

**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
ANKARA**



**KORONER ARTER HASTALARINDA, OKSİDATİF STRES VE KORONER
ANJİYOĞRAFI PARAMETRELERİNİN KORELASYONU**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Utku KÜTÜK

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN

Ankara 2011

İÇİNDEKİLER.....	II
KABUL VE ONAY.....	V
ÖNSÖZ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar.....	X
ŞEKİLLER.....	XI

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	4
2.1.1. Ateroskleroz.....	4
2.1.2. Aterogenezde Rol Alan Hücreler.....	7
2.1.2.1. Endotel Hücreleri.....	7
2.1.2.2. Monosit ve Makrofajlar.....	7
2.1.2.3. Düz Kas Hücreleri.....	8
2.1.2.4. Trombositler.....	8
2.1.3. Aterom Plağının Gelişim Evreleri.....	8
2.1.4. Aterosklerotik Plak Başlangıcı ve Dekompanzasyonu.....	8
2.1.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	10
2.1.5.1. Klasik Risk Faktörleri.....	11
2.1.5.1.1. Yaş ve Cinsiyet.....	11
2.1.5.1.2. Sigara Kullanımı.....	11
2.1.5.1.3. Aile Öyküsü.....	11
2.1.5.1.4. Obezite ve Fiziksel İnaktivite.....	11
2.1.5.1.5. Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci.....	12
2.1.5.1.6. Hipertansiyon.....	12
2.1.5.1.7. Dislipidemi.....	13
2.1.5.1.8. Metabolik Sendrom.....	14
2.1.5.2. Yeni Risk Faktörleri.....	15
2.1.5.2.1. Hiperhomosisteinemi.....	15

2.1.5.2.2. Lipoprotein(a) Yüksekliği.....	15
2.1.5.2.3. BNP ve NT-proBNP.....	16
2.1.5.2.4. Yüksek Duyarlılıklı CRP.....	16
2.1.5.2.5. Enfeksiyon.....	17
2.1.5.2.6. Protrombotik Faktörler.....	17
2.1.5.2.7. Çözünebilir CD40 Ligand.....	17
2.2. OKSİDATİF STRES.....	19
2.2.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri.....	19
2.2.1.1. Süperoksit Radikali.....	20
2.2.1.2. Hidrojen Peroksit.....	20
2.2.1.3. Hidroksil Radikali.....	20
2.2.1.4. Nitrik Oksit.....	20
2.2.1.5. Diğer.....	21
2.2.2. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	21
2.2.3. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	21
2.2.4. Oksidatif Stresi Gösteren Bazı Parametreler.....	22
2.2.4.1. Malondialdehit.....	23
2.2.4.2. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri.....	24
2.2.5. Antioksidan Sistem.....	25
2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Hastaları.....	34
3.2. Çalışmadan Kriterleri.....	34

3.3. Plazma AOPP Düzeyleri Tayini.....	35
3.4. Plazma MDA Düzeyleri Tayini.....	36
3.5. Koroner Anjiyografi.....	37
3.5.1. Gensini Skoru.....	37
3.5.2. SYNTAX Skoru.....	38
3.5.3. TIMI Akım Derecelendirmesi ve TIMI Kare Sayısı.....	41
3.6. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ.....	81
7. ÖZET.....	83
8. ABSTRACT.....	85
9. KAYNAKLAR.....	88
10. ÖZGEÇMİŞ.....	107

Çalışmamıza; 29.03.2011 tarihinde, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Girişimsel Olmayan Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından, **08126** sayılı karar ile Etik Kurul onayı verilmiştir.



UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
DR. RIDVAN EGE HASTANESİ

Konya Yolu, Mevlana Bulvarı NO: 86-88, 06520 Balgat - ANKARA, TÜRKİYE
Tel: + 90 312 204 4400, Fax: + 90 312 287 2390, Web: www.ufuk.edu.tr E-mail: ufukuni@ufuk.edu.tr

EK - A

27.05.2011

UZMANLIK TEZİ TUTANAĞI

ADAYIN
ADI : Utku
SOYADI : Kütük
ANABİLİM DALI : Kardiyoloji

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık öğrencisi Dr. Utku Kütük'ün tez değerlendirme jürisi toplandı, tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi ve sözlü savunması yapıldı.

Dr. Utku Kütük'ün sunduğu " Koroner Arter Hastalarında, Oksidatif Stres ve Koroner Anjiyografi Parametrelerinin Korelasyonu " isimli uzmanlık tezi jürimiz tarafından BAŞARILI bulunmuştur.

Saygılarımızla.

JÜRI ÜYESİ

Prof. Dr. Sengül ÇEHRELİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

27/05/2011

JÜRI ÜYESİ

Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN

Kardiyoloji Anabilim Dalı

27/05/2011

JÜRI BAŞKANI

Prof. Dr. Hasan Fehmi TÖRE

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

27/05/2011

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve desteğini esirgemeyen, kendileriyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum hocalarım; başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan Fehmi Töre, sayın Prof. Dr. İsfendiyar CANDAN, sayın Prof. Dr. Sengül Çehrelî ve sayın Prof. Dr. Şule KORKMAZ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren; bilimselliği, etik kurallara bağlılığı, insana olan saygısı ile örnek aldığım; bana her konuda desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Sengül Çehrelî' ye ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarından ötürü, tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN' a; eğitim hayatımda bilgilerinden faydalandığım, yardımlarıyla ve ablalığı ile her zaman yanımda olan sayın Yrd. Doç. Dr. Ebru Akgül ERCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi her türlü zorluğu paylaştığım dostlarım ve mesai arkadaşlarım, tüm Ufuk Üniversitesi Hastanesi doktorlarına teşekkürlerimi sunarım.

Başta Hemodinami Laboratuvarı personeli, Koroner Yoğun Bakım hemşire ve personeli, Kardiyoloji Kliniği hemşire ve personeli olmak üzere, hastanemizin tüm hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal verilerinin çalışılmasında ve gerekli malzemelerin temininde yardımlarından ötürü Gazi Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı üyelerinden; sayın Prof. Dr. Ayşe Bilgihan ve Dr. Uğur Erçin'e teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca emeklerini esirgemeyen, sevgileriyle hep yanımda hissettiğim canım annem ve babama, sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında desteği, hoşgörüsü ve sevgisiyle hep yanımda olan eşim Elif Kütük'e teşekkürlerimi ve sevgimi sunarım.

Dr. Utku KÜTÜK

KISALTMALAR

(.OH)	: Hidroksil Radikali
(HOCl)	: Hipokloröz Asit
(O₂ •⁻)	: Süperoksit Radikal Anyonu
(ONOOH)	: Peroksinitrit
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
AMI	: Akut Miyokard Infarktüs
AOPP	: Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri
AÖ	: Aile Öyküsü
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BNP	: B Tipi Natriüretik Peptid
Cx	: Circumflex koroner arter
DM	: Diabetes Mellitus
EGF	: Epidermal Growth Factor
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ERK	: Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyen Kinazları
FDGF	: Fibroblast Derived Growth Factor
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
Hcy	: Homosistein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
hsCRP	: Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1
IL-2	: İnterlökin – 2
iNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAD	: Left Anterior Descending koroner arter
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
MAPK	: Mitojen Aktive Eden Protein Kinazları

MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein
M-CSF	: Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
MDA	: Malondialdehit
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MMP	: Metalloproteinaz
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NTproBNP	: N-Terminal B Tipi Natriüretik Peptid
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
RCA	: Sağ Koroner Arter
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SAP	: Stabil Angina Pectoris
sCD40L	: Çözünebilir CD40 Ligand
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SYNTAX	: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery çalışmasının kısaltması
TFG	: TIMI Flow Grading (TIMI akım derecesi)
TGF-α	: Transforming Growth Factor- α
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction çalışma grubu
TKS	: TIMI kare sayısı
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör - α
USAP	: Unstabil Angina Pectoris
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

TABLULAR

- Tablo 1** : AHA Tarafından Aterogenez Oluşum Basamaklarının Sınıflandırılması.
- Tablo 2** : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III Rehberine Göre Serumda Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması.
- Tablo 3** : IDF (International Diabetes Federation) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.
- Tablo 4** : Trombojenik Risk Faktörleri.
- Tablo 5** : Hücrelerde Serbest Radikal Kaynakları.
- Tablo 6** : SYNTAX Skorunda Lezyonların Karakteristiklerine Göre Çarpan Katsayıları.
- Tablo 7** : SYNTAX Skoru Koroner Segmentleri ve Segment Puanları.
- Tablo 8** : Çalışmaya Katılanların Dağılımı.
- Tablo 9** : Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı.
- Tablo 10** : Kontrol ve Vaka Grupları Arasındaki Cinsiyet Dağılımı.
- Tablo 11** : Kontrol ve Vaka Gruplarının Yaş Ortalaması.
- Tablo 12** : Kontrol ve Vaka Gruplarının Cinsiyete Göre Yaş Ortalaması.
- Tablo 13** : Kontrol ve Vaka Gruplarının Özgeçmiş Özellikleri.
- Tablo 14** : Kontrol ve Vaka Gruplarında ASA ve Klopidoğrel Kullanımı.
- Tablo 15** : Kontrol ve Vaka Gruplarında ACE İnhibitörü Kullanımı.
- Tablo 16** : Kontrol ve Vaka Gruplarında ARB Kullanımı.
- Tablo 17** : Kontrol ve Vaka Gruplarında Statin Kullanımı.
- Tablo 18** : Kontrol ve Vaka Gruplarında B-Bloker Kullanımı.
- Tablo 19** : Kontrol ve Vaka Gruplarının Biyokimya, Tam Kan Sayımı, Lipid Parametreleri ve Troid Fonksiyon Testleri Ortalamaları.
- Tablo 20** : Kontrol ve Vaka Grupları İçin Gensini, Syntax Skorları Ortalamaları.

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : Serbest Radikal Atağına Karşı Antioksidan Savunmalar.
- Şekil 2** : ROT'un Uyardığı Endotelial Disfonksiyon Mekanizmaları.
- Şekil 3** : Kloramin-T Standart Eğrisi
- Şekil 4** : MDA Standart Eğrisi
- Şekil 5** : Gensini Skoru, Darlık ve Segment Çarpanları
- Şekil 6** : Gibson ve ark Tarafından Tanımlanan TKS Yönteminin Distal Hedef Noktaları, Proksimal ve Distal Doluş Paterni Örnekleri
- Şekil 7** : Kontrol Grubunda ASA Kullanımı.
- Şekil 8** : Vaka Grubunda ASA Kullanımı.
- Şekil 9** : Kontrol Grubunda Statin Kullanımı
- Şekil 10** : Vaka Grubunda Statin Kullanımı
- Şekil 11** : Kontrol Grubunda B-Bloker Kullanımı
- Şekil 12** : Vaka Grubunda B-Bloker Kullanımı.
- Şekil 13** : LAD İçin TKS Değerleri ile, MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Gösterilmesi.
- Şekil 14** : Cx İçin TKS Değerleri ile, MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Gösterilmesi.
- Şekil 15** : RCA İçin TKS Değerleri ile, MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Gösterilmesi.
- Şekil 16** : Averaj TKS Değerleri ile, MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Gösterilmesi.
- Şekil 17** : LAD İçin TKS Değerleri ile, Kontrol Grubunda MDA ve Vaka Grubunda AOPP Karşılaştırılması.
- Şekil 18** : Cx İçin TKS Değerleri ile, Kontrol Grubunda MDA ve Vaka Grubunda AOPP Karşılaştırılması.
- Şekil 19** : RCA İçin TKS Değerleri ile, Kontrol ve Vaka Gruplarında MDA Değeri Karşılaştırılması.
- Şekil 20** : Averaj TKS Değerleri ile, Kontrol Grubunda MDA ve Vaka Grubunda AOPP Karşılaştırılması.
- Şekil 21** : Gensini Skoru ile MDA ve AOPP Arasındaki Pozitif Korelasyon.

