasik arterleri alınarak fikse edilmiştir. Etanolle dehidratasyonu sağlanan örnekler parafinle muamele edilerek, hematoksilin ve eozin boyasıyla boyanmıştır. Arteriyel duvarlarda kalsifikasyonun varlığını tespit etmek amacıyla, eozin boyamasının ardından kesitler von Kossa tekniği ile boyanmışlardır. Sonuçlar, ışık mikroskopundan alınan görüntülerin, özel okuma programlarıyla okunmasıyla değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kronik böbrek yetmezliği grubundaki internal torasik arterlerin medial tabakasındaki kalsifikasyon derecesi daha yüksek bulunmakla birlikte bu istatistikî bakımdan, anlamlılık göstermemiştir (%6.67-%6.37). İntimal kalınlık ve intima-media oranları arasında da belirgin farklılık ortaya çıkmamıştır (72.8 Mm/72.2 Mm/0.45-0.47).

Sonuç: Gerek medial kalsifikasyon, gerekse intimal kalınlık ve intima media oranı açısından her iki grupta istatistikî olarak fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, kronik böbrek yetmezliğinde de internal torasik arter uygun bir konduittir.

Anahtar Kelimeler: İnternal torasik arter, koroner bypass, kronik böbrek yetmezliği

Abstract

Objective: Internal thoracic artery so far, has been the most frequently used graft in coronary by-pass grafting. Chronic disorders have negative effects on vascular structures. The aim of this study was to detect chronic vascular changes histopathologically in internal thoracic arteries in patients with dialysis dependent chronic renal failure who underwent coronary artery by-pass grafting due to coronary artery disease.

Material and Methods: A total of 23 patients, 11 dialysis dependant chronic renal failure and 12 controls, were studied with respect to intimal thickness, intima-media ratio and medial calcification (%) in the internal thoracic arteries using morphometric techniques. Distal parts of the internal thoracic arteries were fixed. After dehydration with ethanol, samples were treated with paraffine and stained with hematoxyline and eosin dyes. Following eosin treatment, samples were stained with von Kossa technique in order to detect calcification in arterial medial substructures. Results were evaluated with light microscopy using special programs.

Results: Calcification was slightly higher in the medial layer of the internal thoracic artery in patients with chronic renal failure compared to the control group, but this difference was not significant (6.67% vs 6.37%). Neither intimal thickness, nor intima-media ratio showed significant difference between the two groups (72.8 Mm vs 72.2 Mm/0.45 vs 0.47).

Conclusion: No significant differences were observed among groups with regard to intimal thickness, intima media ratio and medial calcification rates. Consequently, internal thoracic artery is a suitable conduit even in patients with chronic renal failure.

Key Words: Mammary arteries, coronary artery bypass, kidney failure

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:795-799

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar majör bir klinik problemidir. Bu grup hastada

kardiyak nedenlerden ölüm %40 ila 50 oranında bildirilmektedir ki bahsedilen oran, genel popülasyondaki kardiyak nedenlerden ölüm oranının yaklaşık 20 katıdır.¹ Böbrek yetmezliğindeki kardiyovasküler patoloji, kompleks bir olaylar zinciri içerirse de son yıllardaki yayınların birçoğu, hızlanmış aterosklerozu önemli bir patogeneze olarak göstermektedir.

Koroner arter bypass cerrahisi gerektiren kronik böbrek yetmezlikli hasta oranları, özellikle diyabe-

Geliş Tarihi/Received: 14.10.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yıldırım İMREN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, ANKARA
yimren@gazi.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

795

tin eşlik ettiği durumlarda oldukça yüksektir. Tüm diyabetli hastaların yaklaşık %12'si bu tedavi yaklaşımına ihtiyaç duyarken, bu grup içinde kronik böbrek yetmezliği olup cerrahi gerektiren hasta oranı %6 civarında bildirilmektedir.² Operasyon sonrası erken mortalite oranları da %0 ile %30 oranında değişmektedir.³⁻⁶

Operasyonun erken başarısını etkileyen başlıca güncel faktörlerin arasında internal torasik arter (İTA)'in kullanımı, pompa yardımı olmadan yapılan ameliyatlar ve intraoperatif hemodiyaliz yapılması sayılmaktadır.^{3,7,8} Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların hemen operasyon sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyonlarının önlenmesine dair birçok deneysel çalışma da mevcuttur. Multiarteriyel greft kullanımı da bu çalışmalar içinde operatif başarıyı arttıran bir faktör olarak rapor edilmiştir.⁹

