

**T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ**

**KORONER YAVAŞ AKIM OLAN HASTALARDA
ENDOTEL DİSFONKSİYONUN NONİNVAZİV BULGULARI
VE
ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM GEN POLİMORFİZMİ**

DR EROL SAĞATLI

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI: PROF DR BAHADIR DAĞDEVİREN**

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Biliyorum ki tezimi hazırlarken kısa ama teze hazırlanırken çok uzun bir dönem geçirdim.Katkıları ve şahsiyetleri unutulmaz insanlarla tanışmak , birlikte çalışmak ve öğrencisi olmak şansını yaşadım.Bir kardiyolog olma hazırlığı ve eğitimi ile geçen bu yıllar, bundan sonra karşılaştığım pek çok hasta ve hastalığım tanı ve tedavisinde bana ışık tutacaktır.

Eğitimimle ilgilenen tüm öğretmenlerime ,

Hastane başhekimimiz Prof Dr Yaşar TÜLBEK ve şahsında değerli hizmetleri olan tüm başhekimlerimize,

Başta bölüm başkanımız ve tez danışmanım hocam Prof Dr Bahadır DAĞDEVİREN olmak üzere ;

Halen birlikte çalıştığımız hocalarım Dr Ahmet SEKBAN , Yard. Doç. Dr Mustafa Serdar YILMAZER , Yard. Doç.Dr Tayfun GÜROL,Yard.Doç Dr Alper AYDIN'a,

Asistanlığım süresindeki değerli hocalarım Prof Dr İsmet DİNDAR,Doç Dr Nuri KURTOĞLU,Prof Dr Oktay SANCAKTAR,Prof Dr Nurgül KESER ve benden hem mesleki hem insani yakınlığını esirgemeyen Dr Gürsel ATEŞ'e,

Birlikte çalışma ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum ,benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç Dr Enis OĞUZ,Doç Dr Suat ALTINMAKAS,Doç Dr Ertan ÖKMEN, Prof Dr Ata KIRILMAZ,Doç Dr Fethi KILIÇARSLAN, Doç Dr Bengi YAYMACI 'Dr Ayşegül ZOR 'a

Tezimi hazırlarken birlikte çalışma şansı bulduğum Yard Doç Dr Müge CANER ve Dr Deniz SEVİNÇ'e

Benden her dönemde yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr Pınar AY,Dr Serdar AY ve Dr Yılmaz ZORMAN'a

Eğitim dönemini birlikte geçirdiğim asistan doktor arkadaşlarım Dr Hande Oktay TÜRELİ, Dr Ayşegül SÜNBÜL ve Dr Osman BEKTAŞ'a

Kardiyoloji Servisi, Koroner Yoğun Bakım,Ekokardiografi ve Koroner Anjiyografi Laboratuvarında birlikte çalıştığımız arkadaşlarıma,

Tüm hastane çalışanları ve personeline,

Benden sabır ve desteğini esirgemeyen , en zor anlarımda hep yanımda olan sevgili eşime ve her zaman neşe ve enerji kaynağım olan biricik sevgili kızım Ceren'e

Bugünlere gelmemde emekleri tartışılmaz rahmetli,sevgili anne ve babama teşekkür ederim

Dr Erol SAĞATLI

ÖZET

Amaç: Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken döneminde saptanır.Biz Koroner Yavaş Akım ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Material ve metod: Endotel disfonksiyonunu incelemek üzere anjiyografik kriterlerle ‘‘Koroner Yavaş Akım’’ tespit edilmiş hastalar (n:20) ile normal koroner akımı olanlar (n:15) arasında, aterosklerotik süreçlerle ilişkileri gösterilmiş olan brakial arterde akımla uyarılan vazodilatasyon(AUV), karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve aortun elastik özellikleri ve Anjiotensin Converting Enzim gen polimorfizmi ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Endotel disfonksiyonu hasta damar sayısından bağımsız olarak tespit edildi. Koroner Yavaş Akım tespit edilen hastalarda ve kontrol grubunda ACE gen polimorfizmi ile anlamlı ilişki saptanmadı.Çalışma normal dağılım göstermediği için korelasyon analizi anlamlı kabul edilmedi. KİMK ve brakial arter endotel fonksiyonları ile Koroner Yavaş Akım varlığı arasında ilişki vardı. Yavaş Akım grubunda ortalama KİMK sol karotis posterior 0,65 mm ,anterior duvar 0,73 mm, sağ karotis posterior 0,60 mm ,anterior duvar için 0,72 mm olarak saptandı.(p değerleri sırası ile 0,01;0,06;0,18;0,02) Bozulmuş AUV gösteren hastalarda da aynı sıra ile mean KİMK kalınlıkları 0,64;0,74;0,60;0,71 mm olarak saptandı.(p değerleri sırası ile 0,004;0,001;0,049;0,006)

Sonuç: Artmış karotis intima media kalınlığı veya insidental yavaş koroner akım saptanan hastalarda aterosklerozun manifest hale geçebileceği öngörülerek KİMK ile takibi önerilmelidir.

ABSTRACT

Purpose: Endotelial dysfunction is the preliminary of atherosclerotic process. We decided to investigate the relationship between atherosclerosis and coronary slow phenomenon.

Material and methods: 20 coronary angiographic confirmed coronary slow flow phenomenon patients and 15 normal coronary flow patients were included in this study to investigate endotelial dysfunction. Relationship between flow induced brachial artery vasodilatation, carotis intima media thickness (CIMT), elastic properties of aort and angiotensin gene polymorphism were investigated.

Results: Endotelial dysfunction is found unaffiliated with the number of vessels involved. There is no relationship between ace gene polymorphism and coronary slow flow phenomenon. Correlation analysis isn't found significant because the study didn't show normal distribution. CIMT and brachial artery endotelial function was found related with coronary slow flow phenomenon. In the coronary slow flow group mean CIMT left carotis posterior (0,65 mm), anterior (0,73 mm), right carotis posterior (0,60 mm), anterior (0,72 mm) values were found. (p in order of 0,01;0,06;0,18;0,02). Impaired flow induced brachial artery vasodilatation group patients Mean CIMT values were found in order of 0,64;0,74;0,60;0,71 mm. (p in order of 0,004;0,001;0,049;0,006)

Conclusion: Atherosclerosis could be found in patients with thickened carotis intima media thickness or incidentally found coronary slow phenomenon. For this reason we recommend to follow up carotis intima media thickness.

Keywords: endotelial, coronary slow flow, atherosclerosis, carotis

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Özet-Abstract	i
1. GİRİŞ	6
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1 ENDOTEL	10
2.1.1 NORMAL ENDOTELYUM	10
2.1.2.ENDOTEL FONKSİYONLARI	11
2.1.2,1. Damar Tonusunun Regülasyonu	13
2.1.2,2 Dolaşan Hücre Fonksiyonunun Regülasyonu	23
2.1.2,3. Endotelyal Doku ve Koagülasyon/Antikoagülasyon	25
2.1.3.ENDOTEL DİSFONKSİYONU	27
2.1.3,1 Tanım	27
2.1.3,2 Risk Faktörleri	28
2.1.3,3 Tanı Yöntemleri	30
2.1.3,4 Tedavi	38
2.2 YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİ	42
2.3 KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ	46
2.4 AORT ELASTİK ÖZELLİKLERİ	48
2.5 ANJİOTENSİN CONVERTİNG ENZİM (ACE) GEN POLİMORFİZMİ	53
3.MATERYAL VE METOD	55
3.1 Çalışma Tasarımı	55
3.2 Araştırma Protokolü ve Uygulanacak Yöntemler	55
3.3 İstatistikî Yöntemler	58
4.BULGULAR	59
5.TARTIŞMA	68
6.SONUÇ	71
7.KAYNAKLAR	72

1. GİRİŞ

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki mükül arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle geçici veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır. 1

Vasküler biyologlar arasındaki konsensüs aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotel fonksiyon bozukluğu olduğu yönündedir.2

Endotel hücreleri damar sağlığının devam ettirilmesinde santral rol oynarlar.Yapılan çalışmalarla endotelin önemli otokrin, parakrin ve endokrin işlevlere sahip olduğu anlaşılmıştır. Normal endotel antiaterojenik bir ortam sağlamaktadır.Trombosit ve lökosit adhezyonunu inhibe eder,vazospazmı engeller,fibrinolyze kolaylık sağlar ve vasküler düz kas hücre büyümesini engeller.Homeostatik mekanizmaların değişikliğe uğradığı patolojik koşullarda,endotel hücrelerinde meydana gelen değişiklikler vazospastik,pro-trombotik ve pro-inflamatuar bir ortama zemin hazırlayarak kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi ve klinik belirtilerinde önemli rol oynamaktadır. 3 Bu özelliklerin çoğunu sağlayan mediatör nitrik oksid(NO) molekülüdür.

Endotelial disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakteristiktir; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Aterosklerozun en erken saptanan belirtisi farmakolojik veya hemodinamik uyarıya cevaben NO salınımında azalmadır.4 Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar.5 Karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Genel anlamda endotel disfonksiyonu tanımı ile de bu gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki dengesizlik belirtilmektedir.5, 6

Çok sayıda aterosklerotik risk faktörü endotel fonksiyonlarında zayıflama ve NO elde edilebilirliğinde azalmaya yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonunun önemi aterosklerozun prematür döneminden itibaren varolması ve başlangıç lezyonu olarak düşünülmesindedir. 6

Daha genel bir tanımlama ile endotel disfonksiyonu bozulmuş ‘‘ Endotelial Aktivasyon ‘‘ göstergesi olup, proinflamatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır.7 Bu yüzden endotel disfonksiyonu lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişki deki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar.8

Sonuç olarak endotelial fonksiyon bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vaskuloprotektif faktörlerin ilişkisidir. Endotel disfonksiyonu tüm aterosklerotik risk faktörlerinin bulunduğu ortak son noktada gelişen patofizyolojik sürecin başlangıcıdır.Endotel değişik faktörlerce hasarlanabilir ve bu endotel disfonksiyonuna yol açar,bilinmeyen mekanizmalarla subendotelial lipid birikir .Bu durumda endotelin normal homeostatik özellikleri bozulur.Endotel inflammatuar hücreler ve trombositler için adheziv olur,antikoagulan

özelliklerini kaybeder ve NO biyoyararlanımı azalır. Bununla beraber artmış NO yıkımına yol açan artmış oksidatif stresin endotel disfonksiyonunun başlangıcında bir faktör olabileceğini gösteren kanıtlar da mevcuttur.⁹

Endotel disfonksiyonu ile vasküler hastalık arasındaki erken dönemde varolagelen bu patolojik bağlantı primer önleyici girişimler için ideal bir tedavi hedefi ortaya koymaktadır. Gerçekten de bazı girişimlerin endotel vazomotor fonksiyonu devamlı olarak normale çevirdiği gösterilmiştir. Bunların arasında ;lipid düşürücü tedavi, anjiyotensin convertting enzim(ACE) inhibitörü tedavisi, L-arginin , tetrahidrobiopterin, folat , antioksidan ve östrojen takviyeleri , sigaranın bırakılması ve egzersiz yer almaktadır.¹⁰

Yavaş koroner akımlı hastalarda istirahatte ve gerek atrial “pacing” gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, nitrik oksid (NO) konsantrasyonlarını düşük bulunmuştur. ¹¹⁻¹³

Çalışmamızda bilinen endotel disfonksiyonu olan hasta grubu olarak koroner anjiyografi ile koroner yavaş akım saptanmış olan hastalar seçildi. Bu hastaların incelendiğinde “Endotel disfonksiyonu ”nun noninvaziv göstergeleri olan ekokardiografik parametreler ve ateroskleroz ve koroner arter hastalıkları ile ilgisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan Angiotensin Converting Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi ile ilişkili olacağı öngörüldü.

- **Akımla Uyarılan Vazodilatasyon**

Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı tutar. Brakial arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonunun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesidir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden girişimsel olmayan yöntemlerle yapılan incelemeler gerçeğe yakın bir bilgi vermektedir. Özellikle brakial arterin kolay ulaşılabilir oluşu, endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi için idealdir.

Akımla uyarılan vazodilatasyon (AUV), endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiye ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear stress'e cevaben brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir.¹⁴ Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir.¹⁵ Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, dolaylı yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

- **Karotis İntima Media Kalınlığı**

Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima-media kalınlığında artma olmaktadır ve hem koroner damar yatağında, hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter intima-media kalınlığı (KIMK), bir çok çalışmada koroner arter hastalığını (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür^{16,17} Ayrıca karotis arter İMK koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir.¹⁸

- **Aortik Stiffness**

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin damarlar üzerine olan etkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu risk faktörlerinin büyük damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu bu damarların sertleştiği diğer bir tabirle "stiffness" e maruz kaldıkları artık bilinmektedir. Özellikle büyük damarlardaki "stiffness" çalışmaları ile bu sürecin direkt olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilediği bulunmuştur.¹⁹

Aortanın elastik özellikleri aynı zamanda endotel disfonksiyonuna sebep olan ve bilinen koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkilidir. Hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların seyrinden etkilenmektedir²⁰ Aortun elastik özelliği sol ventrikül fonksiyonu ve koroner kan akımı için önemli bir göstergedir.

Artmış aortik sertlik, yüksek sistolik basınca artmış ventriküler afterload ile birlikte artmış nabız basıncına, düşük subendokardial kan akımına ve periferik arterlerde artmış pulsatil strese sebep olurlar.^{21,22} İnvaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç-çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirildiği Stefanadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.²³

- **Anjiotensin Converting Enzim Gen Polimorfizmi**

Anjiotensin Converting Enzim (ACE) geninin endotel disfonksiyonuna sebep olabilecek pek çok gen arasında en çok araştırılan ve ateroskleroz gelişimi üzerinde etkili genlerden biri olduğu gösterilmiştir .24,25

ACE geni polimorfizmi, ACE ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Bu gen ACE düzeyini arttırdığından, AII oluşumu artışı ve bradikinin kallikrein sisteminin bloke oluşu nedeniyle nitrik oksit (NO) ve diğer vazodilatör prostaglandinlerin salınımı azalır , endotel disfonksiyonu ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonu aterosklerozun öncüsüdür.

DI alellilerde gözlenen düşük ACE aktivitesi, bradikininin yarı ömrünün artması ve anjiotensin II üretimindeki azalma, endotele bağlı artmış vazodilatasyon sebebiyle ACE genotipinin fizyolojik önemini vurgulamaktadır . 26

Çalışmalar göstermiştir ki , artmış Ang II üretimi NADH/NADPH oksidaz aktivitesi üzerinden süperoksit seviyelerini artırmakta ve bu yolla nitrik oksidin (NO) biyoaktivitesini azaltmaktadır.27-30 Dolayısıyla Ang II, damar tonusunun fizyolojik dengesinde önemli rol oynamaktadır.Delesyon allelinin varlığının dolaşımında ve dokuda daha yüksek ACE ve anjiotensin II (Ang II) seviyesi ile birlikteliği saptanmıştır.31 DD genotipli kişilerde yüksek ACE düzeyleri AII oluşumunu arttırdığından çeşitli mekanizmalarla iskemik olaylar başlayabilir.

Bugüne değin yapılmış çalışmalardan hareketle , endotel disfonksiyonunu günlük pratiğe taşıyabileceğimiz kolaylıkta, noninvaziv ve yaygın kullanıma müsait incelemelerle tanımlayabilmeyi amaçlayarak yapılan tez kurgusunda anjiyografik kriterlerle Koroner Yavaş Akım tespit edilmiş olan hasta grubunda endotel disfonksiyonu varlığı kabul edildi.Bu hasta grubu normal koroner akım ve normal endotel fonksiyonu olan kontrol grubu ile endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun erken noninvaziv parametreleri açısından karşılaştırıldı. Hipotezimiz endotel disfonksiyonda brakial arterde akımla uyarılan vazodilatasyon, karotis intima media kalınlığı ve aortun elastik özellikleri arasında korelasyon olacağı idi.Ayrıca endotel disfonksiyonuna genetik bir yatkınlık atfedebilmek,Anjiotensin Converting Enzim (ACE) gen polimorfizmine dair parmak izi saptayabilmek düşüncesi ile delesyon aleli baskınlığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

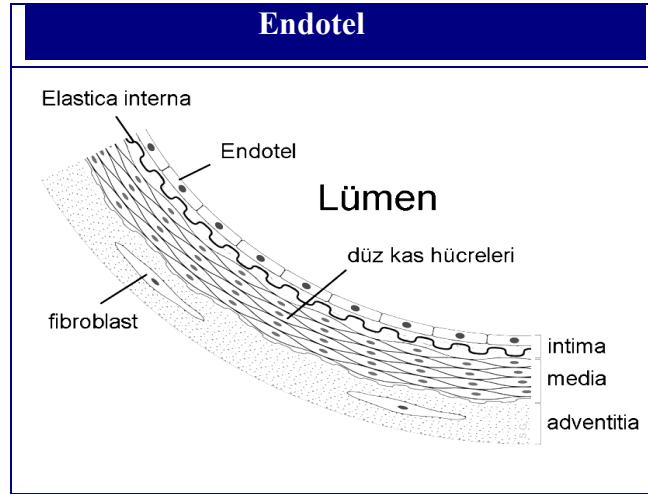
2.1 ENDOTEL

2.1.1 NORMAL ENDOTELYUM

Endotel anatomik olarak keşfedildiği 19. yüzyıldan sonra uzun bir süre su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarının iç yüzeyini döşeyen basit bir bariyer olarak düşünüldü. Furchgott ve arkadaşlarının 1980'li yıllarda tavşan aortu üzerinde yaptıkları deneyle endotele bağımlı vazoreaktivite tanımlandı. Endotelin kan ve vasküler düz kas arasında yarı-geçirgen bir engel olmaktan daha çok fonksiyona sahip olduğu anlaşılacak şekilde organizmanın en büyük parakrin organı olarak tanımlandı. ^{31,32}

Endotel yetişkin bir insanda 5500 m² veya 6 adet tenis kortundan daha fazla yer kaplar ve yaklaşık 1 kg ağırlığındadır. ³¹

Endotel tek katlı basit yapısına rağmen dolaşan kan ve dokular arasında metabolik ve düzenleyici olaylarda rol alan, sentez fonksiyonu olan, sentezlediği moleküllerle vücut homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan önemli bir organdır. ³³ (Şekil 1)



Şekil 1.

Mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve çeşitli vazoaktif maddelerin salınımını yöneterek ince bir ayarı sürekli sağlama becerisi bulunmaktadır. Vasküler hemostazın sağlanmasında ve son organ kan akımının düzenlenmesinde temel rol oynar. Dolaşan kan ve dokular arasında doğrudan ilişki sağlayacak şekilde stratejik bir yerleşimi olan endotel tabakasının başlıca görevleri arasında vasküler tonusun, hücre adezyonunun, inflamasyon, damar geçirgenliği ve koagülasyonun kontrolü sayılabilir. ³¹⁻³⁴

Normal endotelin damar homeostazında bu derece önemli rol oynamasından dolayı vasospazm, trombus oluşumu ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıkların patogeneğinde endotel disfonksiyonunun önemli katkıları olduğu bilinmektedir.

Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir; örneğin akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri, kalpte miyokard fonksiyonunun kontrolü veya dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri gibi.³⁵

2.1.2 ENDOTEL FONKSİYONLARI

Yoğun araştırmalar göstermiştir ki endotel, sistemdeki en karmaşık organlardan biridir; dolaşım sistemi hemoostazında çok yönlü ve çok önemli roller almaktadır..Birbirine zıt durumlar arasında mükemmel bir dengeyi sürdürmek görevini üstlenmiştir.

Vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan ,tüm vasküler yapının içyüzeyini döşeyen,çok ince,çok büyük ve çok dinamik bu organa özgül fonksiyonları Tablo 1 de tanımlanmıştır.

Tablo 1.

Sağlam Endotelin Regülatuar Özellikleri	
Vazomotor tonus	Vazodilatör ve vazokonstriktör etkinlik.
Trombojenik cevap	Nontrombojenik yüzeyin sağlanması ve idamesi Trombotik ve fibrinolitik etkinlik
Vasküler hücre büyümesi	Uyarıcı ve inhibe edici sitokinler Büyüme faktörleri
Lipid oksidasyonu	Arteriyel duvardaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
Seçici geçirgen bariyer	Dolaşımdan çevre dokulara maddelerin geçişi bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikan ların devamlılığın sağlanarak semipermeabil bariyer oluşumu
Lökosit ve trombosit adhezyonunu	Enflamasyonda

Bu çok komplike ,çok ince denge ;adeta her gün bir yenisi tanımlanan, hatta henüz hepsini tam bilmediğimizi iddia edebileceğimiz pek çok mediatörün hassas ayarı ve grift etkileşimleri ile gerçekleştirilir. Endotelial hücre fonksiyonları, kendi ürettiği mediyatörlerin yanı sıra dolaşımda bulunan trombin, bradikinin, ADP ve ATP gibi vazodilatör ve vazokonstriktörlerce de kontrol edilir.

Endotelin özgül fonksiyonları ve ilişkili mediatörler Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.

Endotelin Özgül Fonksiyonları ve Mediatörler		
Permiabilite regülatörü (filtre)	Büyük moleküller	Veziküler transport İntersellüler bileşkelere geçiş
	Küçük moleküller	Veziküller,bileşkeler ve sitoplazmik yoldan
Damar tonus düzenleyicisi	Düz kas gevşemesi	Nitrik Oksid (NO) ,Endothelium derived relaxing factor (EDRF), Hiperpolarizan Faktörler, Prostaglandin,Bradikinin,Asetilkolin
	Düz kas kasılması	Endotelin ,Anjiotensin II, Thromboksan A2
Hemostaz ve enflamasyon düzenleyicisi	Trombosit adezyon ve aktivasyonu	Von Willebrand Faktör, P-selektin, E-selektin Trombosit Aktive edici faktör
	Pıhtılaşma	Doku plazminojen aktivatörü(t-PA) Trombomodülin,Heparin sülfat
	Fibrinoliz	Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü(u-PA) Plazminojen aktivatör-inhibitörü-1(PAI-1)
Diğer /Endokrin ve remodeling	Kemotaktik	Monosit kemotaktik protein Interleukin-8
	Sellüler Adhezyon	Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 Intracellular cell adhesion molecule (ICAM)-1 E-selection
	Büyüme Faktörleri	Vaskular endothelial growth faktor , Platelet-derived growth faktör Transforming growth faktör , Heparin-binding epidermal growth factor M-colony stimulating factor

Pek çok farklı alt başlıklar altında incelenebilecek olan endotel fonksiyonlarını daha genel ve merkezi görülebilecek 3 ana başlık altında inceleyebiliriz.

- Vasküler vazomotor regülasyonun idamesi
- Lokosit adhezyonunun ve inflamasyonun kontrolü ve denetimi
- Tromboz ve fibrinoliz arasındaki dengenin idamesi

2.1.2,1 DAMAR TONUSUNUN REGÜLASYONU

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Arteriyel sistemde her kalp atımı sırasında farklı kan basıncı düzeyleri gibi kan akımında oluşabilecek değişiklikler dengelenerek dokulara yeterli perfüzyon sağlanmaktadır. Dokularda kan akımı kapiller damarlar düzeyinde arteriol ve postkapiller venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Akımın bu şekilde düzenlenmesi vasküler yatağın rezistansının değiştiğiyle ilişkilendirilebilir.^{36,37}

Endotel lokal olarak etki eden ve böylece vasküler tonusun ayarlanmasını sağlayan birçok mediyatör üretebilir ve bu mediyatörlere tepki verebilir.³⁸ Normalde bazıları vazodilatatör bazıları vazokonstriktör etkiye sahip bu mediyatörler doku perfüzyon ihtiyacına göre salınarak vasküler tonusu ve yeterli doku perfüzyonunu sağlarlar.

Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör Nitrik Oksit (NO).

Endotelial gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkoline cevap olarak sağlam endotel varlığında tavşan aortik halkasının genişlediğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır.³² Bu faktörün NO olduğu daha sonra Palmer ve arkadaşları tarafından 1987 yılında gösterilmiştir.³⁴

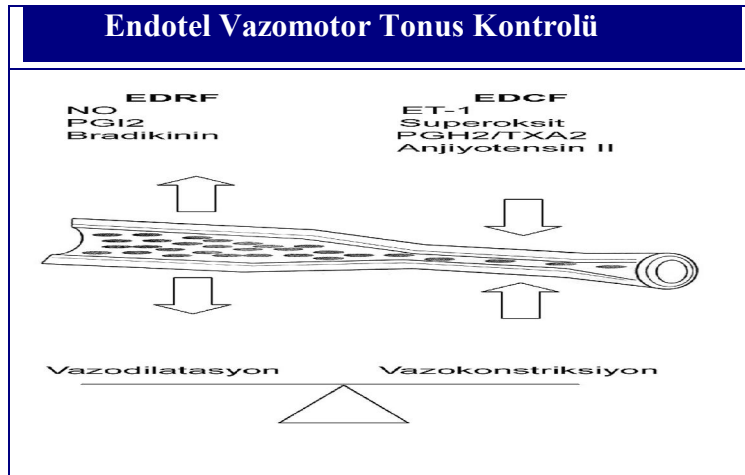
1980'den önce, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın, nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkilerle olduğu düşünülüyordu. Bu görüş, Robert Furchgott ve arkadaşları tarafından tavşan aortu üzerinde yapılan deneylerle değişmiştir.

- Endotelial dokusu sağlam bir damar ile endotelial dokusu bozulmuş başka bir damar Noradrenalin'in (alfa-1 reseptörler vasıtasıyla düz kaslarda kasılmaya yol açan ketokolamin) bulunduğu ortamda incelendi. Söz konusu deney ortamına asetilkolin eklenerek test edildi. Asetilkolin eklenmesine sağlam endotelial dokulu damar vazodilatasyon şeklinde cevap verirken, endotelial dokusu bozulmuş damar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiştir.³³
- Deneyde saptanan bu farklılığı endotelial dokuya bağlandı. Damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotelial dokunun damar tonusu üzerine bu derece etkili olması başlangıçta olanaksız görüldü. Takiben endotelial sağlam bir damardan endotelial soyulmuş bir damara vazodilatasyon ve perfüzyon yeteneği olan bir faktörün taşınmasının gösterilerek endotelial dokunun söz konusu fonksiyonu kanıtlandı.
- Furchgott bu faktörü endothelium-derived relaxing factor (EDRF) olarak isimlendirdi. ³⁴ Diğer bir ifadeyle endotel hücreleri vazodilatatör bir molekül üretmektedir sonucuna

varıldı. EDRF ile (NO)'in gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olması EDRF'nin NO olduğunu ortaya çıkardı.^{39,40}

Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan sözü edilen vazodilatör mediatörleri (NO, EKHF, PI2) salgılatığı gösterildi.^{39,41} Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PI2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır.