Şekil 22 : SYNTAX Skoru Grupları ile MDA Değerleri Karşılaştırılması.

Şekil 23 : SYNTAX skoru ile MDA ve AOPP Arasındaki Pozitif Korelasyon.

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler olayların dünyada yaygınlaşması sebebiyle bu hastalıkların tanı ve tedavisine ilgi ile yaklaşılmış ve oldukça önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bilinmeyen noktaların ortaya çıkarılabilmesi için de halen yoğun çabalar gösterilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen, bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde; 2020 yılında KAH (Koroner Arter Hastalığı) birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır¹. Günümüzde halen ABD'de kardiyak ölümlerin % 50-75'i KAH'dan ileri gelmektedir. Bu olguların % 99'unda etiyolojik neden aterosklerozdur².

Ateroskleroza yatkınlık yaratan mekanizmalar oldukça karmaşıktır. Birçok faktör ve karmaşık yollar ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres, lipid metabolizması bozukluğu, koagülasyon oluşumunda artış, inflamasyon ve endotel işlevlerinin bozukluğunu da içeren çok sayıda faktörün ateroskleroz gelişimine katkısı olduğu gösterilmiştir³.

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik olması durumu olarak tanımlanır. Bu durum zararlı biyokimyasal reaksiyonlara sebep olur ve insanlarda ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar, mutagenesis ve kanser, nörodejenerasyon, immünolojik bozukluklar ve hatta yaşlanma sürecinin hızlanmasını da içeren çok çeşitli kronik hastalıkların görülmesine önemli düzeyde katkıda bulunur.

Koroner ateroskleroz ve komplikasyonları patogeneğinde, antioksidan savunma ve reaktif oksijen türleri üretimi arasındaki dengenin bozulmasından dolayı ortaya çıkan oksidatif stresin hayati bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır⁴.

Ateroskleroz patogenezi ile ilgili en geçerli olan hipotezlerin başında oksidatif stres hipotezi yer alır^{5,6}. Birçok araştırma grubu insanlarda^{7,8} ve deney hayvanlarında^{9,10} yaptıkları çalışmalarda plazma ve eritrositlerde, karaciğer, kalp ve aorta gibi dokularda ve aterom plaklarında prooksidan-antioksidan dengeyi inceleyerek ateroskleroz ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi belirlemişlerdir¹¹.

Oksidatif stres sonucu oluşan serbest oksijen radikaller; LDL oksidasyonu, MMP'lerin (matriks metalloproteaz) aktivasyonu ve endotelial NO (Nitrik Oksit) miktarının azalmasına katkıda bulunarak; aterom plağı oluşumu, vasküler yapıların yeniden yapılandırılması, plak instabilitesi ve endotelial disfonksiyona neden olur. Sonuç olarak çok sayıda çalışma göstermiştir ki; oksidatif stres, ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi ile yakından ilişkilidir¹².

Endotelial disfonksiyon da ateroskleroz patogeneğinde başlangıç basamağını oluşturur. Bu nedenle oksidatif stres sonucu ortaya çıkan ürünler, kendileri ve yol açtıkları endotelial disfonksiyon ile ateroskleroz oluşumunu hızlandırır.

Ateroskleroz nedeniyle oluşan KAH ciddiyetini belirlemede altın standart yöntem koroner anjiyografidir. Bu nedenle anjiyografi görüntülerine dayalı bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Gensini skoru, KAH yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan bir skorlama sistemidir¹³. SYNTAX skoru da (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) KAH kompleksitesini derecelendirmede kullanılan diğer bir skorlama sistemidir¹⁴.

Gerek KAH varlığında, gerekse normal koroner arterler varlığında; koroner arter kan akım hızlarında yavaşlama izlenebilir ve bu doğrudan ateroskleroz ile ilişkilidir^{15,16}. Bu yavaşlama normal koroner arterlere sahip bir hastada ilk defa 1972'de anjiyografik bir bulgu olarak yayınlanmıştır¹⁷. Bu hastalarda, etyopatogenez olarak vasomotor bozukluklar, oksijen-hemoglobin uygunsuzluğu, mikrovasküler hastalık, vasomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmakla birlikte özellikle son yıllarda endotel disfonksiyonunu önemi artmıştır^{18,19}. Koroner kan akımının ölçülmesinde standart bir indeks oluşturmak amacıyla ilk defa Gibson ve ark.'ları tarafından 1996 yılında TKS (TIMI kare sayısı) hesaplanması yöntemi ile tarif edilmiştir²⁰. Normal popülasyondan, ortalama değerler tespit edilerek endotel disfonksiyonunu dolaylı yoldan öngörmek ve ateroskleroz oluşumunu erken belirlemek amaçlanmıştır.

Biz çalışmamızda; KAH derecesini koroner anjiyografi yapılan hastalarda, Gensini ve SYNTAX skorlama sistemlerine göre; Koroner kan akım hızlarını TKS hesaplamasına göre belirledik. Hastalarda oksidatif stres parametreleri olarak MDA (Malondialdehit) ve AOPP (Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri) düzeylerini

kullandık. Oksidatif sistem etkinliği ile koroner anjiyografide hesaplanan ve endotel disfonksiyonun göstergesi olan TKS arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

Endüstrileşmiş dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında KAH yer almaktadır. Ölüm nedenleri arasında; 45 yaş altındakiler için ikinci, 45 yaş üstündekiler için ilk sırada yer alır.

Her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle, aterosklerozun organ tutulumu olmadan teşhisi ve yaygınlığını tespit etmek amacıyla çalışmalar sürdürülmektedir. Aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıktığında, tutulum genellikle ileri dönemde olup, uygulanacak tedavi palyatif ve ikincil korumaya yöneliktir. Oysa erken subklinik dönemde tanı konulabilse, uygulanacak etkene yönelik tedaviyle, tam bir iyileşme sağlanabilir. KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu; enflamasyon, lipid birikmesi, fibromusküler hiperplazi ve son olarak koroner aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanır²¹.

2.1.1. Ateroskleroz

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen; ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan sürece ateroskleroz denir²¹. Dejeneratif, ilerleyici ve multifaktöryel bir hastalık olan ateroskleroz, çeşitli organlarda kan akımının bozulmasına yol açan, fetal yaşamda başlayan kompleks bir hastalıktır²². Ateroskleroz; nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen; multifaktöryel, morbid, mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır.

Bu hastalık süreci, birincil olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Lipitler ve inflamatuvar hücreler, bu tabakaya infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endoteliumdan intimaya geçer. Transendotelial geçirgenliğin arttığı, arteriyel sistemin dallanma bölgelerinde bu süreç daha da hızlanır²³.

Endotel disfonksiyonu ateroskleroza başlatan en temel olaylardan biridir. Bilinen risk faktörlerinin varlığında, işlevi daha kolay bozulan endotelden ateroskleroza karşı koruyucu olarak salgılanan maddelerin üretimi azalırken, ateroskleroza tetikleyen ve pıhtılaşmaya yatkınlığı artıran maddelerin üretimi artar. Bozulan bu denge aterosklerozun iki temel ögesi olan LDL ve monositlerin, endotel altına geçişine olanak sağlar.

LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamarlar yapılanması sınırlıdır. Bu nedenle LDL, hücre dışı matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının, LDL'ye afinitesi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur²⁴. Biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalarda LDL'nin aterosklerotik lezyonlarda okside olduğu gösterilmiştir. LDL'nin okside olması, monositlerin bunları fagosite edecek makrofajlara dönüşmesi ve sonunda yağ parçacıkları ile dolu köpük hücrelerinin oluşması ile aterosklerozun erken lezyonları olan yağlı çizgilenmeler ortaya çıkar. LDL'nin endotel hücre kültürlerinde oksidatif modifikasyonundan dolayı sitotoksik olduğu ve bunun kesinlikle aterojenik olduğu gösterilmiştir²⁵⁻²⁸.

Yine okside LDL'nin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi, bu parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan bir immün reaksiyonu başlatır. Bu sitokinler; İnterferon-gama (IF- γ), Tümör Nekroz Edici Faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-1'dir (IL-1). Bunlar endotel hücreleri üzerine etki ederek adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve prokoagulan aktiviteyi uyarır. Yine bu sitokinler makrofajlar üzerine etki ederek; proteazları, endositozu, nitrik oksidi (NO) ve diğer sitokinleri aktive ederler. Son olarak düz kas hücreleri üzerine etki ederek NO üretimini uyarır, büyümeyi ve kollajen-aktin ekspresyonunu baskılar. LDL, oksidasyonla otoantijene dönüşen bir endojen partikül olarak kabul edilir²⁹. İnsanda T lenfositlerin plaktan alınarak çoğaltılması sonucunda, T lenfositlerin önemli bir bölümünün okside LDL'yi tanıdığı gösterilmiştir³⁰. Okside LDL'ye karşı oluşan antikolar, ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek oranlarda bulunur. Ancak antikor oranları ile hastalığın ilerleyişi arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir.

Lipid dışında diğ er uyarıların, endoteli aktive ettiğ i ve intimaya lökositlerin toplanmasını başlattığ ı bilinmektedir. Özellikle hücre hasarı esnasında görülen ısı şok proteinlerinin endoteli aktive ettiğ i, monositlerin ve T hücrelerinin girişini başlattığ ı gösterilmiştir³¹.

Klasik risk faktörlerinin varlığ ını sürdürmesi, lezyonda bulunan hücrelerin etkinlik düzeyi, ortamdaki enzim, sitokin, diğ er mediyatörlerin yapım ve yıkımı arasındaki denge, bu erken lezyonların ateroskerozun ileri evrelerine ilerlemesine yol açar. Sonuçta çeşitli lezyon tiplerinin oluşmasına neden olur. Yağ ılı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Fakat bazı yağ ılı çizgilenmeler, fibrin ve lipid içeren plaklara dönüşebilirler. Bu durum karakteristik olarak hemodinamik yüklenme bölgelerinde ön plandadır. Düz kas hücreleri subendotelyal aralığ a göç ederler, bölünürler ve hücre dışı matriksi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğ ini endotelyal yüzeyden ayıran fibröz başlık oluşur. Böylece fibröz başlık; çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan, fibrosite benzer uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Fibröz başlık oluşumunu başlatan uyarılar, muhtemelen düz kas hücre aktivasyonunu uyararak etki ederler. Sonuçta yağ ılı çizgilenmeden fibröz plağ a dönüşüm ile ilgili olası mekanizma; hemodinamik stresin ve inflamatuvar aktivasyonun oluşturduğ u, trombosit ve makrofajlardan PDGF (Platelet Derived Growth Factor) salınımıdır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz başlığ ı oluşturmasını uyarır. Lipid çekirdek fiziksel olarak endotelyal yüzeyden ayrılmıştır ve plak stabilize olmuştur. Bunun sonucunda arter lümeni daralır.