Aterosklerozla birlikte seyreden arteriyel kalsifikasyon, kronik böbrek yetmezliğinin mortalite ve morbidite nedenlerinin en önemli sebebidir. Koroner, aorta ve periferik damarları içine alan ilerlemiş arteriyel lezyonların ortak özellikleri başında arterin medial kalsifikasyonu gelir.¹⁰ Kalsifikasyonun derecesi hipertansiyon, hemodiyaliz bağımlılığı ve diyabetin varlığıyla direkt olarak ilişkilidir.¹¹

Üreminin yüksek kardiyovasküler mortaliteye neden olması başlıca 3 başlıkta toplanabilir:

1-) Sol ventrikül hipertrofisi ve interstisyel miyokardiyal fibrozis,

2-) Miyokardiyal mikrosirkülasyondaki değişiklikler,

3-) Vasküler duvar kalınlaşması. Üremi tüm damarları içine alabilecek değişiklikleri ortaya çıkarmakta ve damar çeperinde lümenin daralması veya tıkanmasına yol açmaktadır. Kalsifikasyon gibi karakteristik metabolik değişikliklerin yanında arterlerin ve hatta venlerin bile duvarlarının kalınlaşması, elastik fiberlerin azalması, ekstrasellüler matriksin artması nedeniyle damar elastikiyeti bozulmaktadır.¹²

Arterin media tabakasında ortaya çıkan kalsifikasyonun, kronik böbrek yetmezliğinde artan paratroid hormon ve endotelin-1 etkisiyle dola-

şan kalsiyumun fazlalığı, mikro inflamasyon, oksidatif stres ve kalsifikasyon inhibitörlerinin yokluğu nedeniyle oluştuğu ileri sürülmektedir.¹

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların hemen hemen tümünde 1'den fazla damar tutulumu olduğu bilinmektedir. Ancak İTA'nın ateroskleroza bir hayli dirençli olduğu bilinmektedir.¹³ Tüm damarları etkileyebilen bu hastalıkta, koroner bypass cerrahisinde en çok kullanılan greft olan İTA'nın bu kronik değişikliklerden etkilenip etkilenmediği önemli bir konudur.

Bu çalışmanın amacı, diyaliz bağımlı kronik böbrek yetmezliği ve koroner arter hastalığı olup koroner bypass cerrahisi geçiren hastalarda kullanılan İTA'ların yapısal değişikliklerini, sadece koroner arter hastalığı bulunan kişilerinkiyle karşılaştırmaktır. Bu amaçla, intimal kalınlık, intima-media oranı ve medial duvar kalsifikasyonu morfometrik olarak İTA'ların ateroskleroz derecesini ölçmek için kullanılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD'de 2002-2004 yıllarında iskemik kalp hastalığı tanısıyla opere olan toplam 23 hastanın İTA'ları incelenmiştir. Çalışmadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. Hastalar ve gruplara ait veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Toplam 23 hastanın 11'i kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize bağımlı olarak operasyona verilmiş, diğer 12 hasta ise, kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Hastalar, yaş, cinsiyet, operasyon gerektiren damar sayısı, diyabet, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL kolesterol yönünden karşılaştırılmıştır.

Hastaların distal İTA'ları alınarak fikse edilmiştir. Etanolla dehidratasyonu sağlanan örnekler parafinle muamele edilerek, hematoksilin ve eozin boyasıyla boyanmıştır. Arteriyel duvarlarda kalsifikasyonun varlığını tespit etmek amacıyla, eozin boyamasının ardından kesitler von Kossa tekniği ile boyanmışlardır.

İntimal kalınlık, intima-media oranının ve medial duvar kalınlığının ölçümleri için, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün görüntü programı

Tablo 1. Çalışma grubundaki demografik veriler.