Bu vazoaaktif ajanların önemli bir özelliği de damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahip olmalarıdır. Endotel üzerindeki indirekt etkileri ile vazodilatasyon yaparken aynı zamanda düz kaslar üzerindeki reseptörlerin de uyarılması ile damarda kasılmaya yol açmaktadırlar. Böylece bir çok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi ,endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. (Şekil 2)



Şekil 2.

Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, başka bir deyişle disfonksiyone endotel varlığında söz konusu ajanın damar üzerindeki net etkisi vazokonstriksiyon olacaktır.³⁹ Endotel ayrıca vazokonstriktör etkili endotelin, anjiotensinojen, prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılar.^{39,42}

- **Damar Tonusuna Etkin Mediatörler**
- **Nitrik Oksit (NO)**

NO L-arjininin guanidin-nitrojen terminalinden ,endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tarafından ,endotelial hücre yüzeyine etki eden uyarıcılara yanıt olarak üretilir.⁴³

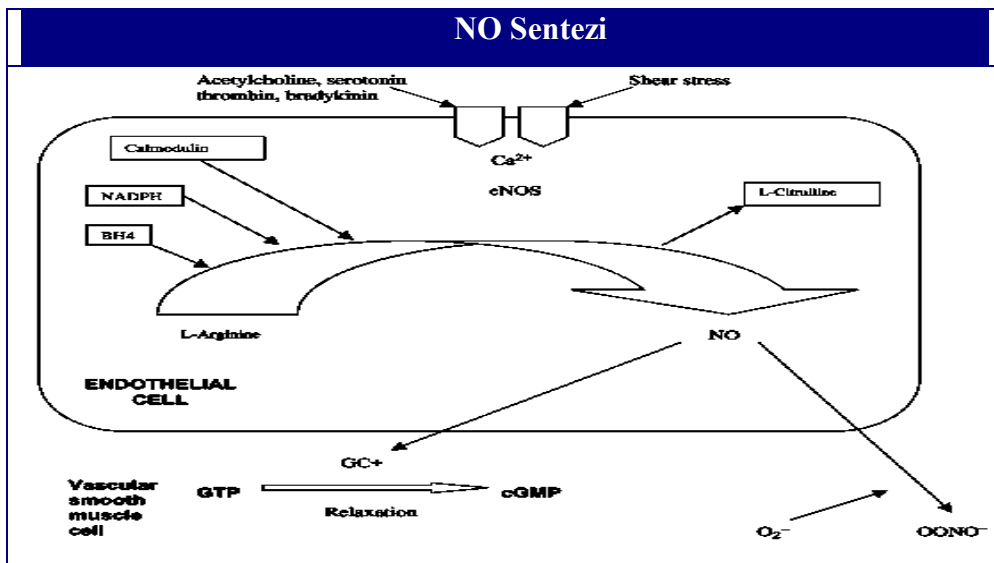
NOS in 3 izoformu vardır:nöronal NOS,sitokinle ,indüklenebilen NOS ve endotelial NOS
44,45

- Nöronal ve endotelial NOS aktivasyonu; kalsiyum iyonlarının hücre içi konsantrasyonuna ,azalmış nikotinamid adenin dinükleotide fosfat ve tetrahidrobiyoproteine bağlıdır.İndüklenebilir NOS ise kalsiyum tarafından aktive edilmeyen ,bakteriel endotoksin ve sitokinlerce aktive edilen ,kalmodülün içeren makrofaj ve nötrofillerde mevcut bir enzimdir.

NO, endotelial hücrelerde prekürsörü olan LArjinin'den NO sentetaz (eNOS) aktivitesi ile üretilir. eNOS hücre membranının "Caveolæ" adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir .Kaveoline bağlı olarak inaktif formda bulunur. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Hücre içi kalsiyum düzeyinde bir artış kalsiyumun kalmoduline bağlanması ve kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS aktive olur ve NO üretimi artar..46

Tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanılır. Vazodilatatör agonist veya shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca²⁺), Kaveolin'i Kalmodulin'den (CaM) ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz (GC)enzimini aktive eder. Sonucunda da siklik 3'5' guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerini artırır.

cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder , bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, Ca²⁺ kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca²⁺ miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşeme ye yol açar.Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir.47
(Şekil 3 ve 4).



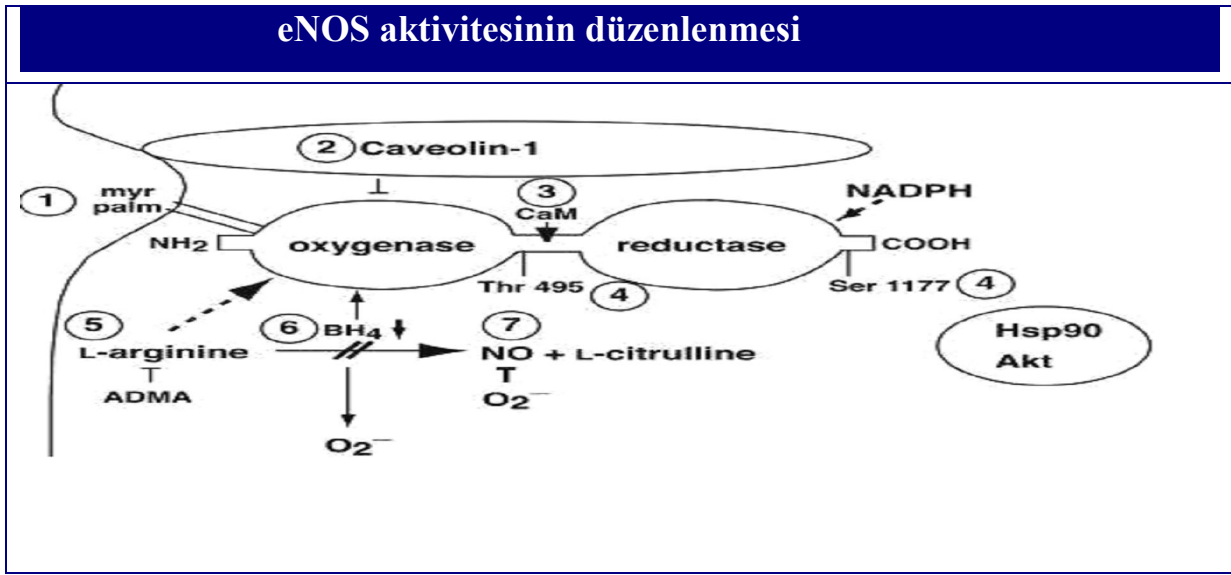
Şekil 3. Behrendt D,Ganz P.Am J Cardiol.2002;90(suppl):40L-48L

Endothelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi:

eNOS enzimi 2 adet globuler protein modülünden oluşur : oksijenaz ve redüktaz

Redüktaz bölgesi, redükte olmuş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat'ı (NADPH) dehidrojenize ederek NO üretimi için gereken elektronları üretir.

Oksijenaz bölgesi, NO üretim yeridir. Ca²⁺ bağımlı kalmodulin (CaM) bağlanması ile elektron transferi aktive olur ve elektronlar oksijenaz bölgesine geçerler. hem, L-Arjinin, tetrahidrobiopterin (BH₄) bağlar.



Şekil 5. Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L-48L

- 1) eNOS'un kaveola'ya yerleşimi düzgün NO üretimi için gereklidir. eNOS'un kotranslasyonel myristoylation (myr) ve posttranslasyonel palmitoylation (palm) işlemleri gerçekleşir.
- 2) Kaveoların yüzeyinde bol miktarda bulunan Caveolin-1 proteini eNOS ile etkileşime girerek inhibe eder.
- 3) Kalmodülün (CaM) eNOS'un allosterik aktivatörüdür. CaM'in özgül yerine bağlanması, eNOS'un redüktaz bölümünden elektron transferini hızlandırır.
- 4) eNOS aktivitesi serin artığı 1177'nin fosforillenmesi ile kontrol edilir (Ser 1177). Bu aktive edici fosforilasyon Akt kinaza ve heat shock proteini 90 (Hsp 90)'a ihtiyaç gösterir. Threonin 495'deki fosforilasyon ise eNOS'u inaktive eder.
- 5) L-Arjininin eNOS'un katalitik merkezine bağlanması asymmetric dimethyl arginine (ADMA) tarafından inhibe edilebilir.
- 6) Tetrahidrobiopterin (BH₄) NO sentezi için kofaktör olarak gereklidir. BH₄ eksikliğinde eNOS'da ayrışma gerçekleşir ve süperoksit (O₂⁻) oluşur.

Hücre içi Ca²⁺ artışı olmadan da NO üretilebilir. “shear stress” NO fosforilasyonu aracılığı ile de NO düzeyini kontrol edebilir. NO serbest olarak diffüze olabilen bir gazdır ve damar lümeni yanısıra çevreleyen düz kas ve dokularda da etkiye sahiptir.

NO cGMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur.⁴⁸

Normal işlev gören endotelde kan damarını dilate tutmak için NO, düşük düzeylerde sürekli bir şekilde salgılanır. Shear stres, damar duvarının pulsatil bir şekilde gerilmesi ve düşük parsiyel oksijen basıncı normal endotelde NO salınması için major fizyolojik faktörler olarak görünmektedir.⁴⁹ Tablo 3.

Tablo 3.

NO salınımına neden olan uyarıcılar	
Nörotransmitterler	→ Asetilkolin ve Noradrenalin
Trombositlerden salınan maddeler	→ Serotonin, Adenozin di fosfat
Koagülasyon sırasında oluşan maddeler	→ Trombin
Damar duvarında oluşan otakoidler	→ Histamin, Bradikinin ve Endotelin
Pulsatil stres ve akımın shear stresi	

NO in antiaterosklerotik etkileri

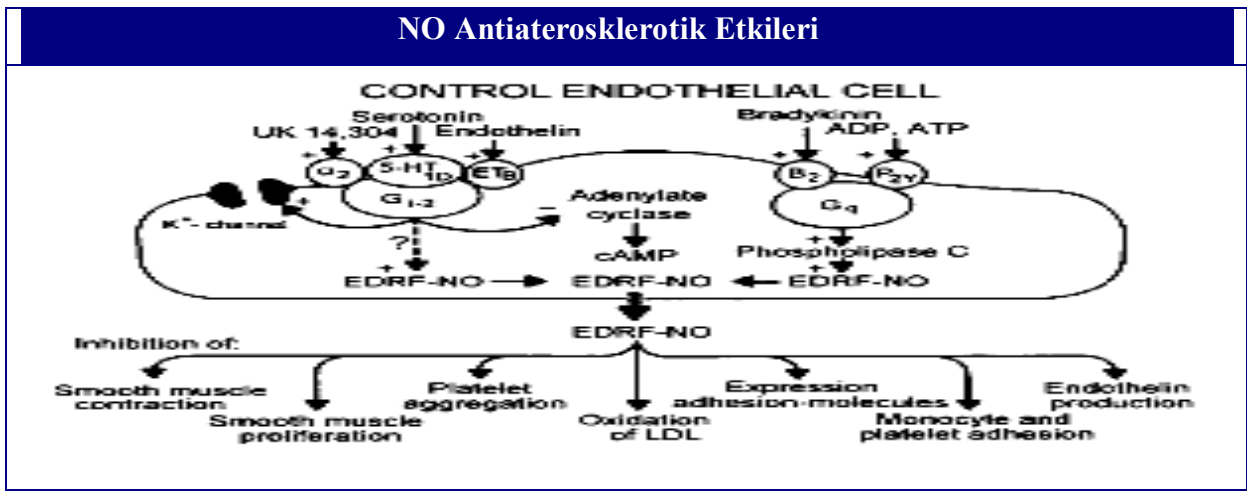
Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediatörüdür ve endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (ör.: Anjiotensin II, Endotelin) etkilerine karşı koyar. NG-monometil-L- arjinin (L-NMMA) gibi arjinin analogları ile NO üretiminin tamamen bloke edilebilmektedir. Sağlıklı gönüllülerin brakiyal arterlerine yapılan L-NMMA infüzyonunun ön kolun kan akımında azalmaya yol açması NO'nin bazal vasküler tonusun ayarlanmasındaki önemini gösterir.²³ Buna benzer çalışmalar koroner ve pulmoner dolaşımda da yapılmış ve kan akımı düzenlenmesinde NO'nin rolünün önemini göstermiştir.⁵¹

Trombosit adhezyon ve agregasyonu invitro olarak NO tarafından inhibe edilir. Trombosit granüllerinin salınması da inhibe edilmektedir.⁵² NO trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu, trombosit yüzeyinde P-selektin oluşumunu ve fibrinojen çapraz bağlanma için gerekli olan β 2 integrin proteini glikoprotein IIb-IIIa konformasyonel değişimini inhibe edebilir.⁵³

Lökosit adhezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. İntrasellüler adhezyon molekülü -1 (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1

(VCAM-1),P-selektin ve monosit kemotaktan protein-1(MCP-1) gibi inflamasyonda rol alan maddeleri kodlayan genlerin ekspresyonunun azaltabilir.⁵⁴

İntimaya lipid girişini azaltabileceğine dair kanıtlar vardır.⁵⁵ Düşük ağırlıklı lipoproteinin (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler.⁵⁶ LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir.⁴³ Ayrıca okside LDL Kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktif eder ve NO üretimini azaltır. ⁴⁸Plazma ve koroner aterosklerotik plaklarda bulunan makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini arttırır.⁴⁶ NO aynı zamanda prostasiklin,doku plazminojen aktivatörü(t-PA) ve endotel kökenli hiperpolarize edici faktör salgısının da güçlü bir uyarandır.⁵⁷



Şekil 5

▪ Prostaglandinler

Endotel hücreleri birçok çeşit prostaglandin molekülü üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya bağlıdır. Prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) endotelin ürettiği başlıca prostaglandinlerdir.

PGI₂ hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak siklik AMP düzeylerini arttırır ve böylece vazodilatasyona yol açar.⁵⁸ Ek olarak PGI₂ trombosit aktivasyon ve agregasyonunun potent bir inhibitörüdür.

TXA₂ tam tersi olarak vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir.

Normal fizyolojik koşullarda prostasiklinin etkisi hakimdir.⁵⁹ Bu fizyolojik durum bozulduğunda vazokonstriktör prostanoidlerin daha ön plana geçtiği düşünülmektedir.^{60,61}

Endotel kaynaklı bu güçlü vazodilatatörün iskelet kaslarında kan akımı ve metabolik vazodilatasyonu düzenlemede büyük önemi vardır.⁶⁰ Fakat prostasiklinin koroner damarlar üzerine

etkisi açık değildir. Siklooksijenaz inhibitörü indometazinin koroner kan akımını azalttığı fakat bu etkinin prostosiklin sentezinin engellenmesine bağlı olmadığı bildirilmiştir. Aterosklerozu olan hastalarda prostasiklin üretiminin arttığı gösterilmiştir.^{62,63} Prostasiklinin söz konusu fonksiyonunun NO'nun etkinliğinin azaldığı durumlarda daha önemli olduğu bildirilmiştir. ⁶³

▪ Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör(EKHF)

EKHF önceleri bir çok araştırmada NO ve PGI2 dışında endotel kaynaklı vazodilatör bir madde olarak tanımlanmıştır.⁶⁴ Asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile engellene meyden vazodilatör yanıt rapor edilmiştir. Daha sonra benzer vazodilatör yanıt bradikinin , substant P ve shear stres'e karşı da elde edildi. Bu vazodilatör yanıtın potasyum kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterildi.^{64,65}

Bu vazodilatasyon, düz kaslardaki K⁺ kanallarının açılması ile hücre dışına K⁺ çıkması sonucu hücrenin hiperpolarize olması ve bunun sonucunda da voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının kapanması ile hücre içine Ca⁺⁺ akışının durmasından kaynaklanır.^{64,66} Bu nedenle söz konusu faktöre Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör denildi (EKHF).

EKHF insanda ilk kez gastroeploik arterde gösterildi. Daha sonra, insan koroner arterlerin de bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EKHF olduğu saptandı.

Hiperpolarizasyonun endotel bağımlı vasküler relaksasyona katkısı arterlerin hacmine göre değişir ve rezistans damarlarında daha belirgindir.⁶⁷ Büyük arterlerde endotel bağımlı relaksasyona her iki madde de katılabilir ama normal şartlarda NO'nun rolü daha baskındır. Bu arterlerde eğer NO yapımı inhibe edilirse EDHF normale yakın endotel bağımlı relaksasyonu sağlayabilir. ⁶⁸ Ateroskleroz gibi hastalıklarda NO'nun yapımı veya aktivitesi azaldığında bu fonksiyon vasküler tonusu düzenlemek için önem kazanır.

EKHF nin küçük damarlar (rezistan arterler) üzerine olan etkisi, büyük damarlardan oldukça fazladır. Bunun tersine NO'nu büyük damarlar üzerine etkisi belirgindir.^{65,69} Bu bulgu NOS aktivitesinin küçük damarlarda düşük olması ile uyumludur.⁷⁰ NO da düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapabilir, fakat bu etki EKHF ile kıyaslandığında önemsizdir.⁶⁹

Domuz koroner arterinde yapılan bir çalışmada endotel tabaka sıyrılması düz kas hücrelerinin depolarizasyonu ile sonuçlandığı yani EKHF nin hiperpolarizan etkisi kaybolduğu görüldü. Bu bulgu endotel hücrelerinin sürekli olarak EKHF salgıladığını desteklemektedir.⁶⁴

▪ Endotelinler

İlk olarak Yanagisawa ve ark.tarafından domuz aort endotel hücrelerinde elde edilmiştir.⁷¹ Endotelinler (ET) parakrin aktiviteleri ve potent vazokonstriktör özellikleri olan bir grup moleküldür.⁷² Şimdiye kadar ET-1, ET-2,ET-3 ve ET-4 tariflenmiştir:

ET-1 :

Bilinen en kuvvetli vazokonstriktördür⁷³ ve bu grubun endotelin olarak adlandırılmış olan en önemli izoformudur. Başlıca endotel olmak üzere lökosit, makrofaj, düz kas hücreleri tarafından üretilmektedir.Sadece ET-1 endotelden salınır.ET-1 öncü molekül olarak salgılanır ‘endotelin dönüştürücü enzim’’ tarafından aktif forma çevrilir.⁷⁴

ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörü vardır:

ET-A reseptörü : Damar düz kaslarında

ET-B reseptörü : Damar düz kaslarında ve endotel hücresi üzerindedir.⁷⁵

ET-1 düz kaslardaki ET-A ve ET-B reseptörleri ile vazokonstriksiyon yapar.Buna karşın ET-1 in endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açar. Hiperkolesterolemi gibi patolojik durumlarda ET-B'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstriksiyondur.⁷⁵

ET-2 : Fonksiyonu bulunamamıştır.

ET 3 :Beyin dokusunda bol bulunur ve nöral endotelin olabilir.^{76,77}

Endotelin genelde düşük plazma konsantrasyonlarına ve kısa yarılanma ömrüne (4-7 dakika) sahiptir. Bu nedenle dolaşan bir endokrin hormonu gibi işlev görmez; aksine endotel hücresi tarafından salındığı zaman hızlı bir şekilde düz kas hücrelerinin yüzeyine bağlanarak parakrin etkiye sahip lokal bir hormon gibi işler.⁷⁸ Hücreler endotelin depolayamadıkları için, endotelin üretimi gen düzeyinde kontrol edilir. Endotelin sentezini uyarıcı bir etken olduğunda transkripsiyon başlayarak dakikalar içinde endotelin sentezi meydana gelmektedir.Tablo4.

Tablo 4. Endotelin sentezinin düzenlenmesi

Endotelin Sentezini Uyarımlar			Endotelin Sentezini İnhibe Edenler	
Hormonlar	Peptidler	Fiziksel/Kimyasal	Diğer	Prostasiklin
Adrenalin	Sitokinler	Hipoksi	Glukoz	Nitrik oksit
Anjiotensin	Endotoksin	Osmolarite	Okside LDL	Atriyal natriüretik peptid
İnsülin	Büyüme Fkt.	Düşük <i>shear stres</i>	Trombin	Yüksek <i>shear stress</i>
Kortikosteroidler				Heparin
Vazopressin				

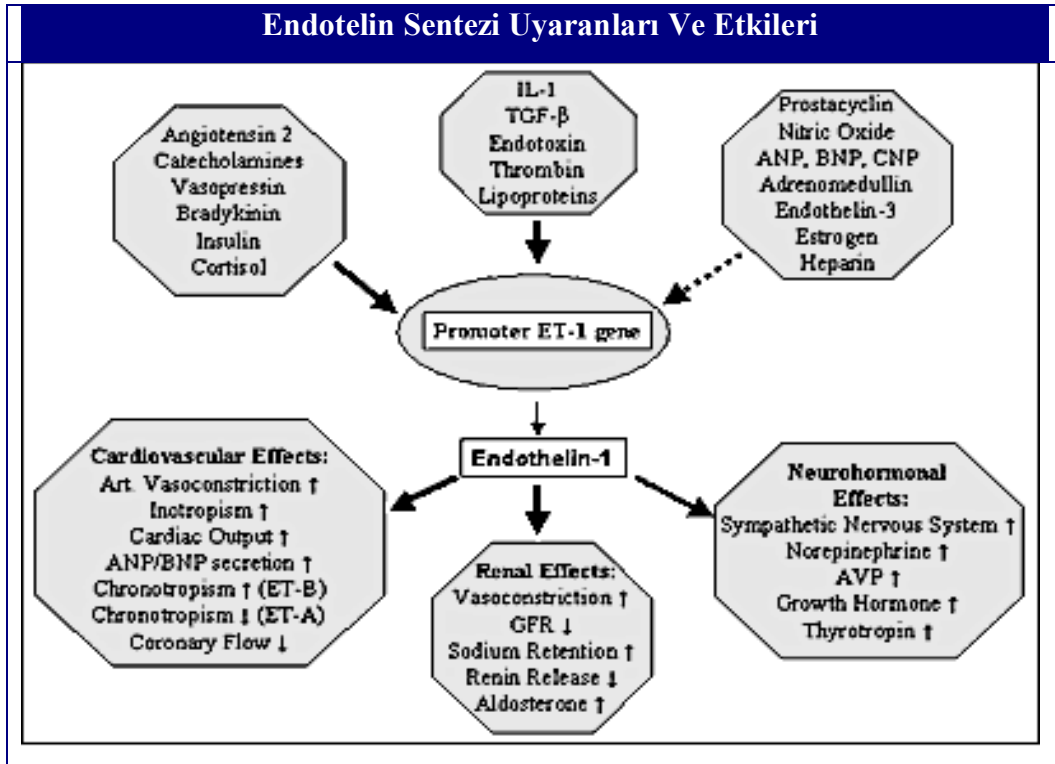
Endotelin Etkileri :

Fizyolojik olarak kardiyovasküler homeostazda rol alır; bazal koroner arter tonusunun sağlanması ,koroner kollateral kan akımının regülasyonu, tuz ve su dengesi ve pulmoner gelişimi içeren gelişimsel ve düzenleyici rolü bulunmaktadır.^{78,79}

Aterogenezde profibrotik ve proenflamatuar etkinlik gösterir. Mitogenez, fibrozis, vasküler hipertrofi ve inflamasyonda önemli rol oynar.⁷⁶

Profibrotik etkileri :Düz kas hücre çoğalmasını uyarır. Damar düz kas hücrelerinde tip kollajen sentezinde aracılık ettiği gösterilmiştir.⁸⁰Fibroblast kemotaksisini uyarır fibronektin üretimini ve salınımını indükler.⁸¹Ek olarak fibroblastların kollajen üretimini artırır. Sonuç olarak hücre dışı matriks sentezinde ve damar yeniden şekillenmesine (remodeling) yeniden yapılanmasında önemli rol oynar ve lökosit adezyonuna yol açar. ⁷⁸

Proinflamatuvar sitokin etkileri:Nötrofilleri aktive ederek, elastaz salgılamalarını sağlayarak mast hücrelerini ve monositleri aktive ederek, TNF-alfa ve TGF-beta ve hücre uyarıcı faktörlerin salgılanmasını arttırarak sağlar.⁸¹



Şekil 5

▪ Anjiyotensinler ve Kininler:

• Angiotensin II

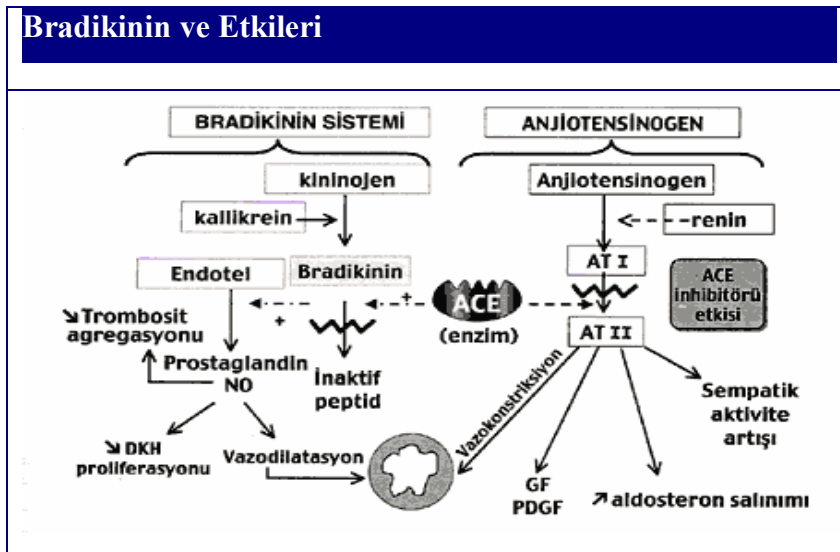
Renin-anjiyotensin sistemi lokal vasküler kontrolün sağlanmasında da önemli role sahiptir. Anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından damar duvarında oluşturulan bir peptittir. Vazokonstriktör, protrombotik, oksidan ve aterojenik etkileri vardır.