Lipoproteinlerin plazma seviyeleri ve metabolik hızları, yüzeylerinde bulunan apolipoproteinler tarafından kontrol edilmektedir. Apolipoproteinler deki genetik değ işimlerin, KAH'nın gelişiminde, kişiler arasındaki farklılıkları belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğ u bilinmektedir^{32,33}.

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada sınırlandırılmış olmasına rağmen, arter duvarının diğ er tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğ unlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Medial atrofinin sonucu olarak arter dilate olur. Son evreye kadar media tabakasında remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler. Böylece lümenin

boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmelerde oldukça normal görünebilir.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında, tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır. Bu sebeple, aterosklerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak günümüzde halen yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

2.1.2. Aterogeneizde Rol Alan Hücreler

2.1.2.1. Endotel hücreleri

Endotelin; normal fizyolojinin sürdürülmesi için vasküler vasomotor regülasyonun idamesi, lökosit adezyonunun ve enflamasyonun kontrolü, hemostazın sağlanması olmak üzere üç ana rolü vardır³⁴. Endotel hücreleri; dolaşımda bulunan nörotransmitterler, hormonlar, ilaçlar, toksinler gibi endojen veya eksojen kaynaklı maddeler veya bazı fiziksel kuvvetler ile ilk temas eden hücrelerdir. Bu nedenle, fizyolojik koşulların değişiminde, ilk olarak endotel etkilenir³⁵.

2.1.2.2. Monosit ve Makrofajlar

Köpük hücrelerinin intimada toplanması ateroskleroz için karakteristiktir. Köpüksü hücreler dolaşımdaki monosit ve makrofajlardan kaynaklanmaktadır³⁶. Monosit veya makrofajlar aterosklerozun hem başlaması, hem de ilerlemesinde önemli rol oynar. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında monositler toplanmaya başlar. İntimada modifiye LDL'yi hücre içine alan monositler, enflamasyonun önemli mediyatörleri olan makrofajlara dönüşür. Makrofajlar, lokal inflamatuvar yanıtta sitokinler, serbest oksijen radikalleri, proteazlar ve kompleman faktörlerini sentezleyerek katkıda bulunur. Makrofajların modifiye LDL'yi hücre içine almasıyla birlikte ateroskleroz için karakteristik olan köpük hücreleri meydana gelir. Ayrıca makrofajlar, MMP'leri sentezleyerek plak yırtılmasına yol açabilirler³⁷.

2.1.2.3. Düz Kas Hücreleri

Aterogenez ve hipertansiyonda, düz kas hücreleri aktive olur. Aktive düz kas hücreleri çeşitli kemotaktik ajanlar ve büyüme faktörleri salgılar. Prolifere olan düz kas hücreleri kollajen ve elastin gibi matriks proteinlerini sentezlemeye başlar, böylece fibröz plak meydana gelir ve aterom plağının stabilitesi sağlanır³⁸.

2.1.2.4. Trombositler

Ateroskleroz gelişiminde trombositlerin makrofajlara göre, daha az etkisi olmasına karşın, pıhtı oluşumunda majör rolleri vardır³⁹. Trombositler; adezyon, agregasyon ve degranülasyonu indükleyen maddeler varlığında; PDGF (Platelet Derived Growth Factor), FDGF (Fibroblast Derived Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor) ve TGF- α (Transforming Growth Factor- α) gibi büyüme faktörlerini salgılar. PDGF, düz kas hücrelerine yüksek afinite ile bağlanarak DNA sentezini indükler ve bu hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder⁴⁰.

Hiperlipidemi durumunda, trombositlerin dolaşımında aktif formda bulunduğu gösterilmiştir⁴¹. Hiperlipidemisi bulunan hastaların trombositlerinde; lipid peroksidasyonu, apoptozis ve trombosit-lökosit agregatları oluşumunun arttığı bildirilmiştir⁴².

2.1.3. Aterom Plağının Gelişim Evreleri

1995 yılında, Amerikan Kalp Derneği (AHA) vasküler lezyonlar çalışma grubu; plak gelişimini yağlı çizgilenmeden, komplike lezyona kadar beş ayrı faza ayırmıştır (Tablo 1)⁴³.

2.1.4. Aterosklerotik Plak Başlangıcı ve Dekompanzasyonu

Son bilgilere göre ateroskleroz, endotel hasarına inflamatuvar cevap nedeniyle gelişir. Damar duvarına etki eden mekanik kuvvetler dengesinin bozulmasıyla, damar duvarında zayıflama ortaya çıkar. Damar homeostazının bozulması veya enfeksiyonlar gibi immünolojik veya diğer toksik (okside LDL, homosistein gibi) bileşenlerin etkisiyle, inflamasyon başlar^{40,43}. Kandaki makrofaj ve lenfositler lezyona doğru göç eder. Bu hücrelerin aktivasyonu sonucunda, enzimler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Bu inflamatuvar maddelerin, düz kas

hücresini aktive etmesi sonucunda, hücre dışı matriksin sentezi artar. Ateroskleroz gelişiminde klinik olarak anlamlı olan kritik basamak, çoğu LDL veya LDL orijinli lipidlerin subendotelyal alana girişi ve birikmesidir^{38,43,44}. LDL, endotel disfonksiyonu olan veya hasarlı damar duvarından girer ve endotel hücresinde lipooksijenaz gibi enzimlerle okside edilir⁴⁵. LDL, aterosklerotik lezyonda makrofajlar tarafından alındıktan sonra, lipid peroksidlerine dönüştürülür.

Tablo 1: AHA Tarafından Aterogenez Oluşum Basamaklarının Sınıflandırılması.

Plak Tipi	Plak Karakteristiği	İlişkili Klinik Sendrom
I İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Aseptomatik
II Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	
III Preaterom	Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	
IV Aterom	Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle Aseptomatik, Stabil Anjina ile birlikte olabilir
Va Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Stabil Anjina Pektoris veya Aseptomatik
Vb	Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom	
Vc	Fibröz aterom veya organize mural pıhtı	
Komplike Lezyon	İntramural hemoraji ve/veya pıhtı olan yırtılmış, tip IV veya V lezyon	Akut Koroner Sendromlar veya Aseptomatik Lezyon Gelişimi

Endotelde LDL oksidasyonu sonucunda, endotel adezyon molekülleri ve MCP-1 (monosit kemotaktik protein) gen ekspresyonu artar. Bu da, monositlerin endotele adhezyonunu ve intimaya göçü indükler. Subendotelyal alanda monositler, okside LDL partiküllerini LDL reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiren endositozla değil, çöpçü reseptörler aracılığıyla kontrolsüz biçimde alarak, köpük hücrelerine dönüşür^{43,46}. Böylece ester kolesterol birikimi kolaylaşır⁴⁷. Lipidlerle doygunluk sonrasında ve makrofaj ölümü öncesinde, bu makrofajlar veya köpük hücreleri çok

sayıda ürünü (ester veya okside kolesterol gibi) salıverebilir. Salınan bu maddeler, endotel hasarını ilerletebilir ve aterosklerotik lezyon gelişimine katkıda bulunabilirler. Bu moleküller arasında, endotel adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1 gibi), Monosit Kemotaktik Protein (MCP-1), Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF) ve İnterlökin-2 (IL-2) sayılabilir. Makrofajlar, muhtemelen lipid birikimini önlemek üzere plak içerisinde birleşerek, apoptotik ölüme uğrayabilir. Bu sırada MMP'nin salınıp salınmadığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Makrofajın ölümüyle, hücre yüzeyinde bulunan fosfatidilserin gibi membran mikropartikülleri salınır ve güçlü prokoagulan aktivite meydana gelir.

Plak bozunmasının ardından salıverilen partiküllerin çoğu, doku faktör aktivitesine sahip olduğundan, trombogenez oluşumuna katkıda bulunabilir. Köpük hücresi ve aktive endotel; TNF- α , IL-1, IL-6, IF- γ gibi proinflamatuvar sitokinler ve makrofajlarla düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttıran büyüme faktörlerini salgılar. Özellikle IF- γ , proaterojenik ve proinflamatuvar etkili bir sitokindir^{48,49}. MCP-1 etkisiyle, T lenfositlerin lezyona göç etmeleri ve proinflamatuvar sitokinler salgılamaları da, aterosklerozun kronik inflamatuvar komponentine katkıda bulunur^{36,48}. Prolifere olan düz kas hücreleri, kollajen gibi matris proteinlerini sentezlemeye başlar ve fibröz plak meydana gelir³⁸.

2.1.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Aterogenezin başlangıcında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, tedaviyle normale döndürülebilir. Genellikle, klinik olarak ateroskleroz tanısı koyulduğunda, birincil tedavi yerine, ikincil tedavi uygulanarak ancak hastalığın ilerlemesi önlenemez. Bu nedenle hastalığın risk faktörlerinin ve bunların KAH oluşumuna katkılarının doğru belirlenmesi, toplum sağlığı açısından yararlı olacaktır⁴³. Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel aktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, hipertansiyon, enfeksiyon gibi). Bazıları da değiştirilemez faktörlerdir (aile hikayesi, yaş, genetik ve irksal faktörler gibi)⁵⁰.

2.1.5.1 Klasik Risk Faktörleri

2.1.5.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, KAH bakımından risk oluşturur. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopoz dönemde kadında KAH riski, erkeğe göre 1/7 iken, yaş ilerledikçe bu oran birbirine gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir.

2.1.5.1.2. Sigara Kullanımı

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Öte yandan akut miyokard enfarktüs (AMI) riskinin, 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir⁵¹. Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artmaktadır. Sigaranın bırakılması; sağlıklı veya AMI geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve yaklaşık 3-5 yıl içinde KAH riskini %50-80 oranında azaltmaktadır⁵².

Çeşitli çalışmalarda sigara içmenin; plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu, kan viskozitesini artırarak ve NO düzeyini azaltarak aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca, tütünde bulunan kimyasal tahriş ediciler, endotel hasarı meydana getirirler. Sigara içme, HDL düzeyini azaltır ve LDL'nin oksidasyonuna ortam hazırlar. Sigara kullanıcısında, lipid profilinde değişikliklerin oluşum mekanizması, lipoproteinlerin serbest radikallere maruz kalmasıyla açıklanabilir⁵¹.

2.1.5.1.3. Aile Hikayesi

Ailede birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaşından önce AMI veya ani ölümle kaybedilmesi, bireyde KAH için bağımsız risk meydana getirir⁵³.