Veriler	Çalışma grubu (KBY)	Kontrol grubu	p değeri
Yaş	61.19 ± 10.5	59.21 ± 10.2	0.96
Cinsiyet	K/E: 4/7 (*: 11)	K/E: 6/6 (*: 12)	0.75
Operasyon gerektiren damar	2.2	2.3	0.98
Diyabet	9	8	0.66
Açlık kan şekeri (mg/dL)	119 ± 21.6	124 ± 19.8	0.92
Total kolesterol (mg/dL)	176 ± 40.9	210 ± 36.6	0.76
Trigliserid (mg/dL)	112 ± 13.7	124 ± 35.3	0.84
HDL kolesterol (mg/dL)	41.6 ± 10.2	44 ± 14.4	0.54
LDL kolesterol (mg/dL)	109 ± 27.4	118.3 ± 15.3	0.29
BUN (mg/dl)	54 ± 9.3	17.5 ± 5.1	0.0016
Kreatinin (mg/dL)	3.9 ± 1.1	0.9 ± 0.3	0.0039
Hipertansiyon	1.43 ± 4.61 (*: 4)	2.22 ± 5.31 (*: 8)	0.80
Hiperlipidemi	1.79 ± 2.59 (*: 4)	2.94 ± 5.56 (*: 9)	0.11
Obezite	0.81 ± 0.61 (*: 3)	1.46 ± 0.41 (*: 5)	0.76
Eski MI öyküsü	1.16 ± 1.79 (*: 4)	1.72 ± 3.15 (*: 5)	0.66

*: Toplam hasta sayısı.

(sürüm 1.62) kullanılmıştır. Kalsifikasyonun pozitif olduğu alanın yüzdesi (% kalsifikasyon) şu formülle hesaplanmıştır; [% kalsifikasyon= 100 x S/T (%)]. Buradaki S harfi, von Kossa boyama tekniği ile siyaha boyanmış alanın piksel olarak ölçümünü, T harfi ise, medianın tüm kalınlık alanının piksel olarak tariflenmesidir.¹⁴

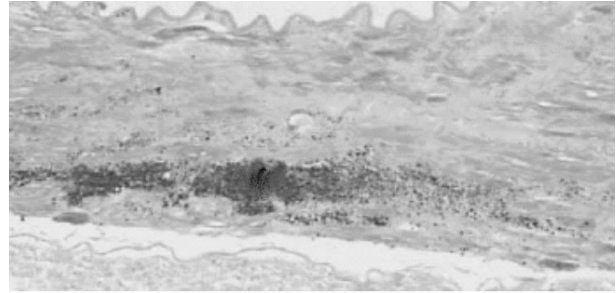
İstatistiksel analiz

Sayısal veriler, ortalama ve standart sapma cinsinden tarif edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. 0.05'ten küçük bir p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Grupların, yaş, cinsiyet, operasyon gerektiren damar sayısı, diyabet, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL kolesterol yönünden karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamda fark bulunmazken, çalışma grubunda kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri, kontrol grubuna oranla oldukça anlamlıydı (p< 0.002 ve p< 0.005).

Her iki grupta tüm İTA boyunca minimal kalsifikasyona rastlanmıştır (Resim 1). Ancak çalışma grubunda iki İTA'nın medial tabakasındaki kalsifikasyon derecesi daha yüksek bulunmakla birlikte bu istatistiksel bakımdan anlamlılık göstermemiştir (Grafik 1). Çalışma grubunda kalsifikasyon yüzdesi ortalama 6.67 iken, kontrol grubunda 6.37 olarak hesaplanmıştır (Tablo 2).



Resim 1. Media tabakasındaki kalsifikasyon (VonKossa x 10).

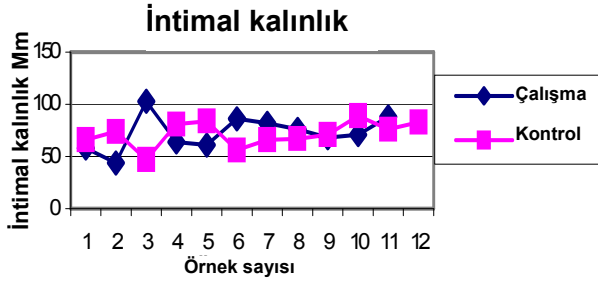


Grafik 1. İTA'lardaki kalsifikasyon yüzdesinin dağılımı.

İntimal kalınlık ve intima-media oranı açısından da her iki grup arasında da istatistiksel bakımdan anlamlı fark bulunamamıştır. İntimal kalınlık ortalaması çalışma grubunda 72.8 Mm, kontrol grubunda ise 72.2 Mm olarak ölçülmüştür (Grafik

Tablo 2. Bulgular.