Etki ettiği reseptör tipine (AT1ya da AT2) göre tam tersi etkiler göstererek kendi etkisini dengeleyici özelliğe de sahiptir. Örneğin endotel hücrelerindeki AT1 reseptörünün aktivasyonu NO ve vazodilatatör prostaglandinlerin salınımına yol açar. Düz kas hücrelerinde ise vazokonstriksiyon, NADP/NADPH oksidaz aktivasyonu ile superoksit oluşumu ve endotelin-1 salınımına yol açar. Ek olarak AT1 reseptörleri büyüme faktörlerinin salınımını artırarak düz kas hücrelerinde hipertrofi ve proliferasyonu uyarır.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki ^{82,83}, artmış Ang II üretimi NADH/NADPH oksidaz aktivitesi üzerinden süperoksit seviyelerini artırmakta ⁸⁴ ve bu yolla nitrik oksidin (NO) biyoaktivitesini azaltmaktadır ²⁷⁻³¹. Dolayısıyla Ang II, damar tonusunun fizyolojik dengesinde önemli rol oynamaktadır.

• Bradikinin

Kininojenden endotel tarafından da salınan kallikrein tarafından üretilir. Endotel hücrelerindeki B2 kinin reseptörlerine bağlanır ve vazodilatatör maddelerin salınımını sağlar.⁸⁵ ACE tarafından metabolize edilir. ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerinden bazılarının bradikinin üzerine yaptığı etkilerden dolayı olduğu düşünülmektedir.⁸⁶ Hornig ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ACE inhibisyonu ile radyal arterde NO bağımlı vazodilatasyonun arttığı gösterilmiştir.⁸⁷ Şekil 7



Şekil7.

▪ Adenozin Ve İlişkili Bileşikler

Endotelial dokudan akım artışı veya trombüs gibi uyarılarla salgılanırlar.Bu moleküllere (Adenozin, ATP, ADP) damarın vereceği vasküler cevabı, moleküllerin miktarı ve fonksiyonel endotelin varlığı belirler.⁷⁷

P1 reseptörü ;düz kaslardadır,uyarılması cAMP üretimiyle vazodilatasyon oluşur.

P2 reseptörü ;hem endotel hücrelerinde hemde düz kas hücrelerinde vardır:

-Endotelial P2 reseptörü ile EDRF/prostasiklin üretimi ve vazodilatasyon

-Düz kastaki P2 reseptör uyarılması ise vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. ⁷⁷

Endotelial dokunun ATP ve ADP'yi adenozine çeviren ekstrasellüler ektonüleotidaz enzim sistemi vardır. Böylece bu moleküllerin lokal konsantrasyonu kontrol edilir. Bu fonksiyon, trombüslerden salgılanan ADP'nin adenozine çevrilerek etkisinin bertaraf edilmesinde önemlidir.

2.1.2,1 DOLAŞAN HÜCRE FONKSİYONUNUN REGÜLASYONU -İNFLAMATUAR PROÇESİN DÜZENLENMESİ-

Endotel lokal aktif moleküller sentez eder veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üretir.Böylelikle karşılıklı etkileşim içinde dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol eder.

Normal fonksiyone bir endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizmanın bozulmuş, yanlış işleyen durumları aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir.^{89,90}

Normal arteriyel endotelial doku dolaşan hücrelerin endotel hücrelerine yapışmasına karşı dirençlidir.^{78,88}

İnflamasyonun olduğu dokuda extravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur.⁷⁸ Fakat gösterilmiştir ki aterosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler.⁸⁸ Endotelial dokunun sentezlediği bu adezyon molekülleri immünglobülin ailesi üyeleri (VACM ve ICAM) ve E-selektindir.⁸⁸ Endotel hücreleri kendi sentezlediği E selektin dışında trombosit tarafından sentezlenen P-selektini de alır ve kendi hücre zarında sergiler.⁷⁹ Ayrıca endotel hücre zarında lökositlerdeki L-selektine bağlanan moleküller (ligand) vardır.⁷⁸

Hücre hücre adhezyonu ,bilinen 3 adhezyon molekül ailesi arasındaki ilişkilere bağlıdır.

Tablo 5.

Hücre Adhezyon Molekülleri	
Selektinler	P-selektin, L-selektin, E-selektin
β 2-İntegrinler	CD11/CD18
İmmunglobulin Süperailisi	İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) Platelet-endotelyal hücre adezyon molekülü(PECAM-1)

▪ Selektinler;

Trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinin içinde bulunur.

Hücreler arasındaki ilişkinin erken döneminde rol alırlar. Endotelyal aktivasyonla hücre yüzeyinde hemen eksprese olur ve dolaşan nörofil ve trombositlerin yüzeyindeki karşılığı olan reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma zayıf bir reaksiyondur ve hücre yuvarlanmasına yol açar. En önemlisinin P-selektin olduğu düşünülmektedir.

▪ β 2 integrinler

Dolaşan hücrelerin yüzeyinde yerleşirler ve daha sonraki aşamada, endotel hücre yüzeyindeki immunglobulin süperailisi grubundaki adezyon moleküllerine bağlanarak daha güçlü bir bağlantı meydana getirir.

Tümör nekrotizan faktör ($TNF\alpha$ ve $TNF\gamma$), IL-1 ve IL4 gibi sitokinler endotel hücreleri üzerine etki eder ve onları proadeziv hale getirirler.⁹¹NO'in de in vitro olarak endotel hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir.⁹²

Hücre adezyonunun endotel tarafından düzenlenmesi gibi, dolaşan hücreler de salgıladıkları mediyatörlerle endotel fonksiyonlarını düzenleyebilirler.Trombositlerden salınan vazodilatatör maddeler olan ADP, seretonin ve tromboksan A2, endotel hücreleri tarafından yine vazodilatatör özelliği olan prostasikline çevirilebilir. Trombosit agregasyonu sırasında da trombositler endotelin-1, von Willebrand faktörü (vWf) gibi prokoagülan ve vazokonstriktör maddelerin salınımı için endoteli uyarırlar.

Sağlıklı endotelde NO ve prostasiklin trombosit aktivasyonunu inhibe edebilir ve bu özellik endotelin NO üretiminin azaldığı ateroskleroz gibi durumlarda klinik önem kazanır.⁹³

2.1.2,3 KOAGÜLASYON-ANTİKOAGÜLASYON

Normal fizyolojide endotel baskın olarak antiagregan, antikoagülan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir.⁹⁴

Endotelial doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Endotel trombin ve koagülasyon kaskadındaki diğer enzimlerin aktivitesinin başlıca düzenleyicisidir.⁹⁰

Endotel hücresi faktör IX,X trombin bağlar.Trombin oluşumunun kontrolü ;endotelial dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır.⁷⁹ Trombin endotel hücresine PAR-1 reseptörü ile bağlanır ve hücreden “doku faktörü” (TF), “plazminojen aktivatör inhibitör”(PAI-1), NO, endotelin, prostasiklin salgılatır.Trombin trombositleri, bir çok koagülasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder. Fibrinojenin fibrine dönüşümünde anahtar molekül trombindir.

Endotel bir serin proteaz olan “antitrombin” (antitrombin III olarak da bilinir) üretir. Bu rölatif olarak zayıf bir moleküldür, fakat yine endotel yüzeyinden salgılanan heparin benzeri moleküllerle aktivitesi artar.

Endotel hücrelerini çevreleyen matriks dokusu, antitrombin-III ü (AT-III) aktive eden “heparan sülfat” ve diğer gliokozaminoglikanların bağlandığı yerdir.⁸¹Subendotelial doku “dermatan sülfat”ın depolandığı dokudur. Dermatan sülfat “heparin kofaktör II”yi (heparini aktive eder) aktive eder. Endotel hücresi “Doku Faktörü İnhibitörü” (DFİ) sentezler. Bu faktör faktör Xa’yı bağlayarak inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Ayrıca heparin endotel hücrelerinden DFİ salınımını artırır.⁷⁹

Endotel hücresi “trombomodülin” (TM) salgılayarak antikoagülasyona katkıda bulunur. TM’ye bağlanan trombin hızlıca inaktif edilir Trombomodülin faktör Xa’yı inhibe eder. Trombin-TM kompleksi faktör V ve faktör XIII’ü aktive eden enzimleri inhibe eder.

Trombin-TM kompleksi ayrıca antikoagülan bir faktör olan “protein C”yi aktive eder. Aktive protein C (APC)’nin aktivitesi endotelden de salınan “protein S” ile artırılır.APC faktör V ve VII yi inhibe eder.Koagülasyon kofaktörlerinin parçalanmasını ve “plazminojen aktivatör inhibitör-1”(PAI-1) in inaktivasyonunu sağlar ⁷⁹

▪ Prokoagülasyon

Endotel hücre yüzeyini prokoagülan hale çeviren esas olay doku faktörünün (TF) salınımıdır. Trombospondin de lokal fibrinolizisi azaltarak platelet agregasyonunu kolaylaştırır.

von Willebrand faktörü (vWF)trombositlerin endotele adhezyonunda esas kofaktördür. vWf trombositleri subendotelial matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı

görevi görür. Artmış vWF düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki kurulmuştur. vWf plazmadaki Faktör VIII de bağlar ve stabilize eder.

Endotel hücresi üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler vardır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırır, endotel hücresinde deformiteye ve lökosit transmigrasyonuna yol açar. Fibronektin fibrin monomerleri arasındaki çapraz bağları oluşturur.

▪ Fibrinolizis

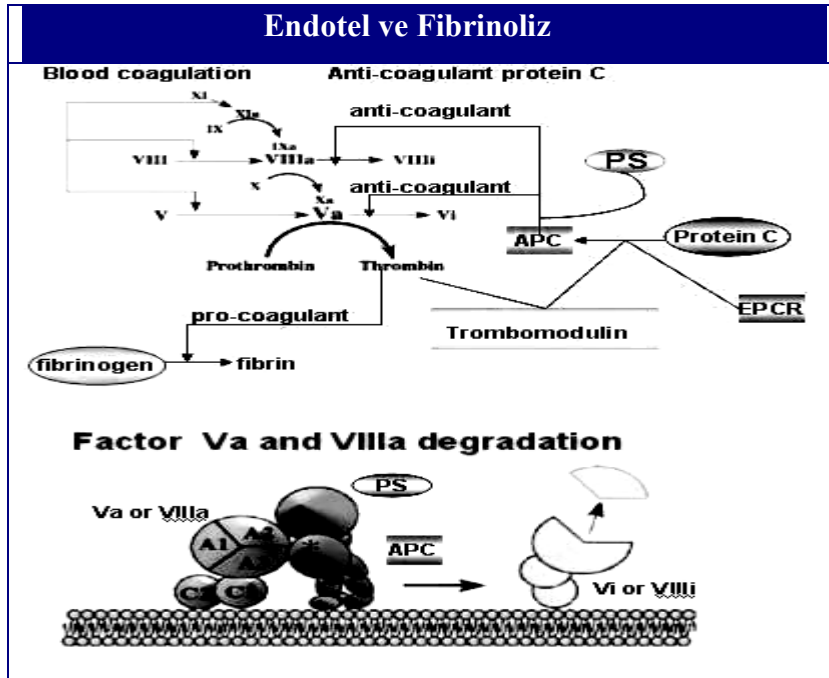
Normal bir endotel ,doku plazminoje aktivatörü (t-PA) ile plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) arasında hassas bir denge sergilemektedir.

Plazminojeni plazmine çeviren bir protez inhibitörü olan t-PA faktörü sentez edilir ve salgılanır. Sentez stres, bradikinin, sitokinler ve trombin ile doğrudan ilişkilidir. Lipoprotein (a) plazminojen ile endotel zarına bağlanmak için yarışır

Plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) tarafından inhibe edilir.

Plazminojen aktivatör inhibitörü plazminojeni membrana bağlar.

Trombomodüline bağlı formdaki trombin, TAFI'1 (trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü) aktive eder . Aktive olan TAFI fibrinden bir peptid dizisini koparır. Geride kalan fibrin molekülüne plazminojen/plazmin ve t-PA bağlanamaz ve sonuçta fibrinolizis engellenir.79



Şekil 7.

2.1.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONU

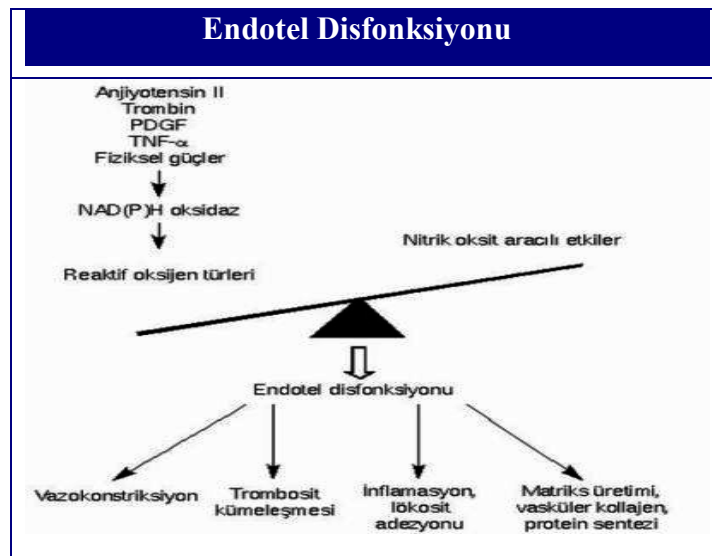
2.1.3.1 TANIM

İlk olarak 1986 da ilerlemiş ateroskleroza olan hastaların koroner arterlerinde endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir.⁹⁵ Daha sonra hiperkolesterolemi ve sigara içiciliği gibi ateroskleroz için risk faktörlerine sahip semptomsuz gençlerde ve çocuklarda da endotel disfonksiyonu gösterilmiştir.⁹⁶ Vasküler biyologlar arasındaki konsensüs aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotel fonksiyon bozukluğu olduğu yönündedir.²

Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılır.⁹⁷ Endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir.²

Endotelyal disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakteristiktir; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Aterosklerozun en erken saptanan belirtisi farmakolojik veya hemodinamik uyarıya cevaben NO salınımında azalmadır.⁴ Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar.⁵ Karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Genel anlamda endotel disfonksiyonu tanımı ile de bu gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki dengesizlik belirtilmektedir.^{5, 6}

Çok sayıda aterosklerotik risk faktörü endotel fonksiyonlarında zayıflama ve NO elde edilebilirliğinde azalmaya yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonunun önemi aterosklerozun prematür döneminden itibaren varolması ve başlangıç lezyonu olarak düşünülmesindedir.⁶



Şekil 8.

Endotel disfonksiyonu bozulmuş “Endotelyal Aktivasyon” göstergesi olup, proinflatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır.⁷ Bu yüzden endotel disfonksiyonu lökosit,

trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar.⁸

Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonunun bir nedeni de bozulmuş NOS aktivitesi olarak öne sürülmüştür.⁹⁸ Anormal endotel fizyolojisi hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda, hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol alır. Ayrıca koroner arter hastalığının tüm manifestasyonlarında önemli rol oynar.

Ateroskleroz erken döneminde ortaya çıkan endotel disfonksiyonuna bağlı olarak adhezyon moleküllerin (P-selektin, ICAM-1, VCAM-1) ve selektinlerin ekspresyonu görülür. Bu moleküller inflammatuar hücrelerin subendotelial alana girişini kolaylaştırır.⁹⁹ Normal endotel hücreleri bu molekülleri eksprese etmez. Fakat ortaya çıkışları anormal shear stres, subendotelial okside lipit, diyabetik hastalar ve arter duvarında artmış glikolizasyon ile uyarılabilir. Bu moleküller ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Bu moleküllerin ekspresyonunun olmadığı farelerde yapılan deneylerde, lipidden zengin diyet ile normal farelere göre daha küçük ve daha az inflammatuar hücre içeren lezyonlar gelişmiştir.¹⁰⁰

Yine belli bölgelerde ateroskleroza yatkınlık endotel fonksiyonlarındaki değişiklik ile açıklanabilir. Lokal kan akım örneğindeki değişimlere bağlı olarak özellikle ICAM-1 ve e-nos u kodlayan endotel hücre genlerinin ekspresyonunu değişim göstermektedir. Akım hızına ilaveten akım tipide hücre morfolojisi üzerinde direkt etkiye sahiptir. Laminar akım alanlarında (antiaterosklerotik akım örneği) endotel hücreleri elipsoid biçimli olma eğilimindedir. Buna karşın türbülant akımın (aterojenik akım örneği) yapısal değişimi uyardığı yan dal noktaları ve kıvrımlı bölgelerde endotel hücreleri poligonal biçime doğru değişir.¹⁰¹ Bu tip hücreler LDL kolesterole karşı artmış permeabiliteye sahiptir ve lezyon oluşumunu uyarabilir.

2.1.3.2 RİSK FAKTÖRLERİ

Aterosklerozis ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur.¹⁰²

Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir.¹⁰² Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler.¹⁰³ Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir ve klasik ve nonklasik risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir.^{102,103,104}

Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, endotelial fonksiyon bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vaskuloprotektif faktörlerin ilişkisidir. Bu noktada aterosklerozis gelişimindeki

önemli rolü düşünülduğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir. (Tablo 6 ,7)

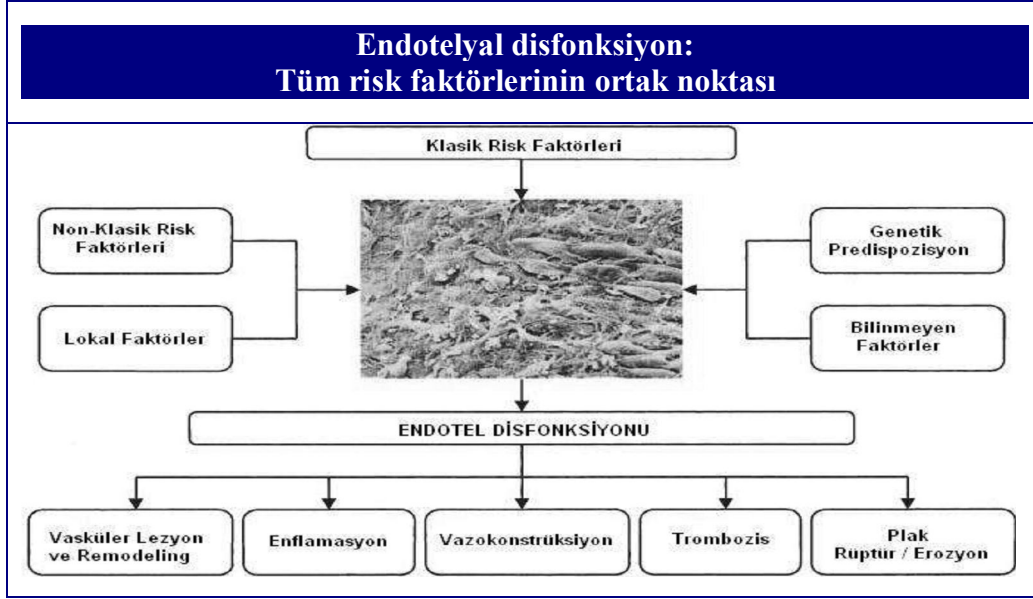
Tablo 6.

Endotel Disfonksiyonu Risk Faktörleri	
Ateroskleroz	Tip I ve Tip II diyabet
Hiperkolesterolemi	Hiperglisemi
Düşük HDL kolesterol	Akut postprandiyal hiperglisemi
Yüksek Lp(a)	Aktif-pasif sigara içiciliği
Küçük yoğun LDL	Dilate kardiyomyopati
Hipertansiyon	Chagas hastalığı
Hiperhomosisteinemi	KAH için aile öyküsü
Yaşlanma	Post menopozal kadınlar
Vaskülitler	Kawasaki hastalığı
Transplantasyon ateroskleroza	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Sendrom X	Preeklampsi
Variant angina	Pulmoner hipertansiyon
İnsulin rezistansı	Metiyonin yüklemesi

Tablo 6.

Çok sayıda risk faktörü endotel fonksiyonlarında zayıflama ve NO elde edilebilirliğinde azalmaya yol açabilir.Örneğin hiperlipidemik hastalarda NO aracılı vazodilatasyonda azalma mevcuttur ve bu lipid düşürücü tedavi ile düzeltilebilir.¹⁰⁵Diyabetiklerde de esasen NO üretiminde azalmaya bağlı endotel fonksiyonları bozulmuştur.Benzer şekilde hipertansiyon,sigara içimi gibi diğer aterosklerotik risk faktörleri NO biyoyararlanımında azalma ile ilişkili dir.¹⁰⁶Ayrıca sigara içenler de NO yıkımında artma olduğu ve buna süperoksit iyonu gibi serbest oksijen radikallerine bağlı olduğu düşünülmektedir.No ve süperoksit arasındaki etkileşim sonucu oluşan peroksinitrit güçlü bir oksidan ajandır ve aterosklerotik lezyonlarda yüksek konsantrasyona ulaşarak oksidatif hasarlanmaya yol açabilir.

Tablo 7 . Bonetti et al ; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:168-175.



2.1.3,3 ENDOTELYAL DİSFONKSİYON TANI YÖNTEMLERİ

Aterosklerozun, semptomlar başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, asemptomatik vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için metotlar geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel disfonksiyonu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.¹⁷

Ludmer ve arkadaşlarının 1986'da aterosklerotik epikardial koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra; girişimsel olarak yapılabilen koroner arterlerde endotel disfonksiyonunu tanımlayan bir çok yöntem tanımlanmıştır.(koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu, ...)

Daha sonraki yıllarda endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanarak 105 daha az invazif veya noninvazif yöntemlerde tanımlandı(kolda platisimografi, brakial arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyonun ölçülmesi).

Bugün için Endotel disfonksiyonunu tanımlamaya yönelik metodlar pek çok sorunun cevaplanması ile gelişmiştir:

- Endotel disfonksiyonu ile kardiovasküler morbidite ve mortalitenin ilişkili midir?

Non-obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, ağır derecede koroner arter endotel disfonksiyonu artmış kardiovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkiliydi. Hafif koroner arter endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiovasküler morbidite ve mortalite

artmamıştı.¹⁰⁶ Bunun gibi bir çok çalışmadan ortaya çıkan sonuç; bozulmuş koroner arter endotel disfonksiyonunun, koroner hadiseler için güçlü bir öngörücü olduğudur.

- Periferik vasküler fonksiyonlar, koroner arterdekilerle paralellik göstermekte midir?

Bu konuda yapılan iki büyük çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vazodilatasyon ile brakial arterdeki akım ile uyarılan vazodilatasyonun korole olup olmadığı araştırıldı.^{107,108} Bu çalışmalarda, iki yöntem arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Bu sonuca göre endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği kanıtlanmaktadır.

- Koroner arter dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonu prognoz belirleyici olabilir mi?

Bununla ilgili bir çalışmada, brakial arter vazodilatatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu ile pletismografi ile değerlendirildi.^{4,5} Yıllık takip süresi sonunda artmış kardiyovasküler olay gelişen hastalarda azalmış brakial arter vazodilatatör cevabı gözlemlendi.¹⁰⁶

Bir başka çalışmada ise brakial arter endotel disfonksiyonu daha az invaziv ve son 10 yıldır endotel disfonksiyonun teşhisinde revaçta olan, Akımla Uyarılmış Vazodilatasyon (AUV) yöntemi ile incelendi. Sonlanım noktası olarak perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyonu içeren 5 yıllık takipte, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda AUV oranı azalmıştı (< 10 %). Normal sürvi gösterenlerde ise AUV korunmuştu (> 10 %).

Sonuç olarak 'Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı tutar. Brakial arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesidir.

Tablo8.

Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri	
İnvaziv	Coroner Anjiyografi Pletismografi
Noninvaziv	Positron Emisyon Tomografi Akımla Uyarılan Vazodilatasyon
Biyokimyasal Markerler	ADMA Endotelin-1 vWF Doku plazminojen aktivatörü Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Adhezyon molekülleri

▪ AKIMLA UYARILAN VAZODİLATASYON

Damarlar shear strese vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum akımla uyarılan vazodilatasyon (AUV) olarak adlandırılır. AUV'un en etkin mediatörü endotel kaynaklı NO'tir.

AUV, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear stress'e cevaben brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir.¹⁶ Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir.¹⁷Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arginine ile önlenir. Bu da AUV NO bağımlı bir mekanizma ile çalıştığını göstermektedir.

Endotelial hücre membranı, shear strese maruz kalma durumunda aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerirler.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektriksel güç oluşur. Hücre içine giren kalsiyum, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler.NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, AUV'dan NO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹¹¹⁻¹¹² Endotelin dökülmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü ile işlemden sonra bir çok arterde AUV kaybolur.

Bu testte akımla uyarılan vazodilatasyon ,eksojen uygulanan nitrogliserin etkisi ile karşılaştırılmaktadır.Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direk vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir.¹¹³ Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyacı yoktur.Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır.¹¹³

AUV için radial, aksiller veya süperfisyal arterler de kullanılabilir,fakat çapı 2,5 mm'den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta,çapı 5 mm'den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır.^{114,115,116}

Kardiak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomsuz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve ltrasonografi yapan kişinin de neyimine bağlı olmasıdır.