2.1.5.1.4. Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Obezite, özellikle gençlerde KAH için önemli bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ), 18.5-24.9 kg/m² üzerine çıktıkça, KAH riski artar. Obezite nedeniyle, DM, hipertansiyon da ortaya çıkabilir. Ayrıca insülin direnci, dislipidemi ve

abdominal obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için belirgin risk oluşturur⁵³. Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken; glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi de arttırmaktadır⁵⁴.

2.1.5.1.5. Diabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, böylece KAH için zemin hazırlar^{55,56}. Artan plazma insülin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir⁵⁷.

Kadınlarda DM, KAH riskini üç kat artırır. Bu risk, genç DM'lilerde daha yüksektir. Metabolik regülasyonu kötü olan tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda, "insulin growth factor-1" gibi büyüme faktörlerinin düzeyi artar. Bu büyüme faktörleri, hiperglisemi varlığında gelişmekte olan aterosklerotik lezyonların, fibromusküler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır. Yine de, LDL-kolesterol düzeyleri normal kalabilir. DM'lilerde tipik lipid profili; artmış total trigliserit ve azalmış HDL kolesterol ile karakterizedir. Bu profilin görülme nedeni, sıklıkla trigliseritten zengin lipoprotein metabolizmasında anormallik ve LDL yapısının bozulmasıdır. Böylece, küçük yoğun LDL ("small dense LDL", sdLDL) partikülleri meydana gelir. Ayrıca, metabolik kontrolü kötü olan DM'lilerde, serum lipoprotein (a) düzeyleri de yükselir.

2.1.5.1.6. Hipertansiyon

Artmış sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yüksek kan basıncı, endotelden salınan vasodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak biçimde damarı zayıflatır. Bu arada endotelde, yine aterojenik bir madde olan "endotelin" üretimi artar⁵⁸. Yüksek kan basıncı, lökositlerin endotele yapışmasını da indükler. Sonuç olarak hipertansiyon, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin sakınımıyla ilişkilidir⁵³.

2.1.5.1.7. Dislipidemi

Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogeneizde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir⁵⁹. Yine LDL, akut koroner sendrom hastalarında, son basamak olan pıhtı oluşumuna da katkıda bulunur. Anti aterojenik özellikteki HDL ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL, LDL oksidasyonunu ve birikimini de inhibe eder.

Tablo 2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III Rehberine Göre Serumda Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması⁶⁰.

mg / dl	Total Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL
Optimal	< 200	< 150	< 100	Erkek > 40 Kadın > 50
Optimal Üzeri	200 - 239	150 - 199	100 - 129	
Sınırdaki Yüksek	≥ 240	200 - 499	130 - 159	
Yüksek		≥ 500	160 - 189	≥60
Çok Yüksek			≥ 190	

Plazma Lp(a) düzeyleri artışı, özellikle artmış LDL düzeyleriyle birlikte ise, önemli bir risk artışı meydana getirir. Fakat henüz bu riskin derecesi dokümanite edilememiştir. Serum total kolesterol düzeyi arttıkça, KAH riski arttığı kabul edilmektedir. LDL düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir. KAH'lılarda LDL düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir⁵³. Ancak son klinik çalışmalarda, LDL düzeyi istenilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL düşüklüğünün de, KAH için risk oluşturduğu belirtilmektedir^{61,62,63}.

Hipertrigliserideminin, bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışılabilir. Ancak serum trigliserid düzeyindeki 250-500 mg/dl seviyelerinde (bazı metabolik sendrom hastalarında olduğu gibi), aterosjenik dislipidemiden söz edilmektedir⁵³. Metabolik sendromlu bireylerde, total kolesterol referans düzeylerde olsa dahi, hipertrigliseridemi olması nedeniyle aterosjenik risk vardır.

2.1.5.1.8. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom terimi, patofizyolojik olarak insulin direnci zemininde gelişen spesifik bir grup kardiyovasküler risk faktörünün bir arada toplanmasıyla ortaya çıkan klinik durumu tanımlar. Bu risk faktörlerinin her biri KAH riskini artırırken, birçok çalışmada bunların sinerjik etki oluşturdukları gözlenmiştir. International Diabetes Federation'a (IDF) göre metabolik sendrom tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir⁶⁴.

Tablo 3: IDF (International Diabetes Federation) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.

Bel Çevresi (Etnik spesifik) + aşağıdakilerden ikisi	Avrupa Güney Asya, Çin Japonya	Erkek \geq 94 cm, Kadın \geq 80 cm Erkek \geq 90 cm, Kadın \geq 80 cm Erkek \geq 85 cm, Kadın \geq 90 cm
Artmış Trigliserid	\geq 150 mg/dl veya bu durum için ilaç kullanımı	
Azalmış HDL	$<$ 40 mg/dl (Erkek), 50 mg/dl (Kadın) veya bu durum için ilaç kullanımı	
Artmış Kan Basıncı	Sistolik \geq 130 mmHg veya diyastolik \geq 85 mmHg veya daha önceden antihipertansif alım öyküsü	
Artmış Plazma Glikozu	Açlık kan şekeri \geq 100 mg/dL veya önceden tespit edilmiş diabetes mellitus varlığı	

Metabolik sendromlu hastalar, prematür KAH için artmış risk taşırlar. Metabolik sendrom prevalansı 20 yaş ve üzeri hastalarda ortalama % 23.7 iken, ileri yaşlarda bu oran % 43.5 gibi oldukça yüksek düzeylere çıkmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda % 31 oranında, bozulmuş açlık glukozu olanlarda % 71 oranında ve Tip 2 DM olanlarda ise % 86 oranında metabolik sendrom tespit edilebilmektedir.

2.1.5.2. Yeni Risk Faktörleri

KAH prevalansını ve bazı hastalarda ortaya çıkan prematür KAH nedenini açıklamak için, klasik majör risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazılarının modifikasyonu ile koroner hastalığında regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlaşılamamıştır.

2.1.5.2.1. Hiperhomosisteinemi

Homosistein (Hcy), metiyonin metabolizmasının son ürünüdür. Remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere iki yolla metabolize edilir. Remetilasyon döngüsünde kofaktör olarak vitamin B12 ; transsülfürasyonda ise kofaktör olarak vitamin B6 kullanılmaktadır. Plazma Folat düzeyleri ile Hcy düzeyi arasında kuvvetli bir ters orantı bulunduğu halde; vitamin B12 ve vitamin B6 ile zayıf ilişkisi vardır⁶⁵. Metiyonin yükleme testi, hangi yolda problem olduğunu ayırt etmekte yararlı olabilir⁶⁶. Hcy vücutta, serbest radikal davranışı göstererek; endotel hasarı, LDL oksidasyonu ve biyolojik membran hasarı oluşturmaktadır. Ayrıca NO düzeyinde azalma, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu ve tromboza eğilim oluşturmaktadır⁶⁷.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, plazma homosistein düzeyinin 15-50 µmol/L olmasıyla karakterize ılımlı hiperhomosisteineminin; artmış periferik damar hastalıkları, venöz tromboz, kardiyovasküler hastalıklar ve inme ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır⁵⁸. Hatta homosistein seviyesi referans aralığı olan 5-15 µmol/L'nin üst sınırına yakın olan bireylerde AMI geçirme riskinin yaklaşık 2-3 kat arttığı kaydedilmektedir^{35,58}.

2.1.5.2.2. Lipoprotein(a) [Lp(a)] Yüksekliği

Lp(a), Apo B-100'e disülfid bağıyla bağlanmış bir Apo(a) molekülü içeren lipoprotein olup; hem plazminojene, hem de LDL'ye benzerlik gösterir. LDL gibi köpük hücre oluşumuna katkısına ilave olarak, plazminojen aktivitesini engelleyerek fibrinolizi inhibe etmesi de aterosjenik aktivitesini arttırmaktadır⁶⁸. Lp(a)'nın protrombotik etkisini araştıran çalışmalar, plazminojen reseptörleriyle etkileşmesinin

fibrin üzerinde plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizi engellediği ve hipertrombotik bir tablo yaratarak pıhtı oluşumunu kolaylaştırdığını göstermiştir^{53,69}.

Plazma Lp(a) düzeyi >30 mg/dL ise, özellikle genç yaşta ortaya çıkan KAH ve inme için önemli bir risk faktörüdür. Lp(a), LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır. LDL ile beraber artması durumunda, risk daha da artar⁷⁰.

2.1.5.2.3. BNP ve NT-proBNP

Natriüretik peptidler; kan basıncı, sıvı - elektrolit dengesinin regülasyonunda yer alan hormon benzeri moleküllerdir. Natriüretik peptidlerden biri olan BNP ve bunun N-terminali, ventrikül duvarının gerilmesiyle (NTproBNP) kardiyak miyositlerden prepro-BNP olarak salınmaktadır. Henüz nekroz oluşmadan başlayan iskemi varlığında, ventrikül relaksasyonunun bozulması ve ventrikül içi basıncının artması sonucu BNP ve NT-proBNP artmaktadır. Bu salınım iskeminin erken döneminde olmaktadır⁷¹. Özellikle unstabil angina pektoris, dekompanze kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi durumlarda BNP ve NT-proBNP yükselir⁷².

2.1.5.2.4. Yüksek Duyarlılıklı CRP (hsCRP)

CRP, sistemik ve lokal enflamasyonun belirteci olan bir akut faz reaktandır. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde enflamasyonun önemi bir çok çalışmada vurgulanmıştır. İmmünolojik reaksiyonlar sırasında, proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna cevap olarak, karaciğerden CRP salınımı artar. Özellikle arteriyel duvardaki makrofajlar tarafından aktive edilen IL-6, CRP düzeylerini önemli ölçüde etkiler. Erken dönem plak formasyonunda bile damar duvarında CRP'nin varlığı; CRP'nin çeşitli vasküler, endotelial etkileri olduğunu düşündürmektedir. CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etki yaptığı, nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir^{63,73}. Artmış plazma CRP konsantrasyonu ve bozulmuş endotelial fonksiyon arasında güçlü ilişki ortaya konulmuştur^{53,63}.

CRP ölçümü için kullanılan geleneksel yöntemlerin saptama sınırı 3-5 mg/l'dir. Yeni geliştirilen yüksek duyarlılıklı CRP ölçüm yöntemleri 0.007 mg/L ye kadar hassastır⁷⁴. 10 mg/L'nin üzerindeki değerlerin aktif koroner arter hastalığıyla

ilişkisi bilinmekle birlikte, 0.01-10 mg/L CRP konsantrasyonları da koroner arter hastalığı riskini değerlendirme açısından anlamlı bulunmuştur⁷⁵.

2.1.5.2.5. Enfeksiyon

Ateroskleroz ve bunun trombotik komplikasyonlarıyla ilişkisi olduğu düşünülen; Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, Herpes virus gibi bazı enfeksiyon etkenleri de vardır. Bu enfeksiyon ajanları şu mekanizmalarla aterosklerotik olayın gelişimine katkıda bulunabilir: Doğrudan endotel hasarı, inflamatuvar yanıt oluşturarak sitokinlerin salınımını tetiklemesi, serbest radikal oluşumunda artış, NO salınımının azalması, trombosit ve monosit aktivasyonu, fibrinojen artışı. Bu olayların sonucu; vazokonstriksiyon, pıhtı oluşumu ve LDL oksidasyonudur^{35,46}.