	Kalsifikasyon (%)	İntimal kalınlık (Mm)	İntima/Media
Çalışma grubu	6.67	72.8	0.45
Kontrol grubu	6.37	72.2	0.47
p değeri	0.94	0.86	0.91

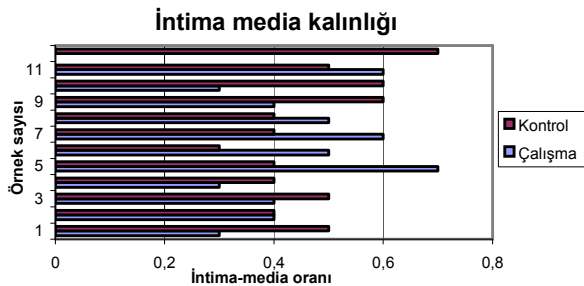
**Grafik 2.** İTA'lar arasındaki intimal kalınlığın dağılımı.

2). İntima media oranına bakıldığında her iki gruptaki oran birbirine oldukça yakındır (0.45 ve 0.47). Çalışma grubunda bir örnekte intima kalınlığı 0.7'ye ulaşmasına rağmen bu gruplar arasında istatistiksel fark yaratmamıştır (Grafik 3) (Tablo 2).

Kalsifikasyon yüzdesini etkileyebilecek hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve eski miyokard infarktüsü gibi diğer risk faktörleri incelendiğinde her iki grup arasında yine anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 1).

Tartışma

Birçok çalışmada İTA'nın, intimal hiperplaziye, lipid depolanmasına, plak formasyonuna

**Grafik 3.** İTA'lar arasındaki intima-media oran dağılımı.

ve medial kalsifikasyona yüksek oranda dirençli olduğu gösterilmiştir.^{13,15}

Medial kalsifikasyon, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği hastalıklarında koroner arterler, aorta ve periferik arterlerde gözlenebilir.¹⁰ Revaskülarizasyon amacıyla kullanılan inferior epigastrik ve radyal arterde medial kalsifikasyon gösterilmesine rağmen, bu hastaların İTA'larında kalsifikasyona rastlanmamıştır.^{7,16,17} Bu çalışmada her iki gruptan alınan İTA'lar minimal kalsifikasyon gösterirken, özellikle çalışma grubundaki 2 örneğin kalsifikasyon yüzdeleri yüksek bulunmasına rağmen, bu yükseklik iki grup arasında istatistiksel anlamda bir fark ortaya çıkarmamıştır. Kalsifikasyonu arttırabilecek hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi diğer risk faktörleri de incelenmiş, arada belirgin bir risk faktörü farkı saptanmamıştır.

Kalsifikasyon yüzdesinin belirgin farklılık göstermemesinin önemli bir sebebi de gerek çalışma, gerekse kontrol grubunda ele alınan hasta sayılarının düşüklüğü olabilir. Çalışma standartının homojenizasyonunu sağlamak amacıyla her iki grupta eşleme yapılması gereği ortaya çıkmış ve örnekler bu sayılara düşmüştür.

Sakata ve ark.nın diyabetik olan ve olmayan hastalarda İTA'lar üzerinde yaptığı bir karşılaştırmada, ekstrasellüler matriksin, özellikle kollajenin diyabet nedeni glukooksidatif metabolizmanın etkisiyle arterde kalsifikasyonu arttırabildiğini göstermişlerdir.¹⁸ Kalsifikasyonun en çok izlendiği media tabakası, arterin tonusunu sağlayan kritik komponentlerden birisidir. Diyabette arter duvarındaki media tabakasının kalsifikasyonu, sempatik denervasyon ve periferik nöropatiden sorumludur.^{19,20} Bu nedenle İTA'da var olabilecek yoğun bir kalsifikasyon, greftin fonksiyonlarını etkileyebilecek olaylara sebep olabilir.