▪ Teknik

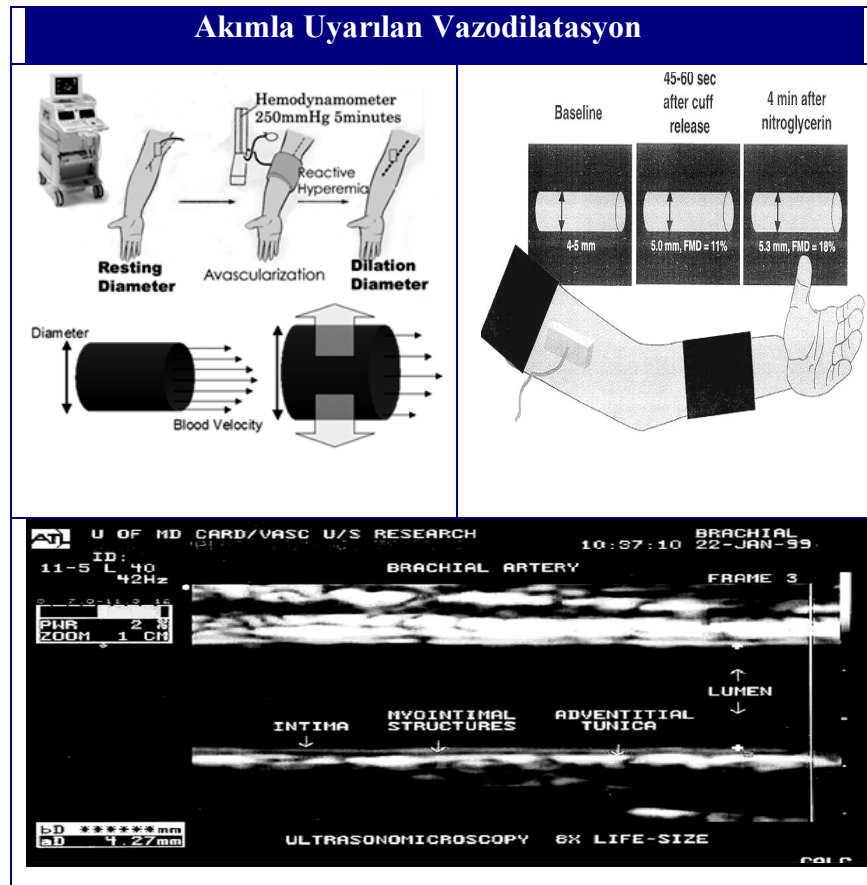
Bir çok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır:

Hastalarda işlem 8-12 saatlik açlık döneminden sonra yapılmalıdır.

Tüm vazoaaktif ilaçlar kesilmiş olmalıdır.

Menstrüel sıklusa da dikkat edilmesi gerekmektedir.¹¹⁷

Ultrasonik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer array transducer ile yapılmalıdır. Mutlaka EKG monitörizasyonu yapılmalıdır. Brakial arter, antekubital fossanın hemen yukarısında linear planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde posterior duvarlarının net olarak görülebilmesi lazımdır (Şekil 9,10).



Şekil 8.

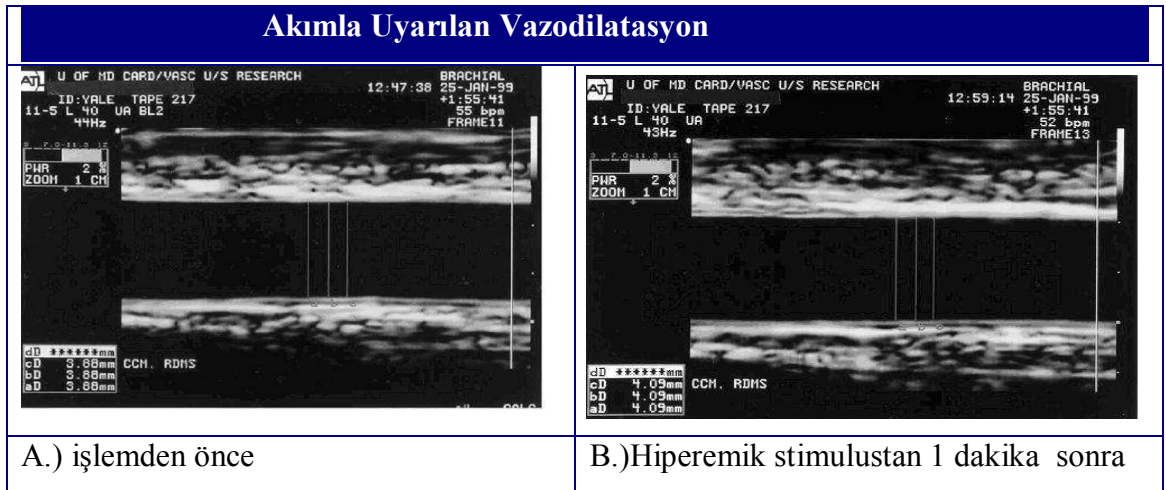
Brakial arterde akım uyarımı yaratabilmek için, bir sfignomanometer ya antekubital fossanın yukarısına yada ön kola yerleştirilir. Bazal görüntüler alınır (hem 2D hemde PW Doppler ile arter lümeninin tam ortasından olacak ile bazal ileri akım hızı). Daha sonra sfignomanometer sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir. Böylece antegrad kan akımı kesilir ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki resistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfignomanometer indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan resistans damarlarından geçeceği için, brakial arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfignomanometer indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 2D görüntüleri alınır. Sfigmanometer

şişirildikten sonra 5 dakika bu pozisyonda tutulur (Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir;5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır).

Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vasodilatasyon için, AUV işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprej veya tablet olarak sub lingual verilir ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır (Şekil 6).¹¹²⁻¹¹³

Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır.^{118,119,120}

Brakiyal arter çapı başlangıçta ölçülür ve daha sonra ön kol üzerinde tansiyon aleti manşonu şişirilerek 5 dk beklenir. Oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra ve diyastolün sonunda yapılır. Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı (intima media tickness) ya da en yoğun eko çizgisi (M mode) ile ölçülür.



Şekil 10.

$$\text{Akıma bağlı dilatasyon (AUV)} = \frac{\text{arter çap değişliği}}{\text{bazal arter çapı}} (\%) \quad 65$$

Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır. Akıma bağımlı vazodilatasyon damar çapı ile ters orantılıdır. Akıma bağımlı vazodilatasyonu değerlendirdikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için nitrogliserin kullanılır(genellikle sublingual yol kullanılarak). Nitrogliserin verilmeden önce bazal ve verildikten 5 dakika sonra hiperemi görüntüleri alınır.¹²¹

Nitrogliserin brakiyal arteri yaklaşık olarak %20 genişletir.¹²²

Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear stress'e cevaben brakiyal arterde oluşan dilatasyon esas olarak nitrik oksidin (NO) endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir.¹²³

Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir .¹²⁴

▪ İNTRAKORONER TEKNİKLER

İnsanlarda koroner endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez Ludmer ve arkadaşlarının yaptığı testlerle gösterilmiştir.⁹⁵

Ludmer ve ark. ilk olarak asetilkolinin, intrakoroner güvenli bir şekilde verilebileceğini ve bu şekilde koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler.¹²⁵

Bu çalışmada intrakoroner asetilkolin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında anjiyografik olarak koroner arter çapları değerlendirilmiştir. Sağlıklı endotele sahip bir damarda asetilkoline karşı oluşan yanıt NO salınımı ve buna bağlı vazodilatasyondur. Endotel disfonksiyonu varlığında ise NO salınımı bozulmuş olacağından asetilkolinin düz kas kasıcı etkisi belirgin hale gelir ve damar çapında azalma gözlenir. Asetilkolin ile uyarılan vazokonstriksiyon, diğer stimuluslar ile vazokonstriktör cevap gelişmeden önce ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonunun ilk göstergesidir.

¹²²

Daha sonra bu test endotelden bağımsız bir vazodilatatörün (nitroprussid) ilavesi ve koroner akımların direkt olarak doppler kateterleri ile ölçümü yolu ile geliştirilmiştir.⁹¹

Bu yöntem daha sonra geliştirilerek son yıllarda endotelyal fonksiyonların değerlendirilmesinde altın standart olmuştur. Bir eNOS inhibitörü olan N-monomethyl-L-arginine (LNMMA) de intrakoroner güvenli bir şekilde verilebilir ve koroner damar yatağındaki NO aktivitesi ölçülebilir.İntrakoroner doppler telleri ile koroner damarlar içindeki akım hızları agonist füzyonu sonrası ölçülerek kantitatif değerler elde edilebilir.¹²⁷

Yöntemin bir çok avantajları olmakla birlikte,sadece kardiyak kataterizasyon yapılan hastalara uygulanabilmesi en önemli kısıtlılığdır.

▪ BRAKİYAL ARTER KATETERİZASYONU EŞLİĞİNDE VENÖZ PLATİSMOGRAFİ

Brakiyal artere direk olarak verilen ajanın kan akımını nasıl değiştirdiği incelenir. Test ön koldaki volüm değişikliğinin civa gerilimli ölçek (Mercuri strain gauges) ile ölçülmesine dayanır. Asıl değerlendirilen rezistan arterledir.¹¹⁸

Bazal endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, agonistin veya antagonist ajanın doz yanıt ilişkisinin gösterilebilmesi, koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olması gibi avantajları vardır.

Brakial arter kanülasyonu ile ilgili komplikasyonlar, yöntemin dezavantajıdır .¹¹⁹

▪ POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

Pozitron emisyon tomographisi ile miyokardial kan akımı ve metabolik aktivitesi kantitatif olarak gösterilebilir.¹²⁸⁻¹²⁹ Hem bazal akım hemde hiperemi akım değerleri (intravenöz dipiridamol sonrası), koroner akım rezervinin hesaplanması için elde edilebilir.¹³⁰

İşlem, dipiridamol veya adenozin sonrası koroner damar yatağındaki vazodilatasyona sekonder hiperemiye dayandığı için endotelial fonksiyonun indirekt göstergesidir.

Noninvasiv olması, sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmasına rağmen yüksek maliyeti ve radyonüklid madde üretimindeki zorluk nedeniyle yaygınlaşmamıştır.

▪ ENDOTEL FONKSİYONUNUN DOLAŞIMDAKİ BELİRTEÇLERİ

▪ Asimetrik dimetilarjinin(ADMA)

NO sentazın endojen yarışmalı bir inhibitörüdür.

Hiperkolesterolemiklerde, karotis arterlerinde aterosklerozu olan ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozulmuş olan hastalarda plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyeleri yüksek bulunmuştur.¹³¹ Risk faktörleri ve aterosklerozdaki ADMA yüksekliğinin nedeni bilinmemekle birlikte, özellikle hiperkolesterolemisi olanlarda ADMA yıkımından sorumlu enzim aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır.¹³²

▪ Endotelin-1

Muhtemelen vasküler endotel hücresinin yaralanması endotelin-1 üretimini stimüle etmektedir. Mitojenik özelliklerinin yanı sıra endotelin-1'in aterosklerozun başlangıç ve gelişim safhasında da rolü vardır.¹³³

Ateroskleroz, hiperkolesterolemi, sigara içiciliği gibi endotel disfonksiyonunun eşlik ettiği durumlarda plazma endotelin-1 düzeyleri yükselmektedir.¹³⁴ Okside LDL de endotelin-1 üretimi ve salınımını arttırmaktadır.

İnvazif koroner testlerle endotelial disfonksiyon saptanan grupta endotelin-1 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹³⁵

Ayrıca endotelinin hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliğinde görülen uza miş vazokonstriksiyon, myokard infarktüsü, Reyanud's hastalığı ve subaraknoid kanamada orta ya çıkan vazospazm durumlarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.¹³⁶

- **Von Willebrand faktörü**

Von Willebrand faktörü (vWf) başlıca endotel hücrelerinde sentezlenen glikoprotein yapıda bir moleküldür ve koagülasyon sisteminde önemli rol oynamaktadır. Son yapılan çalışmalarla yükselmiş plasma vWf seviyelerinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda, tekrarlayan olay riskini predikte edebileceği düşünülmektedir.¹³⁷

Ayrıca hiperkolesterolemik hastalarda da yüksek olarak tesbit edilen vWf, uygun antihiperlipidemik tedavi ile normal sınırlara gerilemektedir.¹³⁸

- **Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)**

Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda yüksek tPA antijen düzeylerinin miyokard enfarktüsü ve inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.¹³⁹

İntima-media kalınlığının değerlendirildiği ARIC(Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında da subklinik karotid aterosklerozda tPA ve PAI-1 düzeylerinin yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.¹⁷

Bütün bunlar kardiyovasküler komplikasyonların meydana gelmesinden yıllar önce fibrinolitik sistemin aktif hale gelebildiğini göstermektedir.

- **Adezyon molekülleri**

Dolaşan lökositler ve vasküler endotel arasındaki ilişkileri düzenleyen adhezyon molekülleri de endotel disfonksiyonu tanısı için kullanılabilir. Çalışmalar en çok VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin üzerinde yapılmıştır.^{140,141}

2.1.3,4 ENDOTEL DİSFONKSİYONU TEDAVİSİ

Yapılan çalışmalarda endotelyal disfonksiyonun hayvan modelleri ve insanlarda bazı girişimlerle düzeltilebileceği gösterilmiştir.

Tablo 9.

Endotel Disfonksiyonu Tedavisi	
Akut	Kronik
Plazmaferez	Statinler
ACE inhibisyonu	ACE inhibisyonu
Antioksidanlar (Vit C, E)	Antioksidanlar (Probukol, Statinler)
Östrojen	Östrojen
L ve D-arjinin	L-arjinin
Tetrahidrobiopterin	Östrojen + progesteron
Metiltetrahidrofolat	Egzersiz
Deferoksamin	
Glutasyon	
Kalsiyum kanal blokerleri	

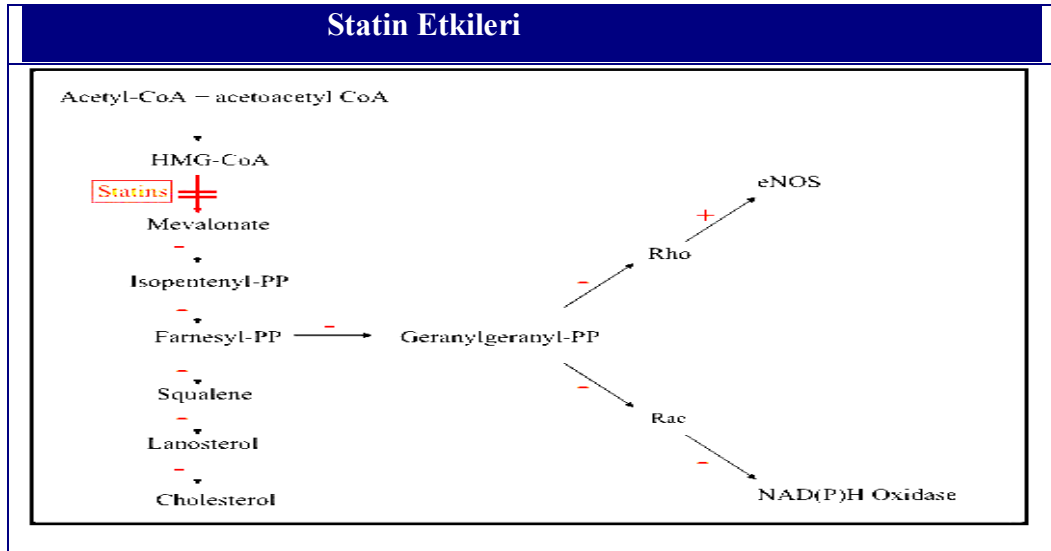
▪ Kolesterol Düşürücü Tedavi

Ohara ve arkadaşları ilk defa kolesterolden zengin beslenen tavşanların aortlarında superoksit oluşumunun arttığını göstermişlerdir.¹⁴¹ Dietle alınan kolesterol miktarının azaltılması endotele bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gibi, süperoksit anyonlarının oluşumunu da azaltmıştır.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda LDL düşürücü tedavinin koroner arterlerin asetilkoline olan cevabını düzelttiği ortaya konmuştur.¹⁴²

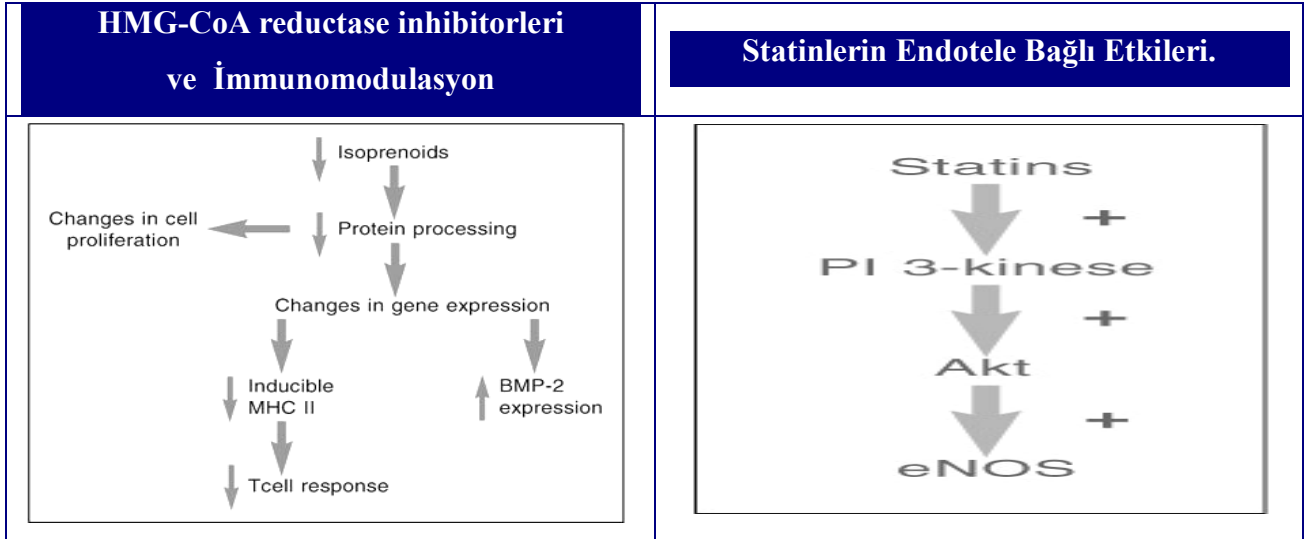
Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olmakla birlikte, statinler bu etki konusunda en başarılı ajanlar olarak gözükmektedir. Statinlerin endotel disfonksiyonlarını düzeltmedeki etkisinin kolesterol değerlerini düşürmedeki etkisinden bağımsız olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.¹⁴⁵

Statinlerin bu endotel koruyucu etkisi, antioksidan özellikleri, anti-enlamatuar etkileri ve NO biyoyararlanımı düzeltmeleri ile alakalıdır.¹⁴⁵



Şekil10.Raggatt L, Partridge N. Drugs. 2002; 62(15):2185-2191

Isoprenoid sentezini inhibe etmeleri önemlidir..Hepatik hücreler dışındaki isoprenoid metabolizmasının inhibisyonu peliotropik etkiler göstermektedir.Isoprenoidler hücrel diferansiasyon,proliferasyon ,süperoksid jenerasyonu ve hücre büyüme faktörleri için gereklidir. Isoprenoidlerin inhibisyonu ile inflamasyon mediatörlerinin sekonder mesengerleri üzerindeki aktivatör etkisi baskılanmaktadır.



Şekil11 . Raggatt L, Partridge N.

Drugs. 2002; 62(15):2185-2191

Şekil12 .Wolfrum S, Jensen K, Liao J.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23(5):729-736.

Phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt pathway (PI3-kinase/Akt pathway) yolunda ise upregülasyon yaparlar.Bu enzim eNOS u aktive etmektedir.

PI3-kinase aktivasyonu ile İntegrin lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) blokaja uğramaktadır.Bu yolla lenfosit resirkülasyonu,T hücre aktivasyonu ve migrasyonu engellenmektedir. .

Henüz tam açıklanamamakla birlikte adhezyon molekülleri ve IL6 ve IL 8 üzerinde inhibitör etkinlik göstermektedir. High sensitivity C-reactive protein ,inflamasyonun göstergesidir ve hiperkolesterolemik hastalarda statin tedavisi sonrası azalmaktadır.

Gen ekspresyonu üzerinde hayvan çalışmalarında bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Class II major histocompatibility complex (MHC II) genleri ekspresyonuna ise inhibitör etkinlik tespit edilmiştir.T hücre aktivasyonu MHC aktivasyonuna bağlıdır.

Statinlerin bu etkilerinden dolayı endotel disfonksiyonunun tedavisinde ve kardiyovasküler primer ve sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁹

▪ **Antioksidan Tedavi**

Keaney ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneylerinde probukol ve antioksidan vitamin tedavisinin LDL kolesteroldeki azalmanın ötesinde endotel fonksiyonlarında düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁰

Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda C vitamini ön kol endotel bağımlı vazodilatasyonunu düzeltmektedir.¹⁵¹

Alfa tokoferolün LDL oksidasyonunu önlediği bilinmesine rağmen,insanlarda E vitamini ile yapılan çalışmalarda endotel bağımlı vazodilatasyon üzerine herhangi bir etki gösterilememiştir. Hiperkolesterolemisi olan hastalarda E vitamini tedavisinin P-selektin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.¹⁵²

Glutathion¹⁵³, Naseltilsistein¹⁵⁴,Vitamin-C ^{155,156,131} gibi antioksidanların, aterosklerotik bireylerde koroner ve periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir.

▪ **ACE inhibitörleri**

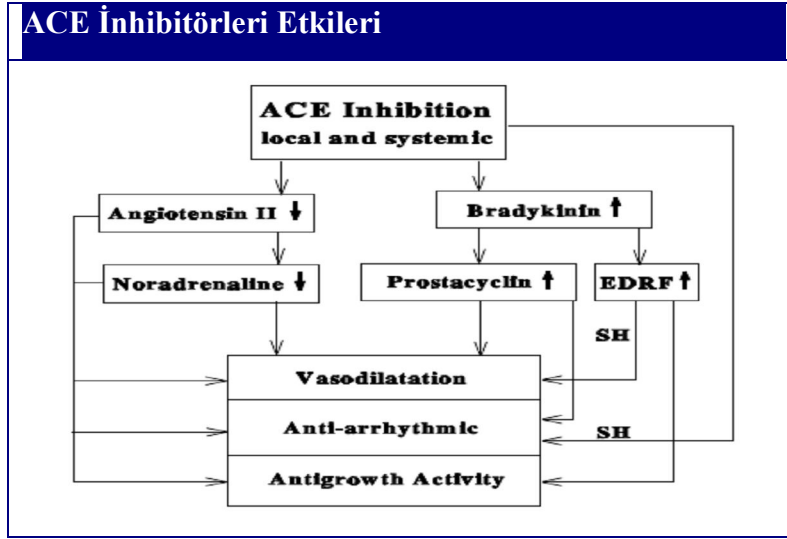
Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin faydası bilinmemekle birlikte ACE inhibitörleri endotelyal fonksiyonları düzeltebilmektedir.¹⁵⁷

Anjiyotensin II membrana bağlı NADH/NADPH yolu ile superoksit radikalleri üretir ve endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. ACE inhibitörleri endotel fonksiyonlarını anjiyotensin II seviyelerini azaltarak ve bradikinin ve NO seviyelerini arttırarak düzeltir.

ACE inhibitörlerinin doku etkilerindeki potansiyel farkları ortaya koymak ve bradikinin etkisini anlamak için koroner arter hastalığı olan 80 hastada quinapril,enapril, losartan ve amlodipin karşılaştırılmış, 8 haftalık tedavi sonunda brakiyal arter akım bağımlı

vazodilatasyonunda düzelme sadece quinapril grubunda görülmüştür. Bu durum vazokaktif medikasyonlar arasındaki potansiyel farklılığı göstermektedir.¹⁵⁸

Ayrıca ACEi'ler "endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün" etkisi artırırlar.



Şekil13.

▪ Hormon Replasman Tedavisi

Postmenapozal kadınlarda yapılan çalışmalar asetilkolinle oluşan vazokonstriksiyonun, intarkoroner östrojen injeksiyonunundan sonraki 10 dakika içerisinde düzeldiğini göstermiştir.¹⁵⁹ Östrojenin bu şekildeki akut etkilerinin NO sistemi üzerinden olduğu düşünülmektedir. Östrojen tedavisine progesteron ilave edilmesi, östrojenin bu etkilerini zayıflatmamaktadır.¹⁶⁰ Östrojen replasman tedavisi LDL oksidasyonunu azaltarak endotel disfonksiyonun düzelmesine yol açar.¹⁶¹

▪ Diğer tedaviler

L-arjinin desteği ile NO üretiminin artırılmasının vasküler relaksasyon üzerine olumlu etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tetrahydrobiopterin, metiltetrahydrofolat, deferoksamin, glutatyon gibi diğer bazı moleküller halen araştırma aşamasındadır.

2.2 KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ

Bilindiği üzere koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteri yollar düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otonöregülasyon çok önemlidir ve bu regülasyonun en önemli araçları NO ve endotelindir.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır .

Tarihsel süreçte ilk kez 1972’de Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum Yavaş Koroner Akım (YKA) olarak adlandırılmıştır. Bu durumun koroner mikrosirkülasyon daki anormalliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür.⁸²

Pekdemir ve arkadaşları ile Çamsarı ve arkadaşları, yavaş koroner akımlı hastalarda istirahat te ve gerek atrial “pacing” gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, nitrik oksid (NO) konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemişlerdir .¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Mangieri ve arkadaşları¹⁶⁹, tespit ettikleri 20 YKA hastasından yaptıkları LV endomiyo kardiyum biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyel anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini , dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir. Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokleri olarak bilinen mibefradil, YKA’lı hastalar da koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir.¹⁷⁰ Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır.

Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultra sonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intra koroner basınç (Pressure-Wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vaka ların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir.^{171,172}

Pekdemir ve ark. YKA hastalarında, epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lüme ni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır.^{166,173,174} Yine, bu çalışmalarda, mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında ve FFR değerleri arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı.

YKA'lı hastalarda, tüm bu çalışmaların gösterdiği gibi, iskeminin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır. Bu hastaların farklı metodlarla %30-80'inde iskeminin varlığı kanıtlanmıştır:

- Miyokardiyal laktat oluşumu ve O2 kullanımı gibi metabolik süreçler 175,176,
- egzersiz EKG'si 171,166,167,177,
- Talyum-201 ile yapılan MPS 11,175,178,179

YKA'ın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır.^{82,83}

▪ Klinik Presentasyon

Tıkaçıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi tüm iskemik tablolarla karşılaşılabilceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Efor anginası,^{1,166,167,171,174-178} stabil olmayan anjina pektoris (USAP) ve Non-Q MI¹⁸⁰, Q dalgalı MI ^{181,182} şeklinde presente olabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla ¹⁶⁹ oluşabilir.