2.1.5.2.6. Protrombotik Faktörler

Trombojenik risk faktörleri, Tablo 4’de gösterilmektedir. Son yıllarda elde edilen klinik ve deneysel kanıtlar, trombojenik sistemik faktörlerin fokal tromboz gelişiminde anlamlı bir role sahip olduğunu göstermektedir⁴⁶.

Tablo 4: Trombojenik Risk Faktörleri.

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Plak bozulmasının derecesi	Kolesterol, Lp(a)
Stenozun derecesi	Katekolaminler
Doku substratları	Fibrinojen, bozulmuş fibrinoliz
Rezidüel pıhtı yüzeyi	Aktive trombositler ve pıhtı
Vazokonstriksiyon	Enfeksiyon (Chlamydia, H.Pylori, vs.)

2.1.5.2.7. Çözünabilir CD40 Ligand (sCD40L)

CD40 ligand, trimerik yapılı, tümör nekrozis faktör ailesinden bir transmembran proteindir. Ateroskleroz ve trombozla sonuçlanan inflamatuvar

işlemlere önemli katkıları vardır^{41,76}. Hem CD40 hem de CD40L; pek çok immünolojik ve vasküler hücrede⁷⁷, trombositlerde, ayrıca aterom plağında gösterilmiştir⁷⁶. Uyarı sonrasında trombosit yüzeyine hızla transloke olan CD40L, taze pıhtının artmasına yol açar. Dolaşımdaki sCD40L'nin %95 kadarı trombositlerden, geri kalanı ise daha çok lenfositlerden kaynaklanır. Ayrıca B hücresi, makrofaj, endotel hücresi, düz kas hücresinde de eksprese edilir⁷⁸.

Aterosklerozda, çoğu inflamatuvar hücrelerde CD40L eksprese olup, CD40 reseptörüyle bağlanması söz konusudur. Proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar hücrelerde CD40 ekspresyonunu artırır⁷⁹. CD40 bağlanmasını, lökosit adezyon molekül ekspresyonu⁷⁸ ve kemotaktik maddelerin salınımı indükler. CD40L bağlanması da, doku faktörünün ekspresyonunu indükler⁷⁶. CD40L'nin erken aterogeneze, geç trombotik komplikasyonlara uzanan süreçte yeri vardır.

sCD40L'nin; trombosit aktivasyonu, stabil olmayan plak belirlenmesinde ve kardiyak nekroz belirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir⁷⁷. Hem enflamasyon, hem de trombosit aktivasyon belirteci olan sCD40L, yeni bir kardiyak belirteç olma yolundadır. Ayrıca akut koroner sendrom tedavisini takipte, tanısal bir belirteç olmasının yanında, prognoz belirteci olabileceği de umut edilmektedir⁸⁰.

2.2.OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik olması durumu olarak tanımlanır. Bu durum zararlı biyokimyasal reaksiyonlara sebep olur; insanlarda ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar, mutagenesis ve kanser, nörodejenerasyon, immünolojik bozukluklar, hatta yaşlanma sürecinin hızlanmasını da içeren çok çeşitli kronik hastalıkların görülmesinde önemli derecede katkıda bulunur. Oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksijen toksisitesi, ilk olarak 1954 yılında Rebecca Gerschman, Daniel Gilbert ve arkadaşları tarafından akciğer dokusunda gösterilmiştir⁸¹.

Serbest oksijen radikalleri, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküllerdir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizması sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşur. Reaktif oksijen türleri/metabolitleri (ROT) olarak bilinen bu moleküller lipit, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir.

Hücrede oksijenin %90'ı oksidatif fosforilasyonun merkezi olan mitokondrilerde tüketilir. Bunların %2'si ROT adını alan ürünlere dönüşür. Serbest radikaller dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir elektron bulunduran moleküller olarak tanımlanırlar. Genellikle kararsız ve çok reaktiftirler. Bu yüzden çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Kısa ömürlüdürler. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girmeleri, onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından dolayı çok toksiktirler.

2.2.1.Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Reaktif oksijen türleri(ROT), hem serbest oksijen radikallerini hem de oksitleyici ajanlarla kolayca radikallere dönüşebilen non-radikalleri kapsayan bir terimdir. Reaktif nitrojen türleri (RNT), nitrojen içeren radikalleri ve nonradikalleri kapsayan bir terimdir⁸².

2.2.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2 \cdot^-$)

Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde, oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle süperoksit radikal anyonu ($O_2 \cdot^-$) meydana gelir. Süperoksit radikali, mitokondriyal solunum sırasında oluşur^{83,84}. Membranları kolaylıkla geçemediğinden, belli başlı tahrip edici etkisi yoktur. Genellikle hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri indirgeyicisi olarak bilinir⁸⁵.

2.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması, süperoksitin ise bir elektron almasıyla H_2O_2 oluşur⁸⁶. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin başlıca üretimi süperoksit dismutasyonu ile gerçekleşir. Bu reaksiyon, spontan olarak veya süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalizlenir^{86,87}.

Katalizörsüz ortamda H_2O_2 ve $O_2 \cdot^-$ antioksidanlar tarafından temizlenir. Hidrojen peroksit; peroksizomlarda katalaz, mitokondri ve sitozolde glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri tarafından suya dönüştürülerek indirgenir^{88,89}.

2.2.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)

Hidroksil radikali çok reaktif ve kısa yarı ömürlü oksitleyici bir ajandır. Nonradikal moleküllerle zincirleme reaksiyonları başlatabilme kapasitesi olduğundan büyük hasara neden olur. Canlılarda metal iyonları, hidroksi radikali yapımını katalizledikleri için radikal hasarlarından birinci derecede sorumludur. Metal iyonları proteine bağlı formda tutuldukları takdirde bu etkiye sahip değildirler⁹⁰.

2.2.1.4. Nitrik Oksit (NO)

Bu lipofilik serbest radikal, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) aracılığı ile L-arjinin'den sentezlenir. NO, oluşan reaktif oksijen türleri ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOOH$) oluşturmakta ve bunun da ileri dekompozisyonu ile hidroksil radikali oluşumuna yol açmaktadır⁹¹.

2.2.1.5. Diğer

Singlet Oksijen, Hipokloröz Asit (HOCl), Perhidroksil Radikali, Peroksil Radikali diğer reaktif oksijen çeşitleri olarak sayılabilir.

2.2.2. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, organizmada normal hücre metabolizması sırasında oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış kaynaklı nedenlerle de oluşabilir. Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir^{92, 93} (Tablo 5)⁹⁴.

Tablo 5: Hücrelerde Serbest Radikal Kaynakları⁹⁴.

ENDOJEN KAYNAKLAR	EKSOJEN KAYNAKLAR
<ul style="list-style-type: none">▪ Mitokondriyal elektron transport zinciri▪ Mikrozomal elektron transport zinciri▪ Oksidan enzimler▪ Ksantin oksidaz▪ İndolamin dioksijenaz▪ Galaktoz oksidaz▪ Siklooksijenaz▪ Lipoksijenaz▪ Monoamin oksidaz▪ Fagositik hücreler▪ Nötrofiller▪ Monositler ve makrofajlar▪ Eozinofiller▪ Endotelyal hücreler▪ Otoksidasyon reaksiyonları (ör, Fe+2)	<ul style="list-style-type: none">▪ Redoks siklus bileşikleri (ör, doksorubisin)▪ İlaç oksidasyonları (ör, parasetamol)▪ Sigara▪ Güneş ışığı▪ Isı şoku▪ Okside glutasyon

2.2.3. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller, hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır.

Lipidlere etkisi: Reaktif oksijen türleri, plazma ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Hidroksil radikali, membran lipidleri ile çift bağ yapar, böylece lipid-radikal etkileşimi ile zincirleme reaksiyon sonucu

Malondialdehit (MDA), dien konjugatları gibi pek çok lipid peroksidasyon ürünü oluşur. Membran lipidlerinin okside olması ile bu membranların fiziksel ve kimyasal özellikleri değişir, iyon geçirgenliği bozulur. Böylece organel ve hücre hasarı ortaya çıkar, eritrositlerde hemoliz görülür.

Serbest radikallerin DNA'ya etkileri: Serbest radikallerin nükleer ve mitokondrial DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. DNA'nın harabiyeti genellikle mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Mitokondrial DNA'da meydana gelen mutasyonlar sonucunda hücrenin enerji durumu etkilenir.

Proteinlere etkisi: Proteinlerin içerdikleri amino asitlerin oksidasyona duyarlılıkları farklı olmakla birlikte; sistein, tirozin, triptofan, histidin, metionin ve lizin kalıntılarının hassasiyetinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin bu amino asitlerle reaksiyona girerek oksidan etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle, mikrosirkülasyonda oluşan ROT; proteinlerde ve enzimlerde modifikasyona, hücre fonksiyonlarında da değişime neden olur. Proteinlerde serbest radikal etkisiyle protein tiyol gruplarının oksidasyonu, disülfid bağlarının indirgenmesi, ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP), protein karbonil ve nitrotirozin oluşur^{95,96}.

Memeli hücrelerinde okside proteinlerin tamir mekanizmaları sınırlı olduğu için hidroliz edilerek ortamdaki uzaklaştırılması gereklidir. Oksidatif strese güçlü oksidanlara maruz kalınmasıyla hücrelerdeki proteolitik kapasite yetersiz kalabilir. Bazı durumlarda okside proteinler uygun bir şekilde yıkıma gidemez, diğer yapılarla çapraz bağlar ve geniş hidrofobik bağlar yaparlar. Hasarlı proteinlerin birikimi sonucu hücre normal fonksiyonlarını yerine getiremez, hücre ölümü ya da hücre nekrozu gerçekleşir^{96,97}.

2.2.4. Oksidatif Stresi Gösteren Bazı Plazma Parametreleri

Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasar; protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır⁹⁸.

2.2.4.1. Malondialdehit (MDA)

Oksidatif stres ve serbest radikaller özellikle lipitlerde hasara neden olur. Yağ asitlerinin oksidasyonu, reaktif bir radikal tarafından, yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile başlar. Karbon merkezli radikal oluşması ve daha sonra moleküler oksijenin bağlanması ile lipit hidroperoksitleri meydana gelir. Lipit hidroperoksitleri, lipit peroksidasyonunun erken aşamasını oluşturur. Lipit hidroperoksitlerinin yıkımı ile ise biyoaktif aldehytler oluşur. Bunun başlıca örneği MDA'dır⁹⁹. MDA, hücre düzeyinde metabolize edilir ya da diffüze olarak diğer hücrelerde hasar yaratır. Aerobik bir ortamda gerek metabolizma reaksiyonları sırasında, gerekse dış etkenlere bağlı olarak meydana gelen oksijen kaynaklı radikaller, lipoproteinlerde ve hücre zarında bulunan lipitlerde (çoklu doymamış yağ asitleri, PUFA) oksidasyona neden olur. Lipit hidroperoksitleri ile son yıkım ürünü olan düşük molekül ağırlıklı MDA, lipit peroksidasyonunun indeksi olarak kabul edilir.