Bu çalışmanın esas amacı bu veriler neticesinde İTA'nın kronik böbrek yetmezliğindeki greft uygunluğunun sorgulanmasıydı. Bizim sonuçlarımız, İTA'daki kalsifikasyonun, diyabet varlığında bile önemli bir sorun yaratmadığını göstermiştir. Ura ve ark., 35 diyaliz bağımlı hasta üzerindeki İTA incelemesinde, gerek kalsifikasyon, gerekse elastik lamel sayısında, böbrek yetmezlikli olma-

yan hastaların damarları arasında bir fark olmadığını ispatlamışlardır. Zaten medial kalsifikasyon, intimal hiperplazi ve ateroskleroz gibi ciddi intimal değişikliklerin zorunlu olarak eşlik ettiği bir durum değildir.¹⁶ Elli yaşın üzerindeki kişilerde ve diyabetlilerde medial kalsifikasyon ve ateroskleroz oldukça yaygın görülür.²¹

Sonuç

Bu çalışmada da morfometrik olarak ölçülen intima ve intima-media oranında kronik böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastaların İTA'larında belirgin farklılık bulunamamıştır. Bu sonuç klinik gözlemleri destekler görünümündedir. Zira, kronik böbrek yetmezliği eşliğinde var olan iskemik kalp hastalığının tedavisi için yapılan ve İTA kullanımının söz konusu olduğu koroner bypass ameliyatlarının kısa ve uzun dönem sonuçları oldukça yüz güldürücüdür.^{7-9,22}

Kronik böbrek yetmezliği, aorta, koroner ve periferik arterlerin kalsifikasyonundan ve aterosklerozundan sorumludur. Ancak diyabette olduğu gibi, İTA bu kalsifikasyondan ve aterosklerozdan minimal etkilenir. Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliğinde de, İTA'nın, tıpkı diyabette olduğu gibi kalsifikasyon ve aterosklerozdan minimal etkilendiği sonucu histopatolojik olarak ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

- Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adameczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60(Suppl 1):S13-21.
- Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Miyamoto TA. Coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1257-61.
- Miyahara K, Maeda M, Sakurai H, Nakayama M, Murayama H, Hasegawa H. Cardiovascular surgery in patients on chronic dialysis: Effect of intraoperative hemodialysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2004;3:148-52.
- Opsahl JA, Husebye DG, Helseth HK, Collins AJ. Coronary artery bypass surgery in patients on maintenance dialysis: Long-term survival. *Am J Kidney Dis* 1988;12:271-4.
- Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Northern New England Cardiovascular disease chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis* 1995;25:281-90.
- Jahangiri M, Wright J, Edmondson S, Magee P. Coronary artery bypass graft surgery in dialysis patients. *Heart* 1997;78:343-5.
- Ura M, Sakata R, Nakayama Y, Arai Y, Kitaoka M, Fukui H. The impact of chronic renal failure on atherosclerosis of the internal thoracic arteries. *Ann Thorac Surg* 2001;71:148-51.
- Higashive S, Nishimura Y, Shinbo M, Hatada A, Yokoi Y. Coronary artery bypass grafting in patients with dialysis-dependent renal failure. *Artif Organs* 2001;25:263-7.
- Nakayama Y, Sakata R, Ura M. Coronary artery bypass grafting for dialysis patients: Usefulness of multiarterial bypass. *Artif Organs* 2001;25:248-51.
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701.
- Yoon HC, Emerick AM, Hill JA, Gjertson DW, Goldin JG. Calcium begets calcium: Progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. *Radiology* 2002;224:236-41.
- Amann K, Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure--pathogenesis and therapy. *Clin Nephrol* 2002;58(Suppl 1):S62-72.
- Sons HJ, Godehard E, Kunert J, Losse B, Bricks W. Internal thoracic artery: Prevalence of atherosclerotic changes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1192-5.
- Sakata N, Imanaga Y, Meng J, et al. Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 1999;142:67-77.
- Kaufer E, Factor SM, Frame R, Brodman RF. Pathology of the radial and internal thoracic arteries used as coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1118-22.
- Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, Raman J, Gordon I, Buxton B. Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II139-44.
- Wahba A, Offerdal K, von Sommoggy S, Birnbaum DE. The morphology of the inferior epigastric artery has implications on its use as a conduit for myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:236-9.
- Sakata N, Takevchi K, Noda K, et al. Calcification of the medial layer of the internal thoracic artery in diabetic patients: Relevance of glycoxidation. *J Vasc Res* 2003;40:567-74.
- Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J* 1982;284:928-30.
- Goebel FD, Fuessl HS. Monckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1983;24:347-50.
- Sappington SW, Cook HS. Radial artery changes in comparison with those of the coronary and other arteries. *Am J Med Sci* 1936;192:822-39.
- Wong D, Thompson G, Buth K, Sullivan J, Ali I. Angiographic coronary diffuseness and outcomes in dialysis patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:388-92.