Bu hastalar, genelde, verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar.¹⁸⁰

Bu hastalarda, QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen kardiyak mortalite nin düşük olduğu görülmüştür.¹⁸³

Genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur.

▪ Tanı

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılmaktaydı .¹⁸⁵

1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu "TIMI akım derecelendirilmesi (TIMI flow grading(TFG))", trombolitik yapılan hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (Tablo-1). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır. ¹⁸⁶⁻¹⁹⁰

Tablo10.

TIMI Akım Derecelendirmesi		
TIMI 0	Perfüzyon yok	Oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok
TIMI 1	Perfüzyon olmadan penetrasyon	Kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sineanjiografi çekimi esnasında obstrüksiyona distal tüm koroner yatağa ulaşamaz.
TIMI 2	Parsiyel perfüzyon	Kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, obstrüksiyona distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.
TIMI 3	Komplet perfüzyon	Obstrüksiyona distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuk olur.

Ancak, görsel değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazlaca olabilmektedir. Tanımın standardizasyonu için kişiler arası değişkenlikten hatta aynı operatörün farklı değerlendirmeleri olabileceğinden hareketle çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

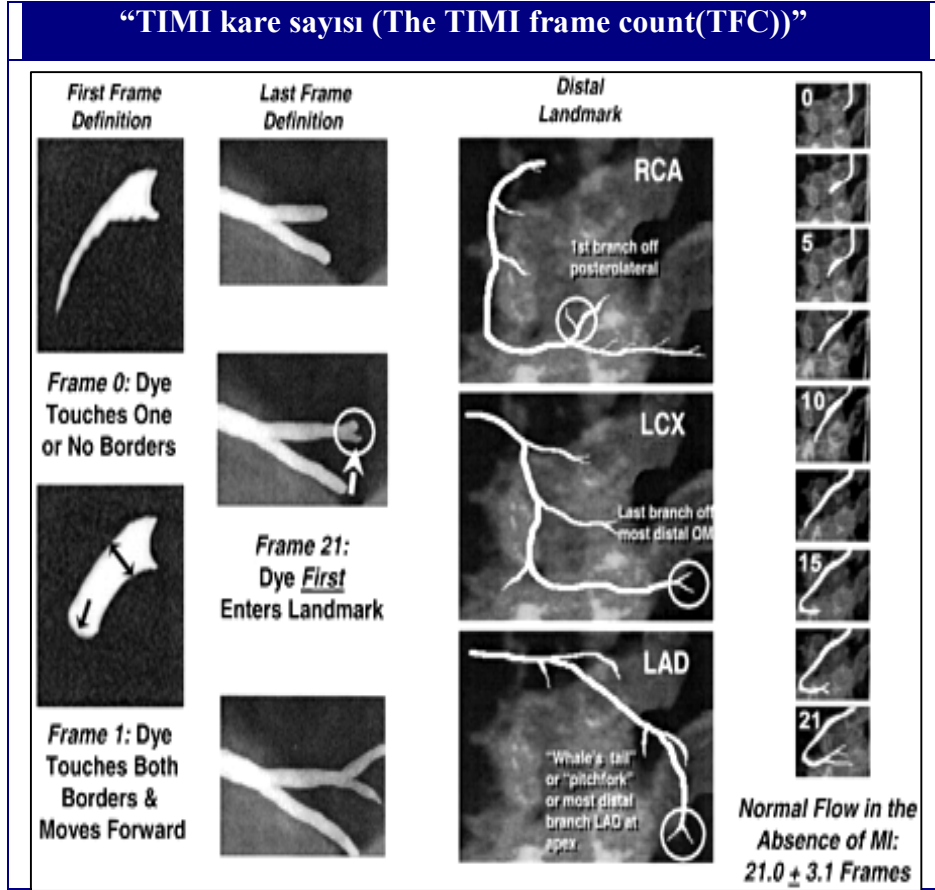
Koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında “TIMI kare sayısı (The TIMI frame count(TFC))” kavramı geliştirilmiştir.¹⁹²

Sonrasında, Gibson ve arkadaşları, objektif ve niceleyici olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir.¹⁹³

▪ TIMI Kare Sayısı Yöntemi İle Derecelendirme:

Bir koroner arterin kontrast madde dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır.

Şekil-14’de görüldüğü gibi ilk kare, arter orijinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise,her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir:



Şekil 14.

Kontrastın ulaşması gereken distal belirleyici noktalar:

Sol ön inen arter (LAD) :Bıyık “moustache” olarak adlandırılan distal bifurkasyon

Sirkumfleks arter (Cx) :Sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyon

Sağ koroner arter (RCA) : Posterolateral arterin(PL) ilk yan dalının çıktığı en son nokta

Yapılan ölçümlerde LAD'nin RCA ve Cx'e göre ortalama 1,7 kat daha uzun olduğu görülmüştür. Hesaplanan LAD kare sayısı 1.7'ye bölünerek “Düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı(corrected LAD(cLAD))” elde edilmiştir.

78 normal koroner arteri olan hastadan elde edilen verilere göre;

- LAD :36.2±2.6,
- Cx :22.2±4.1,
- RCA :20.4±3.0 kare uzunluğunda saptanmıştır.

Bu verilere göre, yapılan araştırmalarda bu değerlerin belirlenmiş standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen darlık vs.'ye sahip olmayanlar “Yavaş Koroner Akım Hastaları” olarak tanımlanmışlardır.

Çalışmamızda hasta grubumuz için belirgin koroner darlığı olmayan hastalarda TIMI Kare Sayısı Yöntemi ile koroner kan akım hızı değerlendirilerek Koroner Yavaş Akım tanısı alan hastalar seçilecektir.

2.3 KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI

İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür . Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortada ki İMK' nin ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir .1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin kolaylıkla incelenebilmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda karotis İMK ateroskerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır .

İMK ,intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir .194Karotis arter intima – media kalınlığı (KİMK) ve genişleyebilirliği yapısal ve fonksiyonel damar duvar özelliklerini göstermektedir.195 İntima-media kalınlığı erken aterosklerotik değişikliklerin oldukça duyarlı bir göstergesidir ve bir çok kardiyovasküler riski bulunan hasta gruplarında yüksek bulunmuştur

Birçok toplum tabanlı çalışmada karotis arter intima –media kalınlığı yaygın kardiyovasküler hastalıkla ve risk faktörlerinin varlığıyla ilişkisi gösterilmiştir. 196,197. Ayrıca MI ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır .194

Bots ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KKA İMK ile ‘ankle-brachial index’ bakılan alt ekstremitte arterlerinin ateroskerozu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.198 Karotis arter İMK ile periferik arterlerin ateroskerozu arasında anlamlı ilişki başka çalışmalarla da desteklenmiştir.198-200

Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter ateroskerozu ile olması beklenerek yapılan çalışmalar artmış İMT ile artmış MI ve strok insidansı arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları artmış İMT'nin jeneralize aterosklerozun bir belirteci olduğu görüşünü desteklemektedir .201

Artmış karotis arter İMK bir çok kardiovaküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır. 202Bu yakın ilişkiyen dolayı karotis arter İMK atherosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

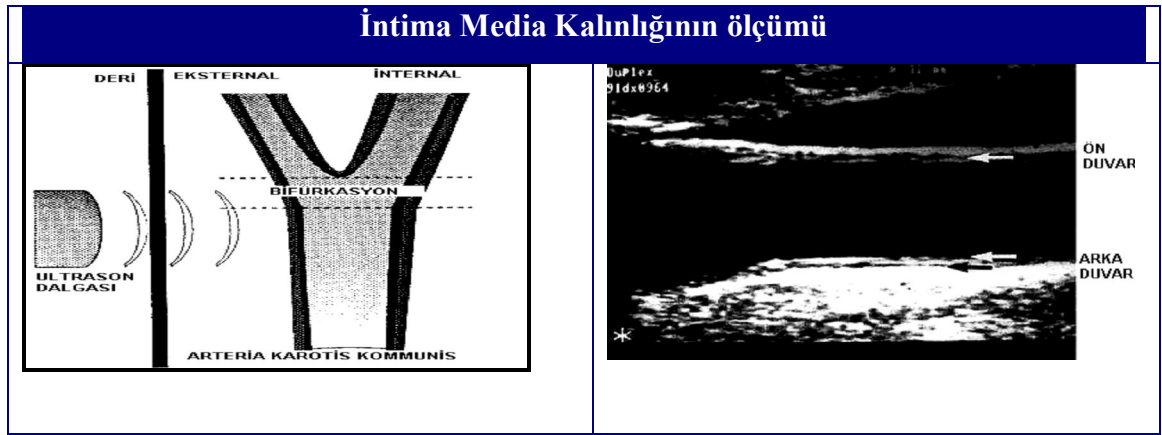
B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (İMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır.^{124,203-208}

İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis kommünis (KKA) kullanılmıştır. Internal karotis arter (İKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır.²⁰⁹⁻²¹⁰

KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır.İKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA, KKA'e göre incelemesi daha zordur. Yalnız KKA'in aterosklerotik lezyonları, İKA'e göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden İKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir.²¹¹

Genel olarak kabul gören kavram toplam 12 yerden ölçüm yapılmasıdır: KKA, İKA, Karotid bifürkasyon.



Şekil 15.

Bu üç lokalizasyonun her birinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar İKM hem sağ hemde solda olmak üzere ölçümleri yapılmalıdır. Bu toplam 12 bölgeden ölçmenin, tek bir bölgeden ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu öngörme değeri daha fazla bulunmuştur.²¹²

Bir çok çalışmada karotis arter İMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka (uzak)duvarın İMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön(yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır .^{214,215} Ön (yakın) duvar İMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir. ²¹⁶ Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde ön ve arka duvar İMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur.²¹⁷

Karotis İMK araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. řu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir.²¹⁸

2.5 AORT ELASTİK ÖZELLİKLERİ

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin damarlar üzerine olan etkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu risk faktörlerinin büyük damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu bu damarların sertleştiği diğer bir tabirle "stiffness" e maruz kaldıkları artık bilinmektedir.

Özellikle büyük damarlardaki "stiffness" çalışmaları ile bu sürecin direkt olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilediği bulunmuştur. ¹⁹

Aortanın elastik özellikleri aynı zamanda endotel disfonksiyonuna sebep olan ve bilinen koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkilidir. Hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların seyrinden etkilenmektedir. ²⁰ Aortun elastik özelliği sol ventrikül fonksiyonu ve koroner kan akımı için önemli bir göstergedir. Artmış aortik sertlik, yüksek sistolik basınca artmış ventriküler afterload ile birlikte artmış nabız basıncına, düşük subendokardial kan akımına ve periferik arterlerde artmış pulsatif strese sebep olurlar. ^{21,22}

Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında büyük yararı vardır. ²¹⁸ Aort sertliği, aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir. ²¹⁹

İnvaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç-çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirildiği Stefanadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. ²³

Tablo 11. ²²⁰

Aort Sertliğini Etkileyen Faktörler	
Fizyolojik	Yaş, cinsiyet, Ağırlık, Hormonal Durum, Genetik, Kan basıncı
Çevresel	Beslenme, Sigara, Egzersiz Kapasitesi
Hastalıklar	Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Diabet, Koroner Arter Hastalığı, Renal Yetmezlik

Yapılan hayvan çalışmalarında kolesterolden zengin beslenmede arteriyel elastisitede bozulma ve kolesterolden zengin beslenme kesildiğinde ise iyileşme olduğunu göstermiştir. ²²¹

Yaş kendi başına arteriyel duvar değişiklikleri oluşturarak eşlik eden aterosklerozla beraber arteriyel mekanik özellikleri değiştirir. ²²²⁻²²³

Hipertansif hastalarda aortun elastik özelliği azalır. Aortun elastikiyetinin bozulması aterosklerotik lezyonların mekanik etkilerine ve anormal aort duvar beslenmesine bağlanmıştır. Yapısal ve makroskopik değişiklikler aort duvarının elastik performansının bozulmasından sorumlu tutulmuştur .224

Aortun elastikiyetinin ekokardiyografik ölçümleri aorttaki mekanik özelliklerin değişimlerini hassasiyetle değerlendirebilmektedir .225

Çin popülasyonunda yaşları 2 ay ile 94 yıl arasında değişen eşit ateroskleroz ve farklı hipertansiyon prevalansı taşıyan kişiler arasında yapılan bir çalışmada aortik nabız dalga basıncı ölçmüştür. Nabız dalga basıncı yaşla önemli ölçüde artmış fakat düşük prevalanslı hipertansiyon popülasyonunda daha az artış olmuştur. Önemli olarak aortun yaşa bağlı değişimlere periferik arterlerden daha meyilli olduğunu gösterilmiştir.226

Rajkumar ve arkadaşları ,östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını nitrik oksit mediatörlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmektedir.Koroner arter hastalıklı ya da hastaliksız postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımaları azalttığı saptanmıştır .227 Sağlıklı bir kadında arteriyel sertlik menapozla kadar erkeklerinkinden düşük olma eğilimindedir ancak postmenapozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki farkın azaldığı bildirilmiştir.228,229 Fakat cinsiyet farklılığının periferik arterlerde aortadan daha önemli olduğu saptanmıştır.230

Kısa boy yüksek sistolik basınç, yüksek nabız basıncı ve yüksek sıklık arteriyel stres anlamına gelmektedir.

Çoklu progresyon analizleri göstermiştir ki; kan basıncı aortik nabız dalga basıncı için, aterosklerozun iyi bilinen yaş, kan lipidleri ve sigara gibi diğer risk faktörlerinden daha belirleyicidir.231 Yüksek gerilim basıncı durumunda , gücün büyük bölümü elastin fiberler yerine daha az genişleyebilen kollagen fiberlere taşınır. Kan basıncının sadece hipertansiyonlu hastalarda değil, normal popülasyonda da arteriyel sertlik için önemli ve bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur.232

Japonya' da balıkcı ve çiftçi kasabalarında oturanlar aortik sertlik açısından karşılaştırıldığında, popülasyondaki yüksek balık tüketenlerden önemli ölçüde daha düşük aort sertliği olduğu ortaya çıkmıştır. Balık yağının hücresel büyüme faktörlerini ve monosit migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirilmiştir. 233

Bağımlı sigara içicilerinde, sigara içmek aortun elastik özelliğini akut olarak azaltır. 224 Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir.234 Akut sigara içimi aort genişleyebilme yeteneğini de önemli ölçüde azaltmaktadır.235

Aortik sertlik egzersiz kapasitesi ile karşılıklı ilişki göstermektedir.Vaitkevics ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arteriyel sertlik parametrelerinin fiziksel aktiviteyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Monolon egzersiz testinde ölçülen maksimum oksijen tüketimiyle aortik nabız dalga basıncı ile artış indeksi ters orantılı olarak değişmektedir.²²⁹

▪ **Hipertansiyon**

Hipertansiyona bağlı arteriyel elastik özelliklerin fonksiyonel değişiminde farklı patolojik faktörler rol almaktadır.Bu grupta artmış düz kas tonusu ²³⁶ , heterojen yapısal değişiklikler (intima -media kalınlaşması) ²³⁷ ve azalmış vazo vazorum akımı ²³¹saptanmıştır.

Genellikle yaşla görülen olumsuz etkiler hipertansiyonda artmaktadır.²³⁸ Hipertansif hastaların nabız dalga basınçları normal kişilerinkinin 15 yıl sonraki değerine denk geldiği tespit edilmiştir. ²³⁸

Benzer sistolik kan basıncına rağmen, yaşa bağlı nabız dalga basıncındaki artış normotansiflere göre iyi kontrol edilmiş hipertansiflerde daha belirgindir. ²³⁹

▪ **Hiperkolesterolemi**

Arteriyel duvarda ateromatöz plak oluşumu ve aterosklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipidleri tarafından indüklenmektedir.

Maymunlarda aortik sertliği yakından yansıtan nabız dalga basıncı ile diyet ilişkisi araştırılmış. Farrar ve arkadaşları nabız dalga basıncının düşük kolesterolü diyetle beslenildiğinde gerilediğini ve normal diyetle eskiye döndüğünü göstermiştir.

Ailesel hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda, aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek aortik distensibilite olduğunu saptanmıştır .²³⁹

Tomochika ve arkadaşları, ailesel hiperkolesterolemisi olanlarda aort sertliğinin normal gruba göre önemli ölçüde artmış olduğunu ve tedavi öncesi kolesterol seviyesiyle korele olduğunu bildirmişlerdir.²⁴⁰ Bazı hastalarda kolesterol diyetle ve lipid düşürücü ilaçlarla aort sertliğinin önemli ölçüde azalmıştır. Aynı şekilde normotansiflerde ve tedavi almayan hipertansiflerde aort kompliyansın artmış total kolesterol ve trigliserid seviyesiyle alakalı olduğu belirtilmiştir .²⁴¹

- **Diabet**

Yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre insülin bağımlı ve bağımsız kadın diyabetiklerde aortik sertliğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. ²⁴²

- **Koroner Arter Hastalığı**

İnvaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç-çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirildiği Stefanadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ; koroner arter hastalığı olan hasta larda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. ²³

Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı fatal ve nonfatal kardiyak olaylarda önemli risk oluştururlar. ²⁴³

Büyük arterlerin elastisite değişiklikleri nabız basıncıda da değişiklikler oluşturabilir. Yapılan çalışmalar yüksek nabız basıncının kardiyovasküler mortalitede özellikle koroner mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. ²⁴³ Nabız basıncı ölçümü bireysel risk değerlendirmesi yapılmasında ve buna uygun terapötik kararın alınmasında yardımcı olabilir. Diğer bilinen risk faktörleri ile karşılaştırıldığında miyokard infarktüsünde nabız basıncı prediktör bir faktör olarak ayırt edilir. ²⁴³ Buna rağmen nabız basıncı ölçümü tek başına aortik elastisite özelliklerini yansıtmaz.

Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışma koroner arter hastalığı dışlansa dahi hipertansiyonlu ve diyabetli hastalarda aort damar sertliğinde bir artış olduğunu rapor edilmiştir. ²⁴⁴

- **Serebrovasküler Hastalık**

Stroklı popülasyonda artmış aortik sertlik olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. ²⁴⁵

- **Renal yetmezlik**

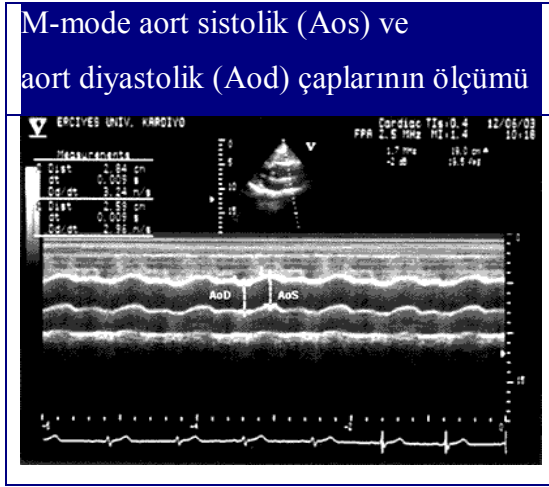
Yaşla ve basınçla eşleştirilen normal kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgası daha fazla yükselmiştir. Arteriyal duvar sertliği femoral ve brakial arterlere göre aortada daha belirgindir. ²⁴⁶

Son dönem böbrek hastalarında mortalite oranları Blacher ve arkadaşları tarafından analiz edildiğinde bütün sebepler içinde ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalitede aortik sertliğin güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir. ²⁴⁷

▪ AORTİK STİFNES TANISAL PARAMETRELER

Aortun gerilimi ve esnekliği, aortun elastik özelliklerini belirten parametrelerdir .248,249

Aortun elastik özelliklerini gösteren indeksler ve hesaplanması:



Parasternal uzun aks ekokardiyogramda aort kapağının 3 cm üzerinde, M-mode ekokardiyografiyle üst duvarın alt kenarıyla alt duvarın üst kenarı arasında aortun sistolik ve diyastolik iç çapları ölçülür.

Aortun sistolik (AoS) çapı aort kapağı tam açıkken , aortun diyastolik (AoD) çapı elektrokardiyografide QRS'in tepe noktasına uyan noktada ölçülür. (Şekil 16).

Şekil 16.

Aort elastikiyet parametreleri olarak;

i) Aortik "strain" ²⁵⁰

ii) Distensibilite"²⁵⁰⁻²⁵³ tanımlanmıştır.

Bu parametrelerin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanılmaktadır.²⁵⁴⁻²⁵⁶

Aortik Strain (%)= (sistolik çap-diyastolik çap) x 100 /diyastolik çap

Distensibilite(cm2. dyn-1)= 2(aortik strain)/(sistolik basınç-diyastolik basınç)

2.5. ANJİOTENSİN CONVERTİNG ENZİM (ACE) GEN POLİMORFİZMİ

Anjiotensin Converting Enzim (ACE) geninin endotel disfonksiyonuna sebep olabilecek pek çok gen arasında en çok araştırılan ve ateroskleroz gelişimi üzerinde en etkili genlerden biri olduğu gösterilmiştir .^{24,25}

ACE geni polimorfizmi, ACE ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Bu gen ACE düzeyini arttırdığından, AII oluşumu artışı ve bradikinin kallikrein sisteminin bloke oluşu nedeniyle nitrik oksit (NO) ve diğer vazodilatör prostaglandinlerin salınımı azalır , endotel disfonksiyonu ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonu aterosklerozun öncüsüdür.

DI alellilerde gözlenen düşük ACE aktivitesi, bradikininin yarı ömrünün artması ve anjiotensin II üretimindeki azalma, endotele bağlı artmış vazodilatasyon sebebiyle ACE genotipinin fizyolojik önemini vurgulamaktadır .

Çalışmalar göstermiştir ki , artmış Ang II üretimi NADH/NADPH oksidaz aktivitesi üzerinden süperoksit seviyelerini artırmakta ve bu yolla nitrik oksidin (NO)biyoaktivitesini azaltmaktadır .^{27,28,29,30} Dolayısıyla Ang II, damar tonusunun fizyolojik dengesinde önemli rol oynamaktadır. Delesyon allelinin varlığının dolaşımda ve dokuda daha yüksek ACE ve anjiyotensin II (Ang II) seviyesi ile birlikteliği saptanmıştır.³¹ DD genotipli kişilerde yüksek ACE düzeyleri AII oluşumunu arttırdığından çeşitli mekanizmalarla iskemik olaylar başlayabilir.

ACE vasküler endotelial hücreler tarafından sentezlenir ve klas I integral ektoenzim olarak plasma membranına eksprese edilir. ²⁴ ACE gen ekspresyonu hala büyük ölçüde bilinmemekle birlikte doku özgül olabileceği düşünülmektedir.²⁵

Endotel hücrelerinde membrana bağlı olarak bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I (AI)'in anjiyotensin II (AII) ye dönüşümünü ve bradikininin parçalanmasını sağlayarak dolaşımdaki homeostazda önemli rol oynar. Dolaşımdaki AII düzeyi, AI düzeyi ve ACE aktivitesine bağlıdır. Dolaşımdaki ACE nin çoğu vasküler endotelden kaynaklanır. Fonksiyonel olarak benzer, birbiri ile ilişkili dolaşımda ve dokuda olmak üzere iki renin anjiotensin sistemi (RAS) vardır. Doku RAS aktivitesinin artmasında ACE düzeyi en önemli faktördür. Böylece doku AII düzeyi de artar.

ACE polimorfizminde, delesyon (D) ve insersiyon (I) alleli olmak üzere iki allel ve DD, DI ve DII olmak üzere 3 tip genotip belirlenmiştir .²⁶

ACE geninin 78 polimorfizmi saptanmıştır.²⁷ Bunların arasında en çok çalışılan ACE insertion /deletion (I/D) polimorfizmidir. ACE geni 17. kromozomda lokalizedir ve genin intron 16.sında 287 baz çiftlik bir kısmının tekrarlanmasıyla bu polimorfizm meydana gelir.^{24,28,29}

Bu polimorfizmde ACE D/D ve I/I homozigot, ACE I/D ise heterozigottur.³⁰

▪ ACE I/D Polimorfizminin Hastalıklar ile İlişkisi

ACE I/D polimorfizmi ile koroner kalp hastalığı, ventriküler hipertrofi, miyokard infarktüsü, koroner anjioplasti sonrası restenoz, kardiyomiyopati ve ani kardiyak ölüm gibi birçok patolojik durumun gelişimi arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir. 257-262

Türk toplumunda da koroner arter hastalığı ile D aleli arasında bir ilişki olabileceği saptanmıştır.263

DD genotipli kişilerde sol ventrikül sistolik performansının azalmasında, ilerleyici sol ventrikül dilatasyonunda, kalp yetmezliğindeki hastaların mortalitesinde II genotipli kişilere göre bir artış olduğu bildirilmektedir.264,265

ACE D aleli kişilerde plazma ACE aktivitesinin, ACE I aleli kişilere göre daha yüksek olduğu yapılan araştırmalarla bildirilmiştir . 266

ACE genotipine göre damar duvarında yapısal değişiklikler olduğu da bildirilmektedir .267,268

Serum ACE aktivitesi ile miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığı arasında da bir ilişki bulunduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır.269,270

Renin anjiotensin aldesteron sisteminin ürünlerinin de proinflamatuvar etkilerinin bulunduğu ve aterosklerotik süreçte rol aldığı bilinmektedir. O'Brien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sklerotik aort kapakta anjiotensin konverting enzim/ACE aktivitesinde artış görülmüştür.271

Anjiotensin-1 reseptörü Anjiotensin II için ana reseptördür ve bu reseptöre aort kapak lezyonlarında rastlanmıştır.271 Kapaktaki Anjiotensin II düzeyiyle apoprotein B düzeyi arasında ilişki belirlenmiştir.271

3. MATERYAL VE METOD

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Angina veya eşdeğeri yakınmalar ile kliniğimize koroner anjiyografi planlanarak sevk edilmiş veya kardiyoloji polikliniklerimizde değerlendirilerek koroner anjiyografi planlanan hastalardan ;koroner anjiyografilerinde sonuç olarak “Koroner Yavaş Akım” tanısı alan ve çalışmamamızdaki kabul kriterlerine uygun olan hastalarda “Prospektif” olarak planlandı.Kontrol grubu olarak ise koroner anjiyografilerinde normal koroner akım tespit edilmiş ve akımla uyarılan vazodilatasyon testi ile de normal endotel fonksiyonu tespit edilen kişiler çalışmaya alındı.Çalışma protokolüne uygun olarak seçilenler onayları alınarak çalışmaya alındılar.