MDA'nın hücre membranlarının geçirgenliğini arttırdığı, membranların iyon alışverişine etki ederek hücre içi iyon dengesini bozduğu, enzim aktivitelerinin bozulmasına, DNA'nın yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olduğu bildirilmektedir. MDA, memeli dokularında hızlıca metabolize olur. Aldehyd dehidrogenazlar ile malonik semialdehide okside olur; dekarboksilazlar ile asetaldehide, ardından aldehyd dehidrogenazlar ile asetata dönüşerek metabolize olur¹⁰⁰.

Lipid peroksidasyonunu yansıtan MDA ölçümü, sıklıkla yapılsa da; MDA'nın yarı ömrünün kısalığı, düşük spesifite ve sensitivitesi olan yöntemlerin kullanılması sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle, oksidatif stresin gösterilmesinde, lipid türevleri yerine, protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır^{98,101}.

2.2.4.2. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP)

Oksidatif strese bağlı olarak oluşan *in vivo* DNA ve protein hasarının lipitlerdeki hasardan daha önemli olduğu öne sürülmektedir. Protein oksidasyonu, hem ROT ile direkt, hem de oksidatif stresin ikincil ara ürünlerinin reaksiyonlarıyla indüklenen, proteinlerin kovalent modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Protein oksidasyonu; öncelikle proteinlerin fizyokimyasal karakteristiklerinde değişikliğe, sonra da fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir. Proteinler ve nükleik asitler, serbest radikal hasarına, doymamış yağ asitlerine göre daha az maruz kalırlar. Radikallerin proteinler üzerine etkisi çok yaygın olmadıkça fazla hasar yapamaz. Serbest radikallerin oluşturduğu hasara en fazla duyarlılık gösteren aminoasitler; sistein, sistin, histidin, metiyonin, triptofan ve tirozindir¹⁰².

Proteinlerin oksidasyonu ile oluşan ara radikaller yan reaksiyon olarak diğer aminoasit kalıntıları ile reaksiyona girebilmekte ve yeni karbon merkezli radikaller oluşturabilmektedir. Bu radikaller oksijen yokluğunda birbirleriyle reaksiyona girerek çapraz bağlı protein-protein türevlerini oluşturmaktadır. Proteinlerdeki oksidatif hasar, başlı başına önemlidir; çünkü protein hasarları reseptör, enzim, sinyal iletim yolları, transport proteinleri hasarına ve çözünür protein degradasyonunun artmasına yol açmaktadır. Normal dokudaki artmış oksidatif protein ürünlerinin, hücre yaşlanmasında ROT aracılı hasarın göstergesi olduğu kabul edilir¹⁰³.

Yüksek derecede okside proteinler olarak, ilk kez Witko-Sarsat ve ark. tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan AOPP; protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir.

Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP'nin, kendi klirensini de önleyebilen yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu, yüksek oranda disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından oluştuğu, hem saflaştırılmış hem de plazmada bulunan albüminden farklı olduğu, kromatografik ve elektroforetik tekniklerle gösterilmiştir¹⁰⁴. Oksidatif modifikasyona uğrayan albüminin son çapraz bağlanma ürünleri, AOPP olarak tanımlanmıştır¹⁰⁵.

AOPP'nin *in vitro* şartlarda H₂O₂'den çok, HOCl gibi klorlu oksidanlara maruz kalan saf albümin veya plazma örneklerinden oluştuğu belirlendiğinden; *in vivo* olarak aktif nötrofillerce üretilen klorlu oksidanların plazma AOPP

oluşumundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Fagositik hücrelerde oluşturulan HOCl, kloraminleri oluşturmak üzere endojen aminler ile reaksiyona girmekte ve kloraminlerle okside olan proteinler üzerinde AOPP oluşmaktadır¹⁰⁴.

AOPP'nin 340 nm'de pik veren düşük ve yüksek molekül ağırlığına sahip iki formda bulunduğu ve her ikisinin de albüminden kaynaklandığı bildirilmektedir¹⁰⁵. Yüksek molekül ağırlıklı AOPP, disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarla modifiye olmuş albüminden; düşük molekül ağırlıklı AOPP ise monomerik formdaki albüminden kaynaklanmaktadır¹⁰⁴.

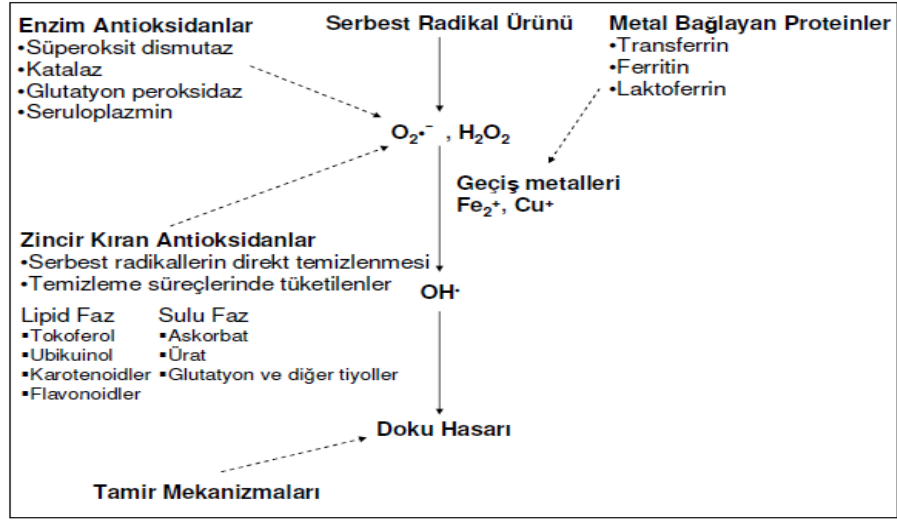
Üremik hastaların plazmasında, AOPP ile nötrofil sayısı ve neopterin düzeyleri arasında bulunan pozitif ilişki; AOPP'nin monosit aktivasyonu da oluşabileceğini göstermektedir. Ayrıca, mononükleer fagositleri bizzat aktive eden AOPP'nin, proinflamatuvar mediatör gibi davrandığı da öne sürülmektedir¹⁰⁶. Plazma AOPP düzeylerini spektrofotometrik bir yöntemle tayin etmek mümkündür. Diğer belirteçlere göre çalışılması çok daha kolay olan AOPP tayininin diğer bir avantajı da, MDA gibi lipid peroksidasyonu son ürünlerinden bağımsız olmasıdır⁹⁸.

2.2.5. Antioksidan Sistem

Antioksidanlar genel olarak endojen ve ekzojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenir. Mekanizmalarına göre ise antioksidanlar; reaktif oksijen türlerinin oluşumunu inhibe edenler, direkt olarak serbest radikal süpürücü etki gösterenler ve endojen antioksidan savunmayı arttırarak etki gösterenler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır^{107,108}.

Antioksidan sistemde öncelikle enzim sistemleri etkilidir. Bunlardan en önemlileri süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimlerdir⁸⁶.

Endojen kaynaklı enzimatik yapıda olmayan antioksidanlar başlıca; Askorbik asit (C vitamini), Alfa-Tokoferol (E vitamini), Beta-Karoten, Melatonin ve Glutatyon olarak sayılabilir. (Şekil 1)⁹⁷



Şekil 1. Serbest radikal atağına karşı antioksidan savunmalar⁹⁷.

2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES

Arteriyel ateroskleroz etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle beraber, koroner ateroskleroz ve komplikasyonları patogenezinde, antioksidan savunma ve reaktif oksijen türleri üretimi arasındaki dengenin bozulmasından dolayı ortaya çıkan oksidatif stresin hayati bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. ROT'un oluşumunun aterogenezis gelişimine LDL'nin oksidasyonu, endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücrelerinde büyüme ve monositlerin migrasyonu gibi mekanizmalarla katkıda bulunabileceği öngörülmektedir¹⁰⁹. Mitokondriyal respirasyon, araşidonik asit yolağı enzimleri olan lipooksijenaz ve siklooksijenaz, sitokrom p450, ksantin oksidaz, NADH/NADPH oksidazlar, NO sentaz, peroksidazlar ve diğer hemoproteinler gibi birçok enzim sistemi, reaktif oksijen türlerinin üretiminde etkili olur. Bu kaynakların çoğu potansiyel olarak ROT üreterek, NO inaktivasyonuna neden olabilmelerine rağmen kardiyovasküler sistemde özellikle üç tanesi oldukça yaygın olarak incelenmiştir. Bunlar ksantin oksidaz, NADH/NADPH oksidazlar ve NO sentazdır. Aşırı O₂ ·⁻ birikimi başlıca, NADPH oksidaz enzim aktivasyonu ile olmaktadır. Bunu takip eden NO miktarının azalması, H₂O₂ ve ONOO⁻ artışı sonucunda endotelyal disfonksiyon ve vasküler yeniden yapılanma (remodelling) gözlenir.

Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, DM, sigara, obezite ve yaşlılık gibi ROT ve RNT üretimi ile sonuçlanan birçok durum, lipid peroksidasyonuna yol açarak ateroskleroz oluşum mekanizmasında yer alır. Böylece, artan lipid peroksidasyonunun aterosklerozun gelişiminde anahtar bir rol oynadığı tespit edilmiştir.

Yüksek serum LDL düzeyi ve KAH gelişme riski arasındaki ilişki, çok sayıda yapılan klinik çalışmalar ile belirlenmiştir. Oksidatif LDL'nin erken ateroskleroz patogenezini hızlandıran bir faktör olduğu düşünülmektedir. Oksidatif hipotezlere göre, oksidatif LDL'nin subendotelyuma migrasyonu ve ortaya çıkan pro-inflamatuvar etkilerin sonucunda, aterom ve ateromun neden olduğu komplikasyonlar gelişir. LDL'deki çoklu doymamış yağ asitlerinin büyük kısmını araşidonik ve linoleik asitler oluşturur. Bu lipid maddeler oksidatif modifikasyona karşı çok hassastırlar ve oksidatif stres sırasında başlatılan serbest radikal gelişim

reaksiyonlarına katılırlar. Lipid peroksidasyonu sonucunda ve özellikle araşidonik asitten oluşan ürünler, insan aterosklerotik plaklarında önemli miktarlarda bulunurlar¹¹⁰.

Oksidatif modifikasyon teorisine göre; aralıklı olarak dolaşımdaki LDL partikülleri endotelden geçerek kan damarlarının intima tabakasına gelirler. Doğal formunu koruyan LDL partikülleri az da olsa intimal makrofajlar tarafından alınarak tekrar dolaşıma dönerler. Buna rağmen, bazı partiküller geçiş metal iyonları ve proteoglikan bağlayıcıları varlığında lokal hücre uyarıcıları ile okside olur. LDL partikülleri oksidatif modifikasyona uğradıktan sonra temizleyici reseptör aracılığı ile hızlıca makrofajlar içine alınır. Daha sonra kolesterol ester formlarıyla yüklendikten sonra “köpük hücreleri” olarak adlandırılırlar. Bu yapı aterosklerozdaki erken histolojik kanıttır. Okside LDL, bulunduğu hücrelerde zararlı biyolojik aktiviteler gösterir¹¹¹.