3.2 ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ VE YÖNTEMLER

▪ Hasta Seçimi:

Angina veya eşdeğeri yakınmalar ile kliniğimize koroner anjiyografi planlanarak sevk edilmiş veya kardiyoloji polikliniklerimizde değerlendirilerek koroner anjiyografi planlanan hastalardan ;koroner anjiyografilerinde sonuç olarak “Koroner Yavaş Akım” tanısı alan ve çalışmamamızdaki kabul kriterlerine uygun olan ve çalışmaya gönüllülük esasına göre rıza gösteren hastalar seçilmiştir. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kardiyoloji Anabilim Dalı Kalp Kateterizasyon Laboratuvarı’nda koroner yavaş akım tespit edilen hastalar arasında çalışma protokolü ve kabul kriterlerine uygun olan 20 hasta ve normal koroner akım tespit edilen 15 normal kişi kontrol grubu olarak erkek yada kadın fark etmeksizin çalışmaya alınmıştır.

▪ Hasta Özellikleri

▪ Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

Anjiyografik olarak Yavaş Koroner Akım tanımlanan hastalar

Anjiyografik olarak Normal Koroner Akım tespit edilenler kontrol grubu olarak

▪ Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1- Akut Koroner Sendrom tanımlanan hastalar
- 2- Myokard Enfarktüs geçirmiş hastalar
- 3- Aort kapakta Orta ve ileri yetersizliği ve stenozu bulunan hastalar
- 4- Mitral kapakta Orta ve ileri yetersizliği stenozu bulunan hastalar

- 5- Triküspit kapakta Orta-İleri yetersizliği ve stenozu bulunan hastalar
- 6- Pulmoner Kapakta Orta-İleri yetersizliği ve stenozu bulunan hastalar
- 7- Dal bloğu olan hastalar
- 8- Atrial Fibrilasyon ritmi olan hastalar
- 9- Hipertrofik veya Dilate kardiomyopatisi bulunan hastalar
- 10- Diabetes mellitus hastalığı olanlar

▪ “Koroner Yavaş Akım Tanısı”

Belirgin koroner darlığı olmayan hastalarda ,“TIMI Kare Sayısı Yöntemi” ile referans noktalara [Sol ön inen arter (LAD) için bıyık “moustache” olarak adlandırılan distal bifurkasyon - Sirkumfleks arter (Cx) için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu - Sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin(PL) ilk yan dalının çıktığı en son nokta]ulaşan kan akımının TIMI kare sayısı sayılarak koroner kan akım hızı için belirlenmiş referans değerlerden(LAD :36.2±2.6, Cx :22.2±4.1, RCA :20.4±3.0) daha uzun olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

▪ Transtorasik ve Vasküler Ultrasonografik Değerlendirme:

Hastaların transtorasik ekokardiyografik ve vasküler ultrasonografik değerlendirmeleri Ekokardiografi Labotuarında tek bir operatör tarafından Vivid 7 Dimension (General Electric, Milwaukee, USA) ekokardiyografi cihazı ile yapıldı.Görüntüler optik disklere kaydedildi.

Transtorasik Ekokardiografik inceleme sol lateral dekübütis pozisyonunda ASE ‘nin yayınladığı transtorasik ekokardiografi yapma kılavuzuna uygun olarak yapıldı.²⁷²

▪ Brakial Arterde Akıma Bağlı Vazodilatasyon

Vivid 7 Dimension (General Electric, Milwaukee, USA) ekokardiyografi cihazının vasküler ultrasonografik değerlendirmeler için kullanılan 12 S probu ile yapıldı .

Supin pozisyonda brakial arter antekübital fossanın 5-10 cm üzerinde uzunlamasına görüntülenerek istirahat çapı alınacak takiben ölçülen sistolik tansiyonunun üzerinde Erka tansiyon aleti manşonu 5dk şişirilerek beklenildi ve sonra manşon indirilerek brakial arter çapı tekrar ölçüldü.Akıma bağlı vazodilatasyon formüllerle hesaplandı.

[Akıma bağlı dilatasyon (FMD) = arter çap değişikliği / bazal arter çapı (%)]

Endotel bağımsız vazodilatasyonun ölçülmesi amacı ile bazal brakial arter çapı ölçüldükten sonra 1 puf Nitrolingual Spray(0,4 mg glicyiril trinitrat) sublingual(SL) olarak hastaya uygulanarak 5 dakika sonra brakial arter çapı tekrar ölçülerek değerlendirildi..

▪ **Karotis İntima Media Kalınlığı**

Vivid 7 Dimension (General Electric, Milwaukee, USA) ekokardiyografi cihazının vasküler ultrasonografik değerlendirmeler için kullanılan 12 S probu ile yapıldı. Supin pozisyonunda hastaların sağ ve sol common karotis arterlerinde bulbusa 2 cm uzaklıkta plak olmayan bölgelerde intima-media kalınlıkları ölçümü yapıldı. Cihazda mevcut olan intima-media kalınlığını otomatik olarak tanıyan ve seçilen alanda toplam 200 ölçüm yaparak ortalamasını alan program kullanılarak ölçümler gerçekleştirildi. Artmış kalınlık toplumda belirlenmiş referans değerlere göre tanımlanmıştır.

▪ **Aortik Stifness**

Vivid 7 Dimension (General Electric, Milwaukee, USA) ekokardiyografi cihazının 4S probu ile parasternal uzun aks penceresinde aort kapak 3 cm üzerinde sistolik ve diastolik aort çapları alınarak ve son 1 ay içinde kalibrasyonu yapılmış Erka tansiyon aleti ile sistolik ve diastolik tansiyonları ölçülerek ; Aort elastikiyet parametreleri tanımlanmış formüller kullanılarak hesaplandı .

[Aortik Strain (%)] = (sistolik çap - diastolik çap) x 100 / diastolik çap

Beta İndeksi = ln (sistolik basınç / diastolik basınç) / aortik strain

Distensibilite (cm². dyn⁻¹) = 2(aortik strain) / (sistolik basınç - diastolik basınç)]254-256

▪ **Angiotensin Converting Enzim Gen Polimorfizmi**

Hastaların 10 cc venöz kanları sitratlı tüplere alınarak topluca çalışılmak üzere - 20 C derecede Biyokimya Laboratuvarında saklandı ve Genetik Laboratuvarında aşağıda belirtilen protokol üzerine çalışıldı.

Kandan lökositlerin hemolizi ve hücre pelletinin sindirilmesi yoluyla deoksiribonukleik asit (DNA) sağlanarak tüm DNA'ların saflığı spektrofotometrik olarak kontrol edildi.²⁷³

Anjiyotensin Converting Enzim I/D Gen Polimorfizmi Tayini

Elde edilen DNA örneklerinde ACE geni I/ D polimorfizmi PCR tekniği ile tespit edilir. ACE DD polimorfizmi için İleri F: 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CCG CCA CTA 3', Geri R: 5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA 3' ve ACE I/D polimorfizmi için F: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3', R: 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3' primerleri kullanılır. DNA örneklerinden ACE gen bölgesinin çoğaltılması için 50 µl hacminde PCR karışımı hazırlanır. Karışım her bir örnek için, 5 µl 10X taq polimeraz tamponu, 2mM'lık 5

μl dNTP karışımı 25 mM'lık 3 μl MgCl_2 , 5 μl primer çifti 0.2 μl Taq polimeraz enzimi ve 31.8 μl ddH₂O içerecek şekilde hazırlanır. PCR koşulları, 94 C°'de 1 dakika denatürasyon, 56 C°'de 1 dakika bağlanma ve 72 C°'de 2 dakika uzama olmak üzere 30 döngü şeklinde gerçekleştirilir.

Amplifikasyon ürünleri %2'lik agaroz jel elektroforezi ile ayrıldı ve etidyum bromür boyası ile DNA, ultraviyole ışığında görünür hale getirilir. ACE I/D polimorfizminin PCR Amplifikasyon Bantları için, MBI Fermentas Gene Ruler 100 bp DNA Ladder (Range: 80-100-200-300-400-500-600-700-800-900-1031 bp) kullanılır. İşlem sonunda transluminatör ile ultraviyole altında jel incelenerek yapılan yorumlama ile toplam 2 saat 30 dakika içerisinde 3 çeşit genotip görüntüsü elde edilir.

190 baz çifti içeren PCR ürünü, DD genotipi (delesyon/delesyon)

490 baz çifti içeren PCR ürünü, II genotipi (insersiyon/insersiyon)

490 baz çifti ve 190 baz çiftini birlikte içeren PCR ürünü, ID genotipi (insersiyon/delesyon) olarak değerlendirilir.^{274,275}

ACE I/D genotipine sahip olguların yanlışlıkla D homozigot olarak değerlendirilmesini önlemek amacıyla, D homozigot olarak tespit edilen DNA'lar insersiyona özgü bir "primer çiftiyle" tekrar işleme tabi tutuldular. Kontrol kalıpları (primer) kullanılarak işlemlerin sağlanması yapılmıştır.

3.3 İstatistiksel Yöntemler

Hastaların koroner yavaş akım değerleri, ACE gen polimorfizm bulguları eşliğinde karotis intima-media kalınlıkları, brakial arter akımla uyarılan vazodilatasyon ve endotel bağımsız değerleri ve aortik stiffness değerlendirmeleri arasındaki korelasyonlar karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen parametrik ve nonparametrik değerler SPSS 15-0 programı ile kişisel bilgisayarda değerlendirildi.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında , anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 20 tane koroner yavaş akım tespit edilen hasta ve 15 tane koroner akımı normal olarak tespit edilen kontrol grubu olmak üzere 35 kişi endotel disfonksiyonu ve ilişkili parametreler açısından incelendi. Demografik özellikleri tablo 12 de göstermiştir.

Özellik	Yavaş akım	Kontrol grubu	P Değeri
Yaş	54,3	55	0,05
Cinsiyet(E/K)	%70-%30	%53-%46	AD
LVEF	%63	%60	0,037
Diastolik disfonksiyon	%55	%46	AD
Hipertansiyon	%55	%40	0,038
Hiperlipemi	%40	%40	0,01
Sigara	%85	%85	AD
Ailede KAH	%47	%25	AD

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu demografik özelliklerin ortanca (median) değerleri .AD: Anlamli değil.

Alt grup analizinde gruplar arasında yaş, sol ventrikül sistolik fonksiyonu(LVEF), hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından anlamlı benzerlik tespit edildi.

Hasta grubunda yaş ortalaması median 50,0 ve persantil 25 ve 75 için 47 ve 65 olarak belirlenirken kontrol grubunda median 53,5 ve persantil 25-75 için 47,2-60,5 olarak belirlenmiştir. p değeri 0,82 dir.

Cinsiyet olarak hasta grubunda 12 erkek ve 13 kadın ; kontrol grubunda ise 8 erkek ve 7 kadın incelemeye alındı. Cinsiyet açısından gruplar benzer değildi.

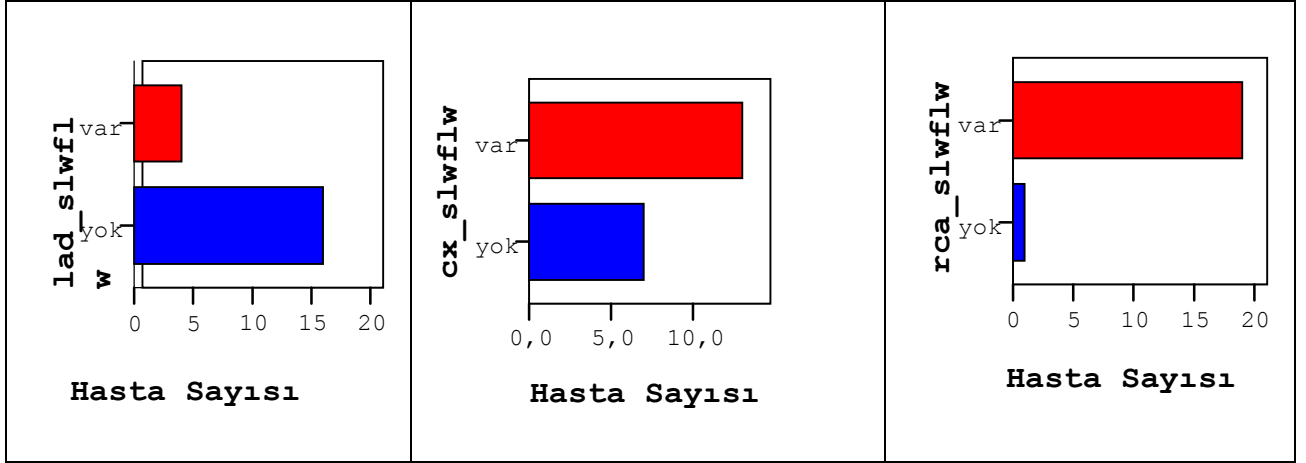
Hasta ve kontrol grupları arasında grubunda sırası ile mean koroner akım TIMI Frame Count (TFC) değerleri LAD için 33,6 /17, Cx için 27,5/14, RCA için 27/14 olarak hesaplandı. Gruplar arası fark ileri derecede anlamlı idi. Tablo13

TFC İncelenen Damar	Yavaş Akım	Kontrol Grubu	P değeri
LAD	33,6	17	0,001
Cx	27,5	14	0,001
RCA	27	14	0,001

Tablo13.

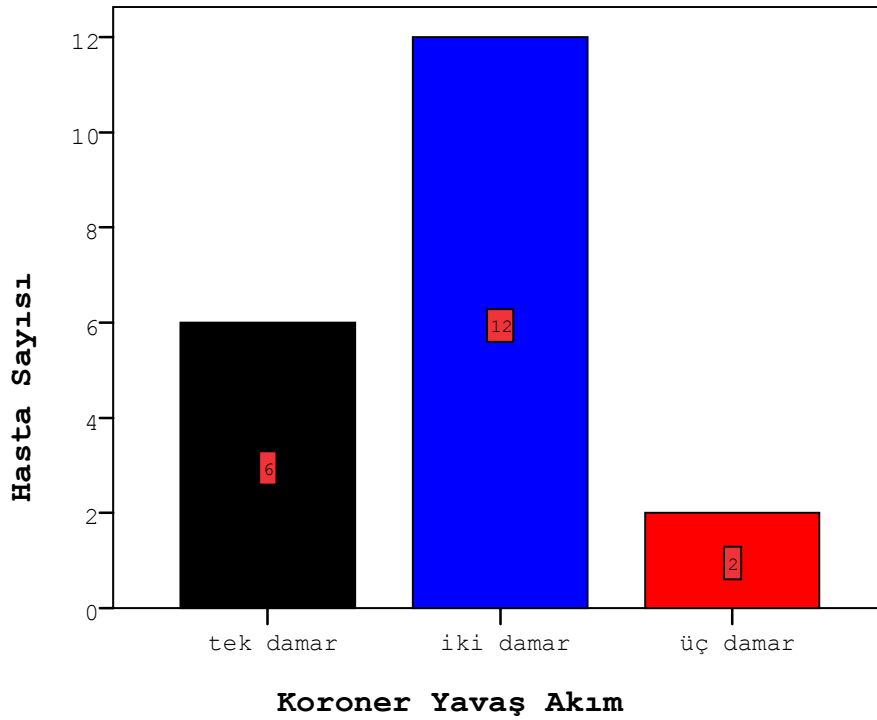
Hasta grubunda tespit edilen koroner yavaş akımın damarlara göre dağılımında en çok RCA da oroner yavaş akım tespit edildi. 20 hastadan 4 de LAD arterde ,7 hastada Cx arter ve 19 hastada RCA da yavaş akım vardı.

Şekil 17. Koroner Yavaş Akımın Damarlara Göre Dağılımı



Koroner Yavaş Akım 6 hastada tek damarda, 12 hastada iki damarda ve 2 hastada üç damarda tespit edildi. İki damar koroner yavaş akım tespit edilen hastalar arasında en çok birliktelik RCA-Cx (10 hastada) olarak tespit edildi. 2 hastada ise LAD ve CX de koroner yavaş akım izlendi. Şekil 18.

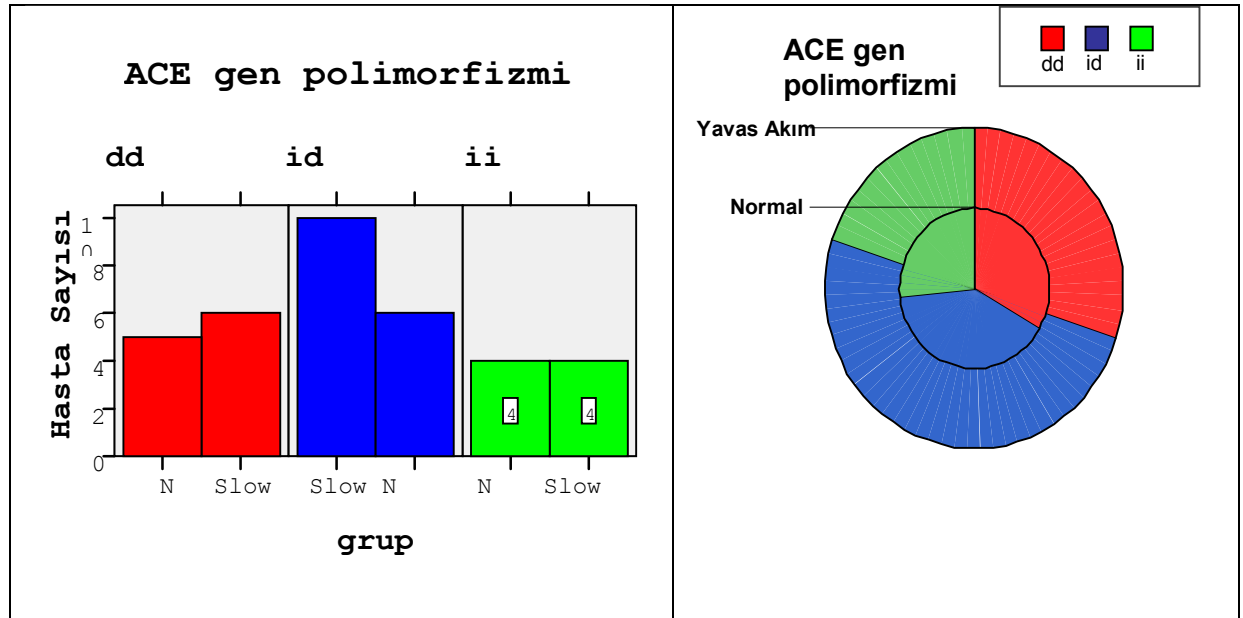
Şekil 18.



Koroner Yavaş Akım tespit edilen hastalarda ve kontrol grubunda ACE gen polimorfizmi ile anlamlı ilişki saptanmadı. Homozigot delesyon, insersiyon aleli ve heterozigot hastalar hasta grubunda sırası ile 6,4 ve 10 hasta (%30,%20 ve %50) ve kontrol grubunda ise 5,4 ve 6 hasta (%33,3,%26,7 ve %40) olarak dağılım gösterdi. Çalışmamız normal dağılım göstermediği için korelasyon analizi anlamlı kabul edilmedi. Bu açıdan daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubuna ihtiyaç mevcuttu. Tablo 13,

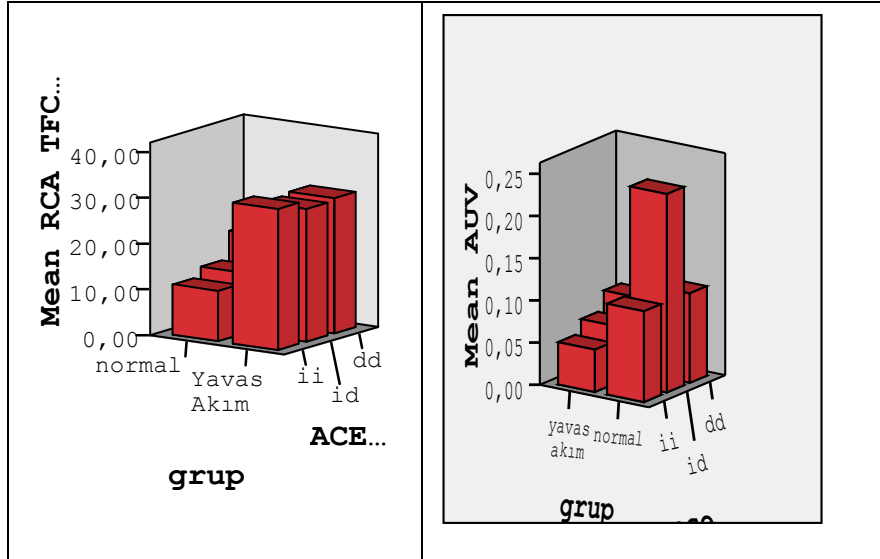
Tablo 13. ACE gen polimorfizminin gruplara dağılımı

ACE GEN POLİMORFİZMİ				
GRUP		DD DELESYON	ID INTERTION_DELESYON	II INTERTION
Normal	Sayı	5	6	4
	% Grup	33,3%	40,0%	26,7%
	% Total	14,3%	17,1%	11,4%
Yavas Akım	Sayı	6	10	4
	% Grup	30,0%	50,0%	20,0%
	% Total	17,1%	28,6%	11,4%
Total	Sayı	11	16	8
	% Grup	31,4%	45,7%	22,9%
	% Total	31,4%	45,7%	22,9%



Şekil 19.

Hasta ve kontrol grupları arasında ACE gen polimorfizmi ile Akımla uyarılan vazodilatasyon parametreleri ile gösterilen endotel disfonksiyonu arasında da korelasyon saptanmadı.



Şekil 20. ACE Gen Polimorfizmi ile Koroner Yavaş Akım ve Akımla Uyarılan Vazodilatasyon İlişkisi

Tablo14.Akımla uyarılan vazodilatasyon-ACE polimorfizmi

ACE GEN POLIMORFİZMİ	AUV Mean	Std. Deviation
dd	%9,6	0,041
id	%12,9	0,194
ii	%7,8	0,035
Total	%10,7	0,133

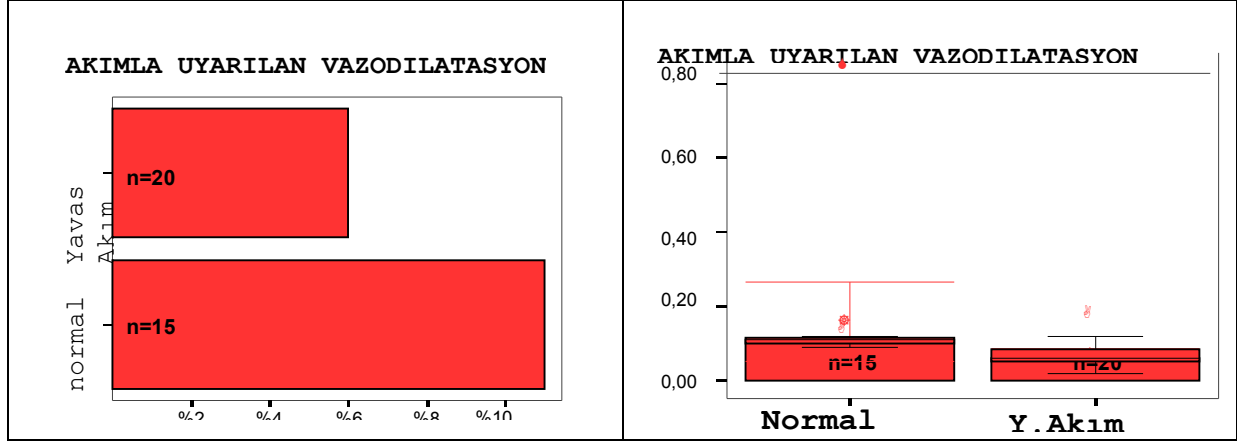
Hasta kontrol grupları karşılaştırdığında Akımla Uyarılan Vazodilatasyon(AUV),Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ile istatistiki güçlü anlamlı ilişki saptandı.

Koroner yavaş akım ile aortik strain ve aortik dissenbilite arasında ise istatistiki anlamlı ilişki bulunmadı.(Tablo15)

Tablo15.Gruplar Arası Endotel Disfonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

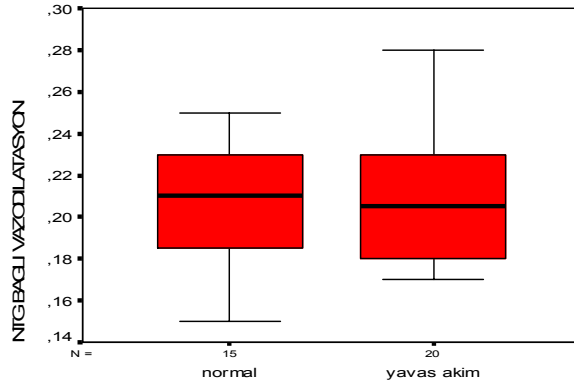
Parametre	Yavaş Akım		Kontrol		P değeri
	Median	Persantil %25-75	Median	Persantil %25-75	
AUV	%6	%4,5-8,7	%11	%10-12	0,000
NTGV	%20,8	%18-23	%21	%18-23	0,867
Sol KİMK Post	0,61	0,58-0,73	0,52	0,51-0,55	0,001
Sol KİMK Ant	0,64	0,56-0,84	0,55	0,47-0,61	0,006
Sağ KİMK Post	0,60	0,54-0,66	0,51	0,43-0,57	0,018
Sağ KİMK Ant	0,73	0,56-0,80	0,52	0,41-0,60	0,02
Aortic Strain	11,6	7,5-15,2	11,7	7,8-11,8	0,739
Aortic Dissenbilite	5,1	3,5-7,8	4	3,9-4	0,960

Akımla Uyarılan Vazodilatasyon bilindiği üzere endotel disfonksiyonu göstergesi olan parametrelerden biridir.Çalışmamızda Yavaş Koroner Akım tanımlanan hasta grubunda beklendiği üzere ,endotel disfonksiyonu gösterir değerler tespit edildi.Bulgular Yavaş Koroner Akım olan hastalarda endotel disfonksiyonu olduğunu istatiski olarak yüksek anlamlılıkla göstermektedir.(p:0,001)Hasta grubunda median değer % 6,persantil %25-75 ise %4,5-%8,7 iken bu değerler kontrol grubunda sırası ile median %11 persantil%25-%75 ise %10-12 olarak saptandı.



Şekil 21. Gruplar arası Akımla Uyarılan Vazodilatasyon

Nitrogliserin ile vazodilatasyon ise her iki grupta korele idi.Beklendiği üzere endotel disfonksiyonu olan hastalarda ekzojen nitrik oksid ile damar dilatasyonu sağlanmakta idi.

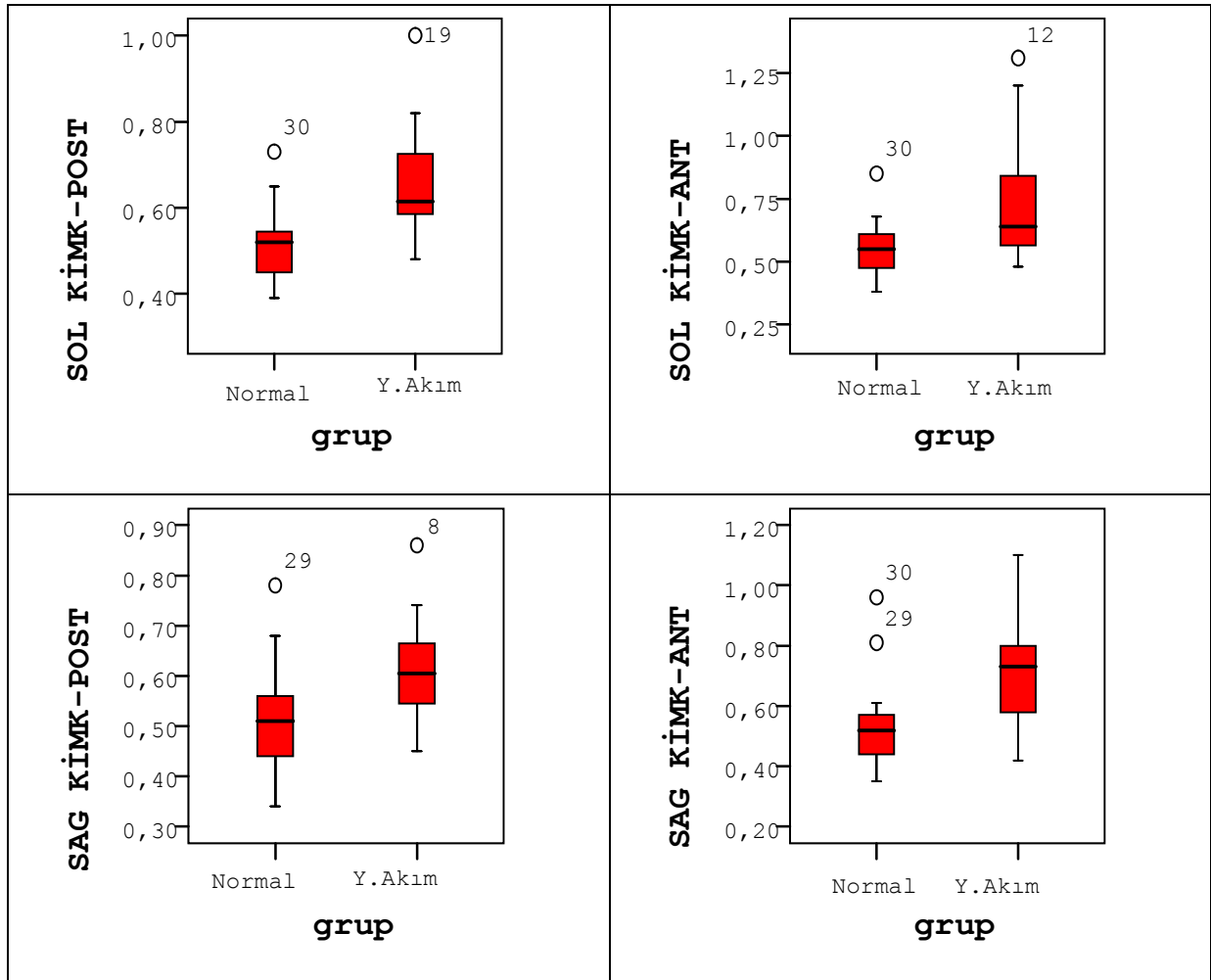


Şekil 22. Nitrogliserine bağlı vazodilatasyon değerleri

Gruplar arasında Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ile ilişkili olarak yapılan karşılaştırmada ise koroner yavaş akım grubunda ; kalınlık artışı ile istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı. Tablo16.

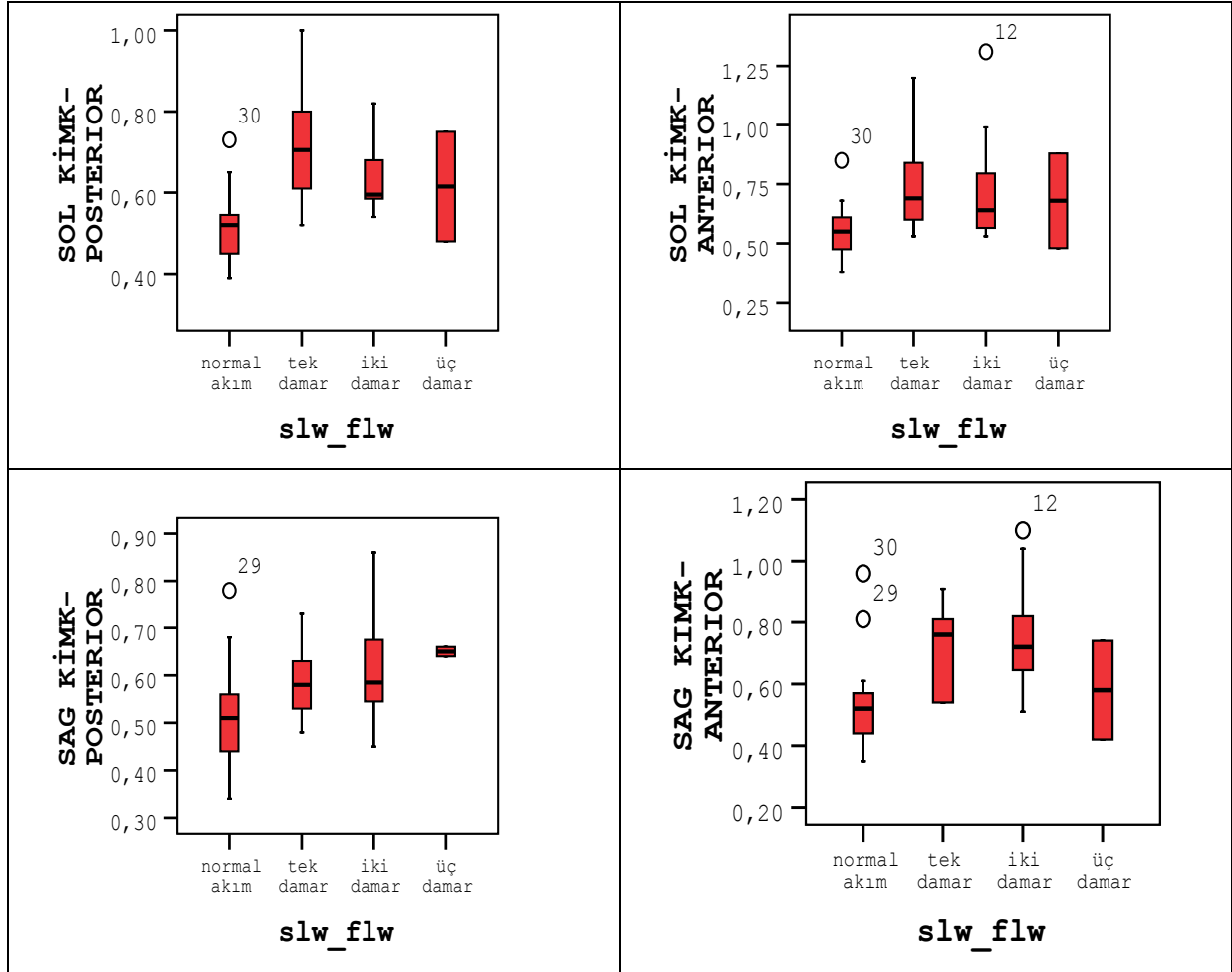
Tablo16.Gruplar Arası KİMK

GRUP		SOL KAROTIS INTIMA-MEDIA POSTERIOR	SOL KAROTIS INTIMA-MEDIA ANTERIOR	SAG KAROTIS INTIMA-MEDIA-POSTERIOR	SAG KAROTIS INTIMA-MEDIA-ANTERIOR
NORMAL	Mean	0,52	0,55	0,52	0,54
	Std. Deviation	,089	0,12	0,114	0,162
YAVAŞ AKIM	Mean	0,65	0,73	0,60	0,72
	Std. Deviation	0,123	0,225	0,099	0,172
	p değeri	0,01	0,06	0,18	0,02



Şekil22.Gruplara göre KİMK

Koroner Yavaş Akım tespit edilen hastalar arasında hasta damar sayısı ile Karotis İntima-media kalınlığı arasında korelasyon araştırıldı. Bulgular normal koronere göre artmış KIMK değerleri ile uyumlu olsa da hasta damar sayısı ile kalınlık artışı arasında korelasyon saptanmadı. Şekil23.



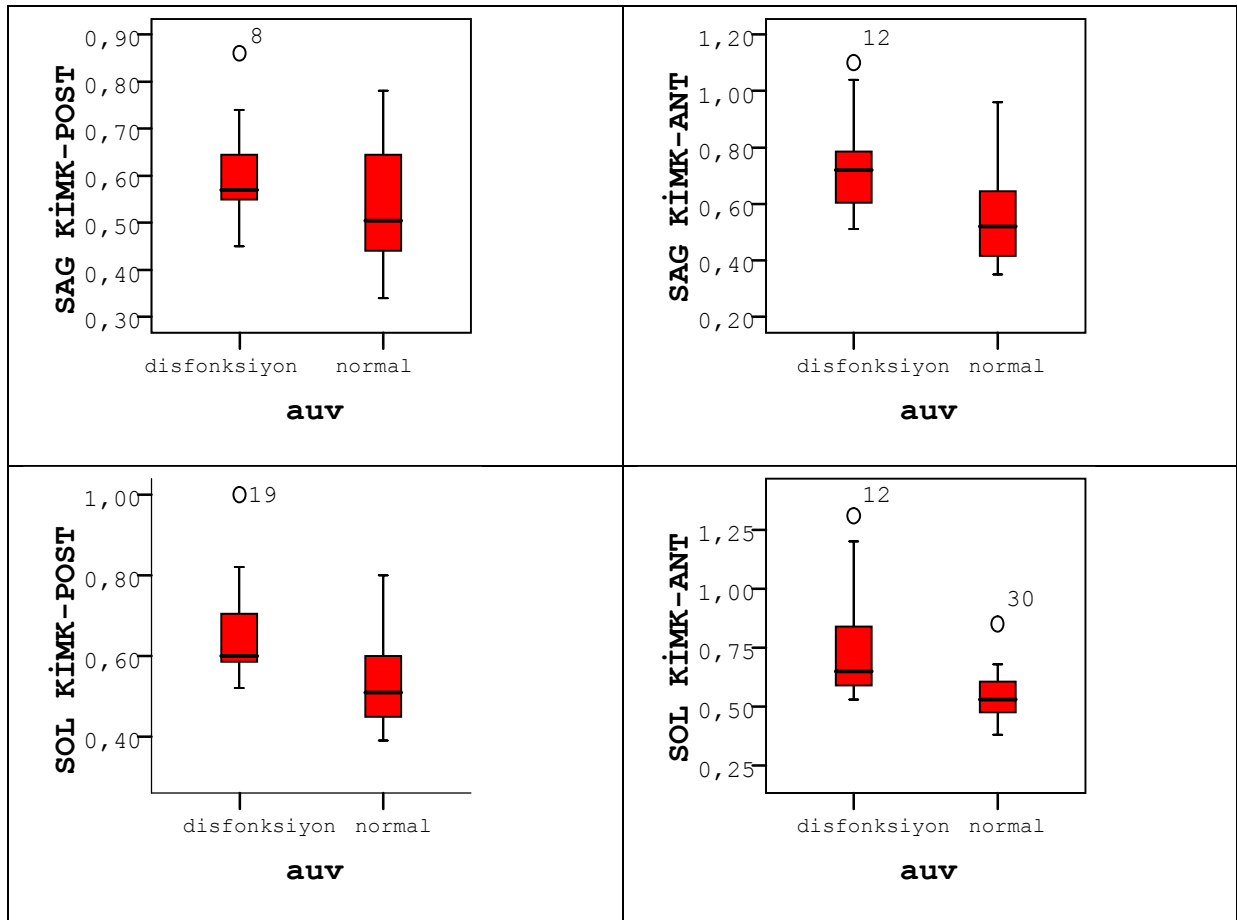
Şekil23: Karotis İntima Media Kalınlığı-Koroner Yavaş Akım Değerleri

Koroner Yavaş Akım ile KIMK arasında korelasyon görülmesi üzerine ,endotel disfonksiyonunun diğer bir parametresi olan akımla uyarılan vazodilatasyon arasında da korelasyon araştırıldı. Bozulmuş Akımla uyarılan vazodilatasyon gösteren hastalar KIMK düzeylerindeki artışlarla da korele idi. Tablo17, Şekil24.

Tablo 17. Karotis-İntima Media Kalınlıkları ile Endotel Disfonksiyonu Korelasyonu

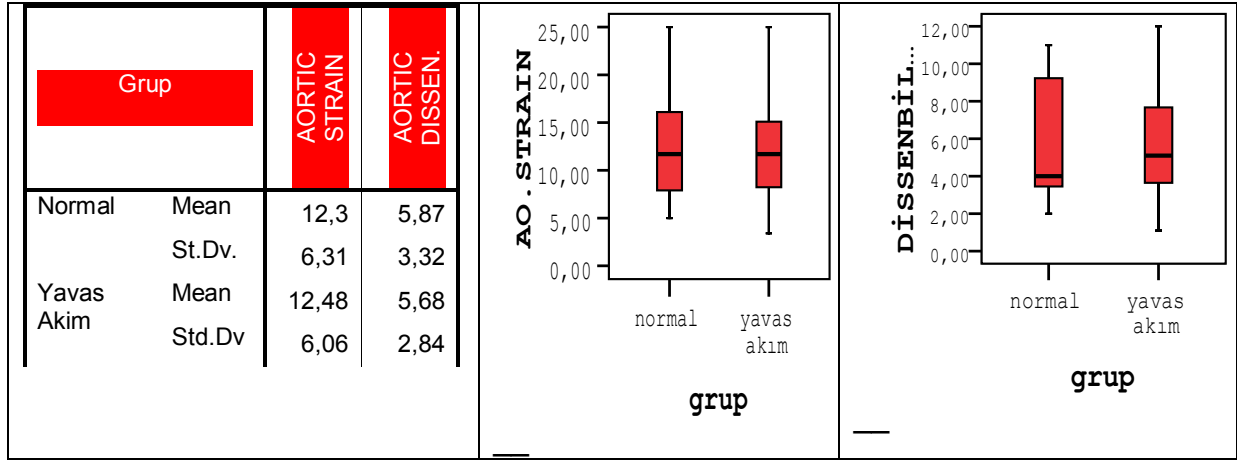
GRUP		SOL KAROTIS INTIMA-MEDIA POSTERIOR	SOL KAROTIS INTIMA-MEDIA ANTERIOR	SAG KAROTIS INTIMA-MEDIA-POSTERIOR	SAG KAROTIS INTIMA-MEDIA-ANTERIOR
Endotel Disfonksiyonu	Mean AUV	0,64	0,74	0,60	0,71
	Std.Deviation	0,117	0,221	0,094	0,160
Fizyolojik Normofonksiyon	Mean AUV	0,54	0,54	0,53	0,56
	Std.Deviation	0,119	0,116	0,125	0,191
	P değeri	0,004	0,001	0,049	0,006

Akımla uyarılan vazodilatasyon değerlerine göre endotel disfonksiyonu tespit edilen hastalar ile normal endotel fonksiyonu gösteren hastalarda Karotis arter intima-media kalınlıkları karşılaştırıldı.Tablo...da mean değerler,Standard sapma ve p değerleri ve Tablo da median değerlere göre çizdirilmiş karşılaştırmalarda gösterildiği üzere iki grup arasında KİMK da anlamlı fark saptandı.



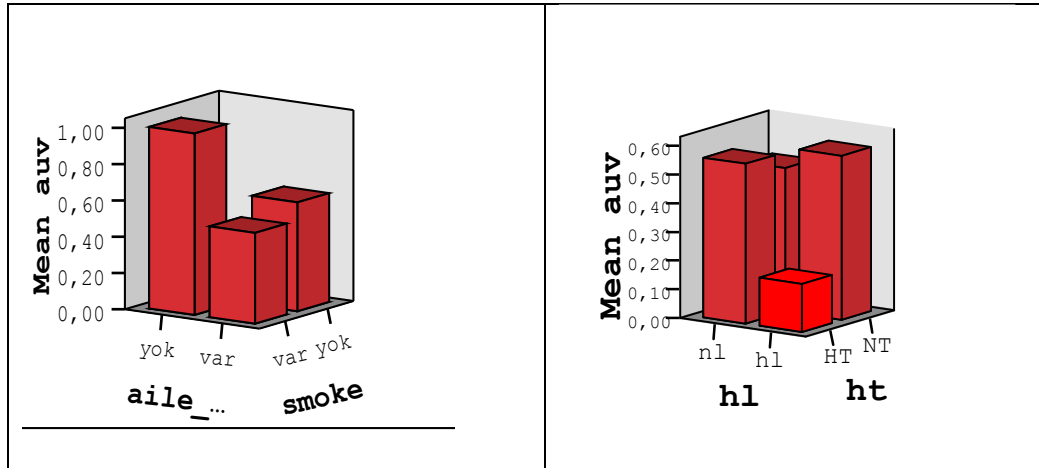
Şekil24.KİMK artışlarına ile AUV korelasyonu

Hasta ve kontrol grupları arasında aortun elastikiyet parametreleri olan, aortik strain ve aortik dissenbilite açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı.



Şekil.25.Aort Elastikiyet Parametreleri

Hasta alt grup analizlerinde endotel disfonksiyonunun bilinen risk faktörleri olan sigara içimi, hipertansiyon, hiperlipidemi, ailede koroner arter hastalığı parametreleri incelendi. Akımla uyarılan vazodilatasyonun bu risk faktörlerini taşıyan alt gruplarda azaldığı, endotel disfonksiyonu ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.



Şekil 26.Altgrup analizi

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 20 tane koroner yavaş akım tespit edilen hasta ve 15 tane koroner akımı normal olarak tespit edilen kontrol grubu olmak üzere 35 kişi endotel disfonksiyonu ve ilişkili parametreler açısından incelendi. Demografik özellikleri gruplar arasında benzerdi. Endotel disfonksiyonu hasta damar sayısından bağımsız olarak tespit edildi. Koroner Yavaş Akım tespit edilen hastalarda ve kontrol grubunda ACE gen polimorfizmi ile anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar arasında Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ile ilişkili olarak yapılan karşılaştırmada ise koroner yavaş akım grubunda ; kalınlık artışı ile istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı. Bozulmuş Akımla Uyarılan Vazodilatasyon gösteren hastalarda da KİMK düzeylerdeki artışlarla negatif korelasyon saptandı. Aortun elastikiyet parametreleri olan, aortik strain ve aortik dissenbilite açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle geçici veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır. 1 Konsensüs aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotel fonksiyon bozukluğu olduğu yönündedir. 2 Endotel disfonksiyonu tüm aterosklerotik risk faktörlerinin bulunduğu ortak son noktada gelişen patofizyolojik sürecin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu ile vasküler hastalık arasındaki erken dönemde varolagelen bu patofizyolojik bağlantı primer önleyici girişimler için ideal bir tedavi hedefi ortaya koymaktadır.

Endotel tabakasının kardiyovasküler homeostazın sağlanmasındaki önemi ve aterosklerotik hastalıkların gelişimindeki rolü üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Endotelin düzeyi yüksekliği ve NO konsantrasyonu düşüklüğünün saptanması ve son zamanlarda yapılan intrakoroner basınç ölçümleri ile mikrovasküler dirençte artış saptanması aralarındaki ilişkiyi doğrular nitelikte bulgular vermektedir. Visualize edilebilen aterosklerotik lezyonlarının olmaması sebebiyle koroner yavaş akımlı hastaların koroner arter duvar yapıları normal kabul edilerek, olayın suçlusu olarak mikrovasküler direnç artışı gösterilirdi. Ancak, IVUS tekniğinin geliştirilmesi ile, bu hastaların koroner arterlerinin normal olmadığı, aksine, damar duvarında yaygın ateromatoz değişiklikler ve kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir. Bu bulguların neticesinde, yavaş koroner akımı koroner arter hastalığı alt tipi olarak görmek daha doğru olacaktır.

Bugüne değin yapılmış çalışmalar ışığında ,çalışmamızda endotel disfonksiyonunu incelemek üzere anjiyografik kriterlerle (Artmış TIMI Frame Count değerleri) tespit edilmiş ‘Koroner Yavaş Akım’ hastaları endotel disfonksiyon grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak ise koroner anjiyografileri yapılmış ve normal koroner akımın tespit olduğu grupta, akımla uyarılan vazodilatasyon testi yapılarak endotel disfonksiyonu saptanmayan kişiler incelemeye alındı. Hasta ve kontrol grubunda endotel disfonksiyonunun noninvaziv , ekonomik ve yaygın

kullanıma uygun olan periferik, dolaylı parametreler olarak kabul olabilecek ve daha önce yapılmış çalışmalarda aterosklerotik süreçlerle ilişkileri gösterilmiş olan brakial arterde akımla uyarılan vazodilatasyon, karotis intima media kalınlığı ve aortun elastik özellikleri incelendi. Aterosklerozun prematür hatta fonksiyonel dönemi olan bu erken dönemde bu parametrelerdeki değişimi öngörerek araştırdık. Çalışmamızda çeşitli çalışmalarda koroner arter hastalığı ile ilgisi gösterilen Anjiyotensin Converting Enzim gen polimorfizmi ile de endotel disfonksiyonu grubundaki hastalarla korelasyon olabileceği savı incelemeye alındı.

Koroner Yavaş Akım 6 hastada tek damarda, 12 hastada iki damarda ve 2 hastada üç damarda da tespit edildi. İki damar koroner yavaş akım tespit edilen hastalar arasında en çok birliktelik RCA-Cx (10 hastada) olarak tespit edildi. 2 hastada ise LAD ve Cx de koroner yavaş akım izlendi. Hasta damar sayısı ile akımla uyarılan vazodilatasyonun median değerleri arasında ilişki saptanmadı. Endotel disfonksiyonu hasta damar sayısından bağımsız olarak tespit edildi. Çalışmamızda koroner yavaş akım olanlarda endotele bağlı vasodilatasyon yanıtın bozulduğu ancak nitrata bağlı yanıtta değişiklik olmadığı bulundu. Bu bulgular daha önceki çalışmalarda da gözlenmiştir.

Koroner Yavaş Akım tespit edilen hastalarda ve kontrol grubunda ACE gen polimorfizmi ile anlamlı ilişki saptanmadı. Homozigot delesyon, insersiyon aleli ve heterozigot hastalar hasta grubunda sırası ile 6,4 ve 10 hasta (%30, %20 ve %50) ve kontrol grubunda ise 5,4 ve 6 hasta (%33,3, %26,7 ve %40) olarak dağılım gösterdi. Yapılan çalışmalarda delesyon allelinin varlığının dolaşımda ve dokuda daha yüksek ACE ve anjiyotensin II (Ang II) seviyesi ile birlikteliği saptanmıştır. 31 ACE delesyon/delesyon (D/D) genotipini taşıyan kişiler kalp dokusu, plazma lenfositlerde ACE insersiyon/insersiyon (I/I) genotipini taşıyan kişilere nazaran daha fazla ACE aktivitesi göstermektedirler. 275 ADE genindeki bu insertion. ADE ekspresyonunu azaltır, böylece II homozigotlara göre DD homozigotlar %65, ID heterozigotlar ise %31 daha fazla ADE'ye sahiptir. 276 Kalp dokusundaki ACE aktivitesinin daha fazla olması daha yüksek anjiyotensin II seviyesine ve böylelikle koroner arter hastalıklarına yol açmaktadır. 277,278 . Çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalarla uyumluluk göstermedi. Beklendiği üzere yavaş akım grubunda artmış delesyon aleli saptanmadı. Ancak çalışmamız normal dağılım göstermediği için korelasyon analizi anlamlı kabul edilmedi. Bu açıdan daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubuna ihtiyaç mevcuttu. Hasta ve kontrol grupları arasında ACE gen polimorfizmi ile Akımla uyarılan vazodilatasyon parametreleri ile gösterilen endotel disfonksiyonu arasında da korelasyon saptanmadı.