Weinbrenner T ve ark.’larının 32 stabil KAH ve 32 sağlıklı bireyde yaptıkları bir çalışmada; plazma okside LDL düzeylerini hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir ($p < 0.01$). Ayrıca eritrosit SOD aktivitesi ve tam kan glutatyon peroksidaz aktivitesi de; hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir¹¹².

NO varlığı LDL’nin oksidatif modifikasyona uğramasını önler. LDL’nin oksidasyonu aterosklerotik süreçlerde majör rol oynar, ayrıca plazma ve koroner plakta yer alan makrofajlardaki okside LDL miktarı, akut koroner sendromun derecesiyle korelasyon gösterir. NO’nun bozulmuş üretim ve aktivitesine neden olan vazokonstriksiyon, platelet agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyon ve migrasyonu gibi olaylar ateroskleroz oluşumunu tetikler. Okside LDL kolesterol; eNOS (endotelyal NO sentaz) aktivasyonunu sağlayan kalmodulini bağlayan caveolin-1 proteininin sentezini artırır. Bunun sonucunda eNOS inaktivasyonuna neden olarak, NO üretimini inhibe eder. Oksidatif stres, NO üretimi ve aktivitesini, LDL’den bağımsız bir dizi mekanizma ile de etkileyebilir. Örneğin; $O_2 \cdot^-$, hızlıca NO’yu inaktive edebilir ve NO sentezi için gerekli bir kofaktör olan tetrahidrobiyopteridinin yapısında bozulmaya yol açar¹¹⁰.

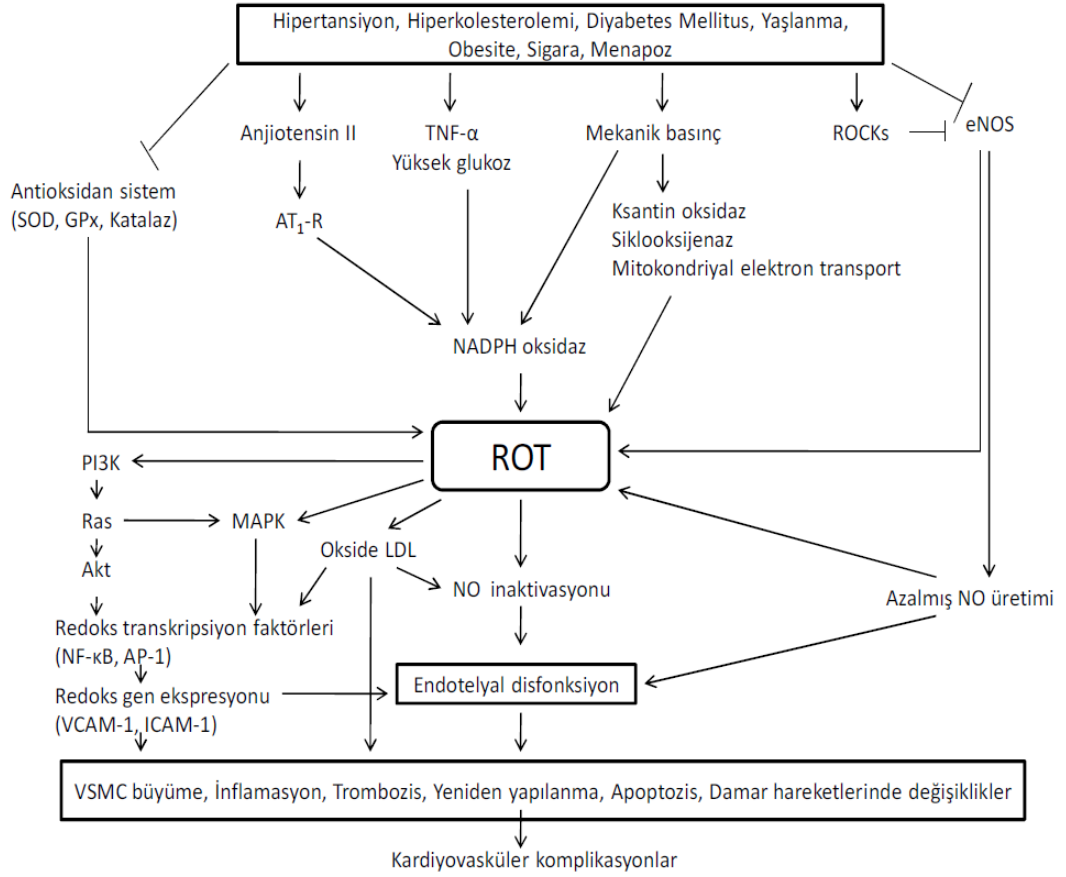
Proteinler hücre yaşamı için majör komponentleri oluşturur. Oluşan nispeten daha küçük bir yapısal değişiklik, fonksiyonlarında belirgin farklılıklara neden olur.

Oksidatif stres altında lipidler ve proteinler majör hedef yapılardır. ROT ile proteinlerde oluşan oksidatif modifikasyon, proteinlerin katalitik aktivitesinde ve protein yıkımının takibinde kullanılan protein belirteçlerinde kayıba neden olur. Hücrelerin protein komponentlerinde hasar oluşması önemli enzimlerin miktarlarında belirgin düşümlere yol açar ve hasarlı proteinlerin hücre içinde birikmesine neden olabilir. Hasarlı proteinlerin birikmesi hücre bütünlüğü ciddi şekilde bozabilir. Kardiyovasküler hastalıklara neden olması açısından lipid peroksidasyonun etkisini açıklayan önemli literatürler ile karşılaştırıldığında, protein oksidasyonu ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki hakkında nispeten daha az bilgi mevcuttur¹¹³.

Serdar Z ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada; anjiyografik olarak KAH olmadığı tespit edilen 54 birey kontrol grubu olarak, anjiyografik olarak KAH oldukları belirlenen 154 birey de hasta grubunu oluşturmuş; hasta grubu da kendi içinde bir damar hastalığı olan (n=50), iki damar hastalığı olan (n=51) ve üç damar hastalığı olan (n=53) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında plazma MDA düzeylerinde ve serum protein karbonilleri düzeylerinde farklılık olup olmadığı araştırıldığında; her iki parametrede, hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek (p<0,001) bulunmuştur. Ayrıca iki damar hastalığı olanlarda, tek damar hastalığı olanlara göre; üç damar hastalığı olanlarda da iki damar hastalığı olanlara göre anlamlı (p<0,001) yüksek tespit edilmiştir¹¹³.

Endotelial disfonksiyon, ateroskleroz patogenezinde başlangıç basamağını oluşturur. ROT ile indüklenen endotelial disfonksiyon mekanizmaları şekil 2'de gösterilmiştir¹¹⁴.

Majör vasküler ROT olan $O_2\cdot^-$ ¹¹⁵ ve diğer radikaller, NO ile reaksiyona girerek endotelial disfonksiyona sebep olurlar. NO ile $O_2\cdot^-$ reaksiyona girerek, peroksinitrit oluşumuna yol açar. Peroksinitrit potent bir antioksidan olup; proteinlerde, lipidlerde ve DNA'da oksidasyona neden olur. Ek olarak ROT, vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziyi uyarır. Dahası ROT düzeylerinin artması, çeşitli mekanizmalar yolu ile damarlarda proinflamatuvar durum gelişimini başlatırlar. Bu proinflamatuvar durum; lökosit adezyon molekül, vasküler hücre adezyon molekül gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerinin, NO düzeylerindeki azalma veya Ang-II-bağımlı yollar ile aktivasyonu sonucunda daha da ilerler¹¹⁶.



Şekil 2: ROT'un Uyardığı Endotelial Disfonksiyon Mekanizmaları. NO: Nitrik Oksit, ROCK: Rho İlişkili Kinaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, VSMC: Vasküler Düz Kas Hücresi, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1, MAPK: Mitojen ile Aktive Edilen Protein Kinaz, AP-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1, PI3K: Fosfatidilinositol-3-Kinaz, ROT: Reaktif Oksijen Türleri, NF-κB: Nükleer Faktör-κB, eNOS: Endotelial NO Sentaz.

ADMA (Asimetrik Dimetil Arjinin), proteinlerde metillenmiş arjinin kalıntılarının proteolizi ile oluşan doğal bir amino asittir. ADMA, eNOS'un endojen inhibitörüdür. NO üretim yolunda, L-arjinin ile yarışarak eNOS'un oluşturduğu NO miktarını azaltır. ADMA'nın endotelial disfonksiyonda, ateroskleroza da içeren ciddi patolojik durumlarda önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Yüksek plazma ADMA konsantrasyonunun ateroskleroz ve akut koroner olayların riskindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Güncel çalışmalar, plazma ADMA düzeyinin, yeni tanı konmuş akut koroner sendromlu hastalarda, sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcılardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. ADMA miktarı

hücre içinde oluşan protein turnover hızına ve proteinlerdeki arjinin metilasyon derecesine bağlıdır. Aterosklerozda görülen yüksek plazma ADMA düzeylerine neden olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Fizyolojik koşullarda, endotel hücresinde optimal konsantrasyonda kofaktör tetrahidrobiyopterin varlığında, L-arjininden NO sentezlenir. Ateroskleroz gibi patolojik durumlarda, endotelyal tetrahidrobiyopterin üretimi azalır, endojen eNOS inhibitörü olan ADMA yapımı artar ve arjinaz aktivitesi artarak L-arjinin, üre ve ornitine metabolize olur. Bu durum O_2^- üretimine ve NO salınımında azalmaya yol açar. Endotel hücresinde, tetrahidrobiyopterin aşırı derecede inaktive olması ve ADMA'nın artışı sonucu oluşan O_2^- 'nin ve diğer enzimlerin etkisi ile NO'dan potent bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) üretilir. Bu olayların sonucunda endotelyal disfonksiyon görülür ve bu da aterogenezis gelişimini başlatabilir^{117, 118}.

Reaktif oksijen türleri, ekstrasellüler matriks proteinlerinin artmış birikimi ile vasküler yeniden yapılanmayı da biçimlendirir¹¹⁵. MMP'ler çinko bağımlı, matriks içeriklerinin azaltılmasında işlev gören bir endopeptidaz ailesidir. Dolayısıyla aterosklerotik süreçte, vasküler ekstrasellüler matriksin yeniden yapılandırılmasına katılır. MMP'ler makrofajlar ve vasküler düz kas hücrelerinden inaktif olarak sekrete edilirler.

ROT'un, insan düz kas hücresi kültüründe MMP-2 ve MMP-9'u aktive ederek sırasıyla bazal membran ve elastinin yıkımını uyardığı gösterilmiştir. Özellikle peroksinitrit, kardiyak dokuda MMP-2 artışını hızla aktive eder. Plazma MMP-9 düzeylerinin, aterotrombotik olayların tespit edilmesinde faydalı bir belirteç olarak kullanılabileceği, yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Son yıllarda MMP-9 aktivasyonunun, ROT üretimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Muhtemelen MMP-9, aterosklerotik süreçlerde NADPH oksidaz bağımlı ROT ürün hasarının potansiyel bir mediyatörüdür¹².