Gruplar arasında Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ile ilişkili olarak yapılan karşılaştırmada ise koroner yavaş akım grubunda ; kalınlık artışı ile istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı. Yavaş Akım grubunda ortalama KİMK sol karotis posterior-anterior duvar ve sağ

karotis posterior-anterior duvar için sırası ile 0,65;0,73;0,60;0,72 mm olarak saptandı.(p değerleri sırası ile 0,01;0,06;0,18;0,02)Hasta damar sayısı ile KİMİK artışı arasında ise korelasyon saptanmadı. Bozulmuş Akımla Uyarılan Vazodilatasyon gösteren hastalarda da KİMİK düzeylerdeki artışlarla negatif korelasyon saptandı.Aynı sıra ile mean KİMİK kalınlıkları 0,64;0,74;0,60;0,71 mm olarak saptandı.(p değerleri sırası ile 0,004;0,001;0,049;0,006)Daha önce benzer yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.19 kişilik yavaş koroner ve 15 kişilik kontrol grubu bulunan,intravaskuler USG ile koroner arterde İMK tayini yapılan ve TIMI kare sayısı ve intrakoroner basınç ölçümü ile koroner yavaş akım saptanan Cin G ve ark. yaptığı çalışmada²³ Yavaş koroner akım grubunda tüm koronerlerde İMK'nin anlamlı ölçüde artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca İMK ile basınç katateri ile elde edilen bölgesel akım rezervi arasında lineer ters orantı olduğunu bildirmişlerdir.TIMI kare sayısı ile de İMK arasında pozitif yönde lineer korelasyon olduğu bildirilmiştir. Sonuçta erken fazdaki ateroskleroz sonucunda koroner arteriollerinde endotel disfonksiyonunun geliştiği, vazodilatör rezervin azaldığı, takipte manifest ateroskleroz açısından bu hastaların izlenmesi gerektiği belirtilmiştir.Avşar ve ark.yaptığı başka bir çalışmada ise maksimum KİMİK değeri 0,926 mm sınır değeri kullanıldığında yavaş akım için pozitif prediktif değer %82,5 negatif prediktif değer %81 olarak saptanmıştır.Çalışmamıza göre oldukça yüksek bir kestrim değeri olduğu ifade edilebilir.Bu çalışmada regresyon analizi sonucunda cinsiyet,HT, DM ve VKİ ile birlikte maksimum KİMİK koroner arter hastalığını belirlemede bağımsız değişken olarak bulunmuştur.Akıma bağlı vazodi latasyon (AUV) karotis İMK ile negatif korelasyon gösterdi. Bu ilişki daha önce Juonala ve ark' nın sağlıklı yetişkinlerde yaptığı çalışma ile uyumludur. Bu çalışmada da EBVY karotis İMK ve koroner risk faktörleri ile çalışmamıza benzer şekilde ($r=-0,340$, $p=0,001$) ilişkili bulunmuştur¹⁷⁹. Bozulmuş endotel disfonksiyonu koroner arterlerin yanısıra karotis arter gibi büyük arterlerdeki atherosklerozun patofizyolojisinde hem erken hem de geç dönemde yer almaktadır ve risk faktörleri ile KAH'm ilişkisinde ortak etken olduğu düşünülebilir. Sonuçta, konvansiyonel koroner arter risk faktörlerine ek olarak invazif olmayan endotel fonksiyonları ve karotis incelemesi koroner arter hastalığı riski olan hastalarda yardımcı olabilir.Öte yandan KİMİK pek çok çalışmada kullanılmış olmakla birlikte ölçüm konusunda halen bir standardizasyon yoktur. Özellikle internal karotis arter ve bulbus ölçümlerinde bilgisayar desteğinden tam olarak yararlanılamaması,en az 3 farklı ölçüm ortalamasını gerektirmesi,araştırmacılara bağlı ölçüm çeşitliliğinin engellenememesi önemli sınırlılıklardır.Diğer çalışmalar ile istatistiki açıdan ortak sonuçlar tespit edilmesine rağmen farklı kestrim değerleri saptanması bu nedenlere bağlanabilir.Ayrıca çalışmamızda verilen ölçüm değerlerinin, tek bir ekokardiograf tarafından bilgisayar desteği altında otomatik olarak alınan 200 ayrı ölçüm ortalaması olarak verildiğini eklemek gerekir. Sonuç olarak kestrim değerlerinden bağımsız olarak çalışmamızda KİMİK'daki

artış ile düzeltilmiş TIMI kare sayısı arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Bu bulgu yavaş koroner akımın, anjiyografik olarak tespit edilemeyen endotel disfonksiyonunun ve subklinik aterosklerozun erken bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan yavaş koroner akım saptanan hastalar aterosklerozun manifest hale geçmesi beklenerek KİMK ile takibi önerilmelidir.

Hasta ve kontrol grupları arasında aortun elastikiyet parametreleri olan, ortik strain ve aortik dissenbilite açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı. Beklendiği üzere aortun elastikiyet parametreleri hipertansiyonu bulunan grupla korele idi.

Sınırlamalar:

Endotel disfonksiyonları, koroner yavaş akım TMI kare sayısı değerleri ile karotis incelemesi arasındaki ilişkinin tam belirlenebilmesi ve klinik kullanımda cut-off değerler belirlenmesi için daha çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyac vardır.

ACE gen polimorfizmi ile ilişkili olarak doğru bir kanyaya varabilmek için istatistiki açıdan normal dağılım gösteren daha büyük çaplı çalışmalar planlanmalıdır.

6. SONUÇ

Karotis arter İMK ve brakial arter endotel fonksiyonları ile Koroner Yavaş Akım varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığı arasında ilişki vardır. Bu bulgu karotis intima media kalınlığının yavaş koroner akımın, anjiyografik olarak tespit edilemeyen endotel disfonksiyonunun ve subklinik aterosklerozun erken bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan artmış karotis intima media kalınlığı veya insidental yavaş koroner akım saptanan hastalarda aterosklerozun manifest hale geçebileceği öngörülerek KİMK ile takibi önerilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima Media Thickness Measurements Stroke. 1997; 28:665-671.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. Nature 1993; 362:801-9.
3. Leine GN ,KeaneyJF,Jr,VitaJ A:Colesterol reduction in cardiovascular disease:clinical benefitsand possibl mechanisms N Eng J Med 1995 ,332:512w-521
4. Ross R.Atherosclerosis-an inflammatory disease.New England Journal Medicine 1999;30:115-126.
5. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunciton and beyond. J Nuc Cardiol 2001; 8:197-206
6. Reddy KG, Nair R, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factor for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1994; 23:883-43
7. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999;34:631-638.
8. Anderson TJ. Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34:3:631-8
9. Williams SB,Cusco JA, Roddy MA ,et all.Impared nitric oxide-mediated vasodilata tion in patients with non-insülin-dependent diabetes mellitus.J Am Coll Cardiol 1996;27:567-574.
10. Gokçe N,Keaney JF,Jr,VitaJA:Endotheliopathies :clinical manifestations of endothelial dysfunction.In Thrombosis and Hemorrhage, adn2.Edited by Loscalzo J,Schafer&; 1998:901-924.)
11. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. Circulation 2003;67 : 1022-28
12. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide leveles, and heart rate variability in patients with coronary slow flow.Ann Noninvasive Electrocardiol 2004, 9(1): 24-33
13. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with slow coronary flow. İnt J Cardiol

2004; 97(1): 35-41

14. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-41
15. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304
16. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.
17. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaides A, et al. Carotid intima-media thickness correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med*. 1994;235:431-433
18. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:567-573
19. Arnett DK, Evans GW, Riley WA: Arterial Stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669-82
20. Mulvany M.J A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension *Hypertension*, 1992, 20: 7-9.
21. O'Rourke M. 1990 Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 15:339-347 .
22. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1995, 9: 73-83.
23. Stefanadis C, Wooley CF, Dush CA, et al. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation: *J. Cardiol* 1988, 18:78-82.
24. Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: II, structure-function: gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 1993; 11: 599-604.
25. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484-92. 31.
26. Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 1999; 33: 1164-8.
27. Lachurie ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Menard J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-

- aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 1995; 91:2933-42.
28. Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, Connell JM. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 1995; 25: 1266-9.
 29. Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1994; 74: 1141-8.
 30. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: 2-7.
Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, Nickerson DA. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet* 1999; 22: 59-62.
 31. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Diseases* 2001; 12:485-91
 32. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288 :373-6
 33. Fishman Ap. Endothelium. A distributed organ of diverse capabilities. *Ann NY Acad Sci* 1982; 401:1-8.
 34. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6
 35. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001; 8:197-206
 36. Griffith TM. Modulation of blood flow and tissue perfusion by endothelium derived relaxing factor. *Exp Physiol* 1994; 79:873-913
 37. Kooler A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease : role of endothelium. *Endothelium* 1996; 4:247-272
 38. Mombouli J, Vanhoutte PM. Endotherapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:61-74
 39. RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature.* 1980;228:376-376)72
 40. Vascular endothelium physiology, pathology and therapeutic opportunities. Schattaer. 1977. Sayfa 205-217.
 41. Todd et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardioj.* 1995;75:71B-74B
 42. Lemmy Urakami-Harasawa et al. *J.Clin.Invest.* Volume 100, Number 11, December 1977,2793-2799.
 43. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human

- atherosclerosis? *Circulation*. 2002;105:2107–2111.
44. Vanhoute PM, Perrault LP, Vialine JP, Endothelial dysfunction and vascular disease. In: Rubayni GM, Dzau VJ, eds. *The Endothelium in Clinical Practice. Source and Target of Novel Therapies*. Marcel Dekker, New York, 1997, pp.265-289.
 45. Parkinson IF, Philips GB. Nitric oxide synthases; enzymology and mechanism-based inhibitors. In: Rubayni GM, Dzau VJ, eds. *The Endothelium in Clinical Practice. Source and Target of Novel Therapies*. Marcel Dekker, New York, 1997, pp.95-123.
 46. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001 ;103:1955–1960.
 47. Behrendt D, Ganz P. *Am J Cardiol*. 002;90(suppl):40L–48L
 48. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:383–389
 49. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993;341:1496-1500
 50. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2:997-1000
 51. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide activity in human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95:1747-55
 52. Vanhoute PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989;80:1-9.
 53. Michelson AD, Benoit SD, Furman MI et al. Effects of nitric oxide/EDRF on platelet surface glycoproteins. *Am J Physiol* 1996; 270:H1640-48
 54. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein – 1 *Circulation* 1997;96:934-940
 55. Cordano-Sanclemente LE, Born GV. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. *Br J Pharmacol* 1995;115:1490-1494.
 56. Rubbo H, Trostchansky A, Boti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002;383:547–552.
 57. Groves P, Kurz S, Hanjorg J, Drexler H. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation* 1995;92:3424-3430
 58. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International union of Pharmacology

- classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994; 46:205-29
59. Duffy SJ, Tran BT, New G et al. Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: H1174-83
 60. Husain S, Andrewa NP, Mulcahy D. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97:716-20
 61. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW et al. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999; 100:1951-57
 62. FitzGerald GA et al. Increased prostacyclin biosynthesis in patient with severe atherosclerosis and platelet activation. *N. Engl. J Med.* 1984;310:1065-1068
 63. Duffy SJ et al. Contribution of vasodilator prostanoid and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilatation, and flow mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999 100: 1951-1957.
 64. Wiliam B.C. David R. Harder. Endothelial- derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrom P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ. Res.* 1999; 84:484-488.
 65. Lemmy Urakami-Harasawa et al. *J.Clin.Invest.* Volume 100, Number 11, December 1977, 2793-2799.
 66. Nagao T. Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. *Am. J. Resip. Cell: Mol. Biol.* 1993;8(1): 1-6
 67. Nakashima M, Mombouli JV, Taylor AA et al. Endothelium dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest* 1993; 92:2867-71
 68. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18(suppl E): 19-29
 69. Hirota Miura et al. Human coronary arteriolar dilation to bradakinin depends on membrane hyperpolarization. Contribution of nitric oxide and Ca⁺⁺ activated K⁺ channels. *Circulation.* 1999, 99: 3132-3138
 70. Shimokawa H. et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium dependent relaxation in rat mesenteric circulation. *J Card. Pharmacol.* 1996;28 703-711
 71. Yanagisawa A, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:441-415
 72. Myauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system.

- Annu Rev Physiol 1999; 61:391-415
73. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. *Stroke*. 1992;23:1752-1760.
 74. Ortega M. A. et al. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol. Res* 1997;36:339-351
 75. Patricia J. M. et al. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation*. 1999;99:1747-1752
 76. Zouki C, Baron C, Fournier A. et al. Endothelin –1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127:969-79.
 77. Hurst's the Heart ,9 th edition 1998;Chapter: 4 page 132
 78. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition.Chapter 30 page 996-999.
 79. Douglas B. Cines at al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561
 80. Stewart D. Impact of endothelin 1 on vascular structure and function .*Am J Cardiol* 1998 ;87 (suppl V):V33-35.
 81. Marcu. JA. Ve ark. Anticoagulation active heparin-like molecules from vascular tissue. *Biochemistry*. 23:1730-1984.
 82. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71
 83. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-10
 84. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults :evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-10
 85. Honing ML, Smits P, Morrison PJ et al. Bradykinin induced vasodilation of human forearm resistance vessels in primarily mediated by endothelium dependent hyperpolarization. *Hypertension* 2000; 35:1314-18
 86. Anderson TJ, Elstein E, Haber H et al. Comperative study of ACE-inhibition,angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilation in patients

- with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:60-66
87. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95:1115-18
 88. Peter Libby et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143
 89. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32:743- 751
 90. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10
 91. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998;98:1164-71
 92. Lefer DJ, Jones SP, Girod WG et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 275:H1943-50
 93. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17-24
 94. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-7
 95. 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
 96. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5
 97. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:3:631-8
 98. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92
 99. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-126.
 100. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al. Apo E deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *AtherosclerThromb* 1994;14:133-140.
 101. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of the atherosclerosis. *Lab Invest* 2005;86:9-23.

102. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840–844.
103. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2000;47:426–435.
104. Yura T, Fukunaga M, Khan R et al .Free radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells.*Kidney Int.* 1999; 56:471–478.
105. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:71B–74B.
106. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104: 2673–2678
107. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al . Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.*1995; 26:1235–1241.
108. Takase B, Uehata A, Akima T et al . Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:1535–153
109. Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991;88:1663–71
110. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a current in endothelial cells. *Nature* 1988;331:168–70.
111. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37–44
112. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flowdependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–9.
113. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Page:1287-1288
114. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–53
115. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:25–34
116. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery

- vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397–H1404.
117. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endotheliumdependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995;92:3431–5.
 118. Subodh Verma ve ark. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108:2054-2059
 119. Michel E. Ve ark The clinical impact of endothelial dysfunction. *Am. Coll.Cardiol.* 2003 42:1149-1160
 120. Peter Ganz ve ark. Tesring endothelial vasomotor function. Nitric oxide,Multipotent Molecule circulation.2003;108:2049-2053
 121. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.*Lancet* 1992; 340: 1111-5
 122. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flowmediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl):31-34
 123. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and pheripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-41
 124. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32 (5):293-304
 125. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046 –51.
 126. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18:90-9
 127. Todd J. Anderson. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999Vol. 34, No.3,631-638
 128. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease.*Circulation* 1994;89:1530–8.
 129. Aengevaeren WRM, Uijen GJH, Jukema JW, Bruschke AVG, van der Werf T. Functional evaluation of lipid lowering therapy by pravastatin in the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Circulation* 1997;96:429 –35.
 130. Uren NG, Melin JA, de Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330:1782– 8.
 131. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of

- endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med*. 2000;28:1806–1814.
132. Visioli F. Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal? α -tocopherol and endothelial dysfunction *Cardiovasc Res*. 2001;51:198–201.78
 133. Mathew V, Hasdai D, Lerman A. The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:769-77
 134. Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, et al. Circulation and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Eng J Med* 1991; 325:997-1001
 135. Lerman A, Homes DRJ, Bell MR, et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92:2426-31
 136. Myauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Ann Rev Physiol* 1999; 61:391-415
 137. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991;1991:351-5
 138. Blann AD, Davies A, Miller JP, et al. Reduction in cholesterol is associated with reduction in von Willebrand factor. *Atherosclerosis* 1993; 103:299-304
 139. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Endogenous tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341:1165-1168
 140. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340:115-26
 141. Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187:584-9
 142. Ohara Y, Peterson TE, Harrison Dg. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91:2546-51
 143. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium dependent coronary vasomotion. *N Eng J Med* 1995; 332:488-93
 144. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C et al. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J*. In press.
 145. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *Engl J Med*.1995; 333: 1301–1307.
 146. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels:results of AFCAPS /TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615–1622.
 147. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol

- lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.
148. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.
 149. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. , 1998;339:1349–1357.
 150. Keaney JF, Xu A, Cunningham D, et al. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation . *J Clin Invest* 1995; 95:2520-9
 151. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95:2617-22
 152. Davi G, Romano M, Mezzetti A et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97:953-7
 153. Prasad A, Andrews NP, Padder FA, Husain M, Quyyumi AA. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:507–514.
 154. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA. N-Acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:117–123.
 155. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, Keaney JF, Vita JA. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H528–H534.
 156. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1616–1621.
 157. Sudhir K, MacGregor JS, Gupta M, et al. Effect of selective angiotensin II antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on the coronary vasculature in vivo: intravascular two dimensional and doppler ultrasound studies. *Circulation* 1993; 87:931-938
 158. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber HE, et al. A comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:327

159. Gilligan DM, Quyummi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:2545-51
160. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98:1158-63
161. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO, et al. Estrogen and inhibition of oxidation of low density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343:269-70
162. Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 198, 30: 349-380
163. Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York:McGraw-Hill;1983.
164. Olsson RA, Bungler R, Spaan JAE. Coronary Circulation. In:Fozzard HA, Haber H, Jennings RB, Katz AM, Morgan he, EDS. *The heart and cardiovascular system*, 2nd ed. New York: Raven; 1991: 1393-1425
165. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Moleculer and functional aspects *Am J Med* 1988; 84: 22-27
166. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* 2003;67: 1022-28
167. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide leveles, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004, 9(1): 24-33
168. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with slow coronary flow. *İnt J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
169. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37(4): 375-81
170. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62
171. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-10
172. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High

- prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-10
173. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33
174. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse İntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919
175. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, Dindar I. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78(2): 151-6
176. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146(1):84-90
177. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O , Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45: 419-428
178. Cesar LA, Ramires JA, Serrana Junior CV, Meneghetti JC, et al. Slow coronary runoff in patient with angina pectoris: clinical significance and thalium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res.* 1996; 29(5): 605-13
179. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dypridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2002;13(4): 223-9
180. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology.* 1998;49(6); 483-7
181. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow—a cause for angina with ST elevation and normal coronary arteries. A case report. *İnt J Cardiol.* 1998; 67(3): 257-61
182. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization. *Z kardiol.* 1984; 73(12): 789-91
183. Atak R, Turhan H, SEzgin AT; et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8(2): 107-11
185. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology.* 1998;49(6); 483-7
186. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1993; 329:673-82
187. The GUSTO Angiographic Invetigators. The effects of tPA, streptokinase, or both on

- coronary artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1615-1622
188. Van De Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet.* 1989; 1: 1367-69
 189. Vogt A; von Essen, Tebbe U, et al. Impact of early reperfusion status of the infarct related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1391-95
 190. Karagonius L, Sorensen SG, Menlove RL, MOreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators. Does thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:1-10
 191. Anderson JL, Karagoinus LA, et al, for the TEAM-3 Investigators. TIMI perfusion grade not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for mocardial infarction: ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation.* 1993;87:1829-39
 192. Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of ront loaded recom. tPA, anistreplase, and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.: results of TIMI-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10
 190. Karagonius L, Sorensen SG, Menlove RL, MOreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators. Does thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:1-10
 191. Anderson JL, Karagoinus LA, et al, for the TEAM-3 Investigators. TIMI perfusion grade not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for mocardial infarction: ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation.* 1993;87:1829-39
 192. Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of ront loaded recom. tPA, anistreplase, and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.: results of TIMI-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10
 193. Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, Dodge JT; Alexander B Jr, Marble SJ; et al. TIMI frame count: A quantitative method of assesing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93: 879-88
 194. O'Leary DH et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New Engl J Med* 1999;340:14-22.

195. Simons et al. Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness, and Vascular Risk. *Circulation* August 31, 1999;95:1-57.
196. Salonen R, Tervahauta M, Salonen JT et al. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly Finnish men: prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1631-40
197. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-91.
198. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-1891.
199. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med*. 1994;236:561-566.
200. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:79-84.
201. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:553-567.
202. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236:567-573.
203. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med*. 1989; 86:33-36.
204. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med*. 1994; 236:575-580.
205. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81:33-40.
206. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*. 1995; 75:455-459.
207. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med*. 1994; 236:551-553.
208. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J*. 1994; 72:501-503.
209. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-172.

210. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*. 1991; 1:68-73.
211. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971;43:711-724.
212. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995;92:1141-1147
213. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*. 1993; 88:20-28.
214. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:1075-1079.
215. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.80
216. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med*. 1994; 236:575-580.
217. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med*. 1994; 236:551-553.
218. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. 1992 Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 13:1040-5.
219. Nicole M, Van Popole MD, Diederick E. 2001 Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *The Rotterdam Study Stroke*. 32: 454 -460 .
220. Breithaupt-Grögler K. , Belz G.G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie*. 1999, 47:604-613.
221. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK, Gren HD. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys. *Cardiovas Res* 1984;18:107-18.
222. Roy CS. Elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1880;3:125-129.
223. Rach MR, Burton AC. The effect of age on the elasticity of human iliac arteries. *Can J Biochem Physiol* 1959;37:557-70.
224. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. 1999 Mechanical properties of the aorta

- determined by the pressure- diameter relation. *Pathologie Biologie* 47:696-704.
- 225.Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. 1992 Arterial properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European Heart Journal*13: 1040-45.
- 226.Avolio A.P. , Deng F.Q. , Wei-Qiang L. Et al. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in china. *Circulation*. 1985, 71: 202-210.
- 227.Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron J, Waddell T. Hormonal therapy increas arterial compliance in postmenopausal women. *JAMA*, 1997 , 30:350-56.
- 228.Lehmann E.D, Gosling R,G, Sönksen P.H. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet.Med.*, 1992, 9: 114 -119
- 229.Vaitkevicius P.V. , Fleg J.L. , Engel J.H. , et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healtley adults. *Circulation*, 1993, 44:1456-1462.
- 230.Gudbrandsson T. , Julius S. , Krause L. Et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure*, 1992, 1: 27-34.
- 231.Taguet A, Bonithan–Koop C, Simon A. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur. H. Epidemiol*, 1993, 9:298- 306.
- 232.Pitsavos C, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic structure and function in arterial hypertension. IN: Boudoulas H. , Toutouzas P.K. , Wooley C.F . *Functional abnormalites of the aorta*. Futura Publishing Company, Armon, 1996 .pp.333-352,
- 233.Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis*, 1988, 73:157-160 .
- 234.Kool MJ, Struijker BH, Reneman RS, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers *J.Am. Coll. Cardial*, 1993, 22:1881-1886 .
- 235.Stefanadis C, Tsiamis E, Ulachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation*, 1997, 95: 31-38.
- 236.Ting C, Yang M, Chen JW, et al. Arterial hemodynamics in human hypertension. *Hypertension*, 1993, 22:839-846.
- 237.Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J. Hypertens*, 1996, 14: 545-555.
- 238.O' Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*, 1990, 15: 339-347.
- 239.Hasegawa M, Nao K, Kinoshita Y– et al . Increased pulse wave velocity and shortened

- pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology*, 1997, 88:147-151 .
138-
239. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi Langroudi B. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin. Sci.* 1992.83, 717-721
240. Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N, et al. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996, 16:955-962 .
241. Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF, et al. Dependence of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1992,69:1340-1344.
242. Lehmann E. Non –invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet*, 1997, 350 (suppl), 14-19 .59
243. Lichtenstein MJ, Shipley MJ, Rose G. Systolic and diastolic blood pressure as predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study . *Br Med J* 1985, 291: 243-5.
244. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction .*Hypertension* 1994, 23: 395-400.
245. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin. Sci.* 1995, 89: 247-253.
246. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, et al. Aortic and large artery compliance in end- stage renal failure. *Kidney Int.* 1990, 37: 137-142.
247. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. 3. International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998, abstract.
248. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43.
249. Unal Dayi S, Kasikcioglu H, Uslu N, Tartan Z, Uyarel H, Okmen E, et al. The effect of weight loss associated with diet therapy and orlistat use on aortic stiffness. *Türk Kardiyol Dern Arfl* 2005;33:217-21.
250. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E: Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European Heart Journal* 1992;13:1040-5
251. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S: Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis

- sis. *Circulation* 1989;80:78-86
252. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H: Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation: the effect of co-existing coronary artery disease. *J Cardiol* 1988;18:78-82
253. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H: Aortic Distensibility Abnormalities in Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-4
254. Arnett DK, Evans GW, Riley WA: Arterial Stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669-82
255. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90
256. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG: Validation and reproducibility of pressure corrected aortic distensibility measurements using pulse wave velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Engl* 1993;15:221-8
257. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359:641.4.
258. Marian AJ, Yu Q, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085.6.
259. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci* 1997; 93: 391-400.
260. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 375-9.
261. Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, et al. Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82: 117-120.
262. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484-92.
263. Akar N, Aras O, Omürlü K, Cin S. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1998; 58: 491-5.
264. Candy GP, Skudicky D, Mueller U. Association of left ventricular systolic performance

- and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 740-4.
265. Andersson B, Blange I, Sylven. Angiotensin-type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 3: 363-9.
266. Foy CA, Rice GI, Ossey-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients characterized by coronary angiography. *Hum Genet* 1997; 100: 420-5.
267. Johnston CI. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension* 1994; 23: 258-68.
268. Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE. Evidence for direct local effect of angiotensin in vascular hypertrophy. In vivo gene transfer of angiotensin converting enzyme. *J Clin Invest* 1994; 94: 978-84.
269. Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales MF, et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 669-76.
270. Payne N, McDonald F, Murray RG, Barlett WA. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening (letter). *Circulation* 1994; 90: 2566-67. K.D. 271. O'Brien, D.M. Shavelle, M.T. Caulfield, T.O. McDonald, K. Olin-Lewis, C.M. Otto and J.L. Probstfield, Association of angiotensin-converting enzyme with low-Density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma, *Circulation* 106 (2002), pp. 2224–2230
272. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association
273. John SW, Weitner G, Rozen R, Sriver CR. (1991) A rapid procedure for extracting genomic DNA from leucocytes. *Nucleic Acid Res* 19:408.
274. Akbulut T, Birsel T, Terzi S, Ciloglu F, Unal Dayi S, Sayar N, Peker I, Yesilcimen K. 2003 Relationship between ACE gene polymorphism and ischemic chronic heart failure in Turkish population. *Eur J Med Res.* (6):247-53.)
275. Lerman A, Webster MWI, Chesebro JH et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993; 88: 2923-8
276. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.

277. Davi G, Romano M, Mezzetti A et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97:953-7
278. Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86:228-34