Güncel çalışmalar, iNOS (uyarılabılır NO sentaz) tarafından üretilen NO' nun plak içinde O_2^- ile reaksiyona girerek, lipid membranları oksitleyici yeteneğe sahip peroksinitrit, sülfidroksil bileşikleri, hidrosilleyici ve nitratlayıcı aromatikler gibi reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu parametreler doku hasarına ve hücre ölümüne katkıda bulunabilir. Plak çekirdeğinde iNOS ile sentezlenen NO için diğer olası bir etki yolu ise, MMP'nin aktivasyonuna ve/veya

makrofajlar ve düz kas hücrelerinde apoptozisin indüklenmesine neden olmaktadır. Bu durum neticesinde, aterosklerotik plakta hücre miktarı azalmakta, yapılar arası bağlantıların bütünlüğünün bozulması ile plak instabilitesi ve sonuç olarakta rüptür görülebilmektedir¹².

Vasküler endotelial disfonksiyon, ateroskleroz gelişiminde erken habercilerdendir. Gerçekten de, NO biyoaktivitesinin kaybı ile karakterize endotelial disfonksiyon, ateroskleroz gelişiminin ve gelecekte ortaya çıkması olası vasküler komplikasyonların erken bir göstergesidir. Nitrik oksit platelet agregasyonunda inhibisyona ve vazodilatasyona neden olurken, düz kasların proliferasyonunu ve lökositlerin endotele adezyonunu önler. Artmış ROT maruziyeti ve homeostatik dengenin bozulması sonucunda meydana gelen endotelial disfonksiyon, NO'nun zayıf salınımı ve vazokonstrüktör proinflamatuvar sitokinlerin üretimindeki artış ile karakterizedir. Sonuçta ateroskleroz ve plak formasyonu oluşumu için uygun ortam ortaya çıkmış olur¹².

Birçok çalışma, ROT'un çeşitli hücre içi sinyal basamaklarında sapmalara neden olarak vasküler yeniden yapılanmadaki hücrel süreçlerde etkili olduğunu göstermiştir. ROT, ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinazları (ERK), mitojen aktive eden protein kinazları (MAPK), hücre büyüme ve farklılaşmasındaki üyeleri, hipertansiyon ve ateroskleroz ile ilişkili vasküler inflamasyonda rol alan proinflamatuvar genlerde ekspresyonu uyaran faktörleri kuvvetli olarak aktive eder¹¹⁵.

Oksidatif stresin, ateroskleroz sürecine olan bir başka katkısı da, proinflamatuvar mediyatörleri uarması aracılığıyla. VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi hücrel adezyon molekülleri, birçok sitokin, makrofaj koloni stimulan faktör gibi büyüme faktörleri, oksidatif sters ürünlerine duyarlı DNA dizileri içerirler. Bu DNA dizilerinin uyarılması ile ekspresyonları da uyarılır. Bu bulgular aterosklerozun, oksidatif stres etkisi ile inflamatuvar bir süreç olarak başladığını ve yayıldığını göstermektedir. Antioksidan sistem ise, damar duvarında hücrel adezyon moleküllerinin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin uyarılması için gerekli olan proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu inhibe ederek ateroskleroz gelişimini engellerler^{119,120}.

Sonuç olarak endotelial redoks olayları, NO ve O₂ ·⁻ arasındaki dinamik etkileşim ile primer olarak düzenlenir. Tüm bu kanıtlara rağmen ROT'un kesin moleküler hedefleri tam olarak anlaşılammıştır. ROT'un etkilediği fizyolojik süreçler, insanların yanısıra hayvan modellerinde de deneysel olarak analiz edilmiştir. Örneğin hipertansif vasküler hastalığın gelişiminde; vasküler yeniden yapılanma gibi yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, ekstrasellüler matriks proteinlerinin yaygın birikimi, inflamatuvar süreçler ve artmış endotelial permeabilite gibi önemli rolleri olduğu gösterilmiştir¹¹⁵.

Serbest radikallerin proteinler üzerine olan etkileri sonucu ortaya çıkan AOPP ve lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan MDA; nötrofil, monosit ve T-lenfositlerin oksidatif ateşlemesini tetikleyen inflamatuvar medyatörler olarak görev yapabilirler. Bu süreçler aterosklerozdaki immün bozukluklardan sorumlu olabilir.

Kaneda ve ark.¹⁷⁰ yaptığı çalışmada; reaktif oksijen türleri ile indüklenen oksidatif stresin ateroskleroza katkıda bulunduğunu göstermiştir. AOPP plazma düzeyleri KAH hastalarında, KAH olmayan sağlıklı insanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca KAH şiddetini gösteren bir skorlama sistemi olan Gensini skoru ile de AOPP dilimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Skvarilova ve ark.¹⁷² çalışmasında; AOPP'nin sadece oksidatif stres göstergesi olarak değil, aynı zamanda inflamatuvar bir medyatör olarak görev aldığını gösterilmektedir. AOPP'nin detaylı incelenmesinin ateroskleroz kökeni ve ilerlemesi hakkında değerli bilgi vereceğine inanılmaktadır. Yine aynı çalışmada AOPP konsantrasyonunun koroner arter hastalığının yayılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hastanın klinik durumu ile ilişkisi net değildir. Mesela kararlı KAH hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı AOPP konsantrasyon düzeyleri izlenmemiştir. Ancak akut koroner sendrom hastalarında anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Hastaları

Çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Semptom, fizik muayene, EKG, kardiyak stres testleri sonuçlarıyla koroner anjiyografi endikasyonu; poliklinik sorumlusu öğretim görevlisi tarafından konuldu. Hastalardan rutin koroner anjiyografi öncesi inceleme amacıyla; tam kan tetkiki, böbrek fonksiyonları, elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, lipid parametreleri, kanama parametreleri, tiroid fonksiyon testleri, hepatit ve HIV parametreleri rutin olarak çalışıldı. Rutin tetkikler için alınan kan örneklerinden faydalanarak oksidatif stres parametreleri çalışıldı. Bunun için hastadan ek kan örneği talebinde bulunulmadı.

Bireylerin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküleri gibi demografik özellikleri hasta formuna ayrıntılı olarak kaydedildi.

18 yaş üstü ve aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan hastaları koroner anjiyografi sonuçlarına göre; normal koroner arterlere sahip 29 hasta kontrol grubu, çeşitli derecelerde olan KAH'a sahip 55 hasta hasta grubu olarak sınıflandırdık.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Daha önceden koroner arter hastalığı nedeniyle revaskülarizasyon tedavisi alanlar,
2. Bilinen KAH varlığı,
3. Kronik böbrek yetmezliği,
4. Kontrolsüz DM
5. Kontrolsüz HT,
6. Metformin kullanımı,
7. Antioksidan ilaç kullanımı,
8. Dilate Kardiyomiopati,
9. Konjestif ve dekonjestif kalp yetmezliği,
10. Bilinen konjenital, dejeneratif veya romatizmal kalp kapak hastalığı,

3.3. Plazma AOPP Düzeylerinin Tayini

Plazma AOPP ve MDA düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ve Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (GÜDAM) çalışılmış olup; gereken materyal Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen (Proje kodu: 01/2009-28) çalışmalardan artan materyallerden temin edilmiştir.

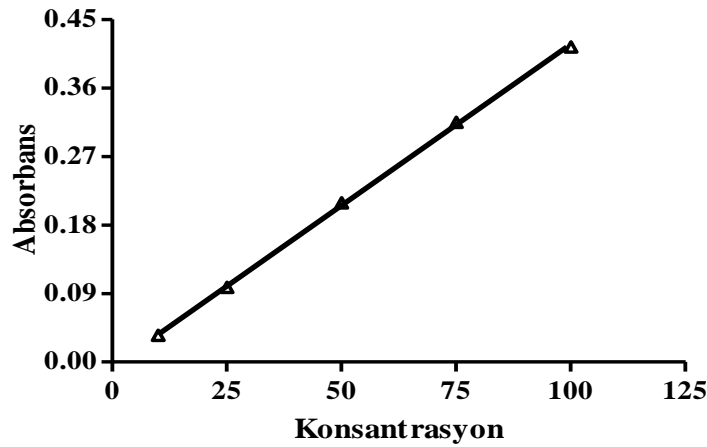
Plazma AOPP düzeyleri Witko-Sarsat ve ark.nın tanımladığı spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür¹²¹.

Reaktifler:

- PBS (fosfat tampon solüsyonu, pH: 7,4)
- 1.16 M KI (Potasyum İyodür)
- Asetik asit % 100
- Kloramin T (0 – 100 μ M arasındaki konsantrasyonlarda standart olarak hazırlandı).

Deneyin Yapılışı:

200 μ l plazma 1:5 oranında fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile dilue edildi. Üzerine 10 μ l KI ve 20 μ l asetik asit eklenerek numuneler vortekslendi ve 340 nm absorbansta PBS'ye karşı spektrofotometrik ölçüm yapıldı. 0 – 100 μ M Kloramin T standartları numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak μ mol/L olarak verildi. (Şekil 3)



Şekil 3: Kloramin-T Standart Eğrisi.

3.4. Plazma MDA Düzeylerinin Tayini

Plazma MDA düzeyleri tiyobarbitürik asit metodu ile çalışıldı¹²².

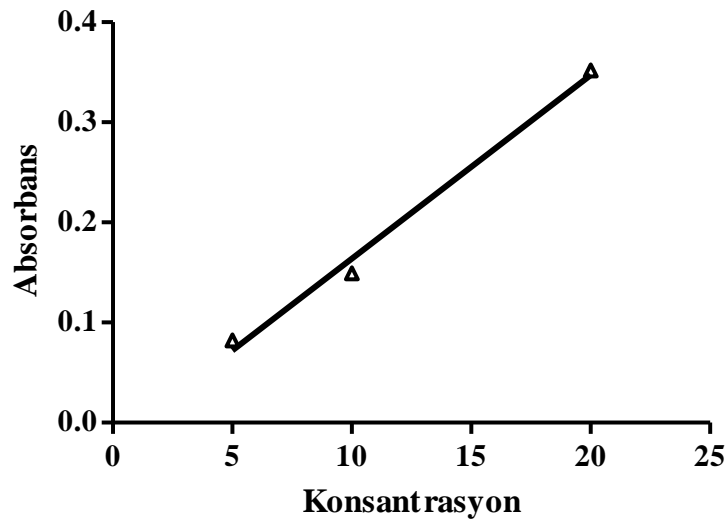
Reaktifler:

- TCA: 200 g/L
- TBA: 6,7 g/L
- n-butanol

Deneyin Yapılışı:

0,5 ml plazma üzerine sırasıyla; 2,5 ml TCA ve 1 ml TBA eklenerek vortekslendi. Tüpler 30 dakika kaynatılıp, oda sıcaklığında soğutulduktan sonra, 4 ml n-butanol eklenerek santrifüj edilir. Santrifüj sonrası üst faz alınarak spektrofotometrede n-butanole karşı 532 nm’de okundu.

5-20 nmol/ml arasındaki standartlar, numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak nmol/ml olarak verildi (Şekil 4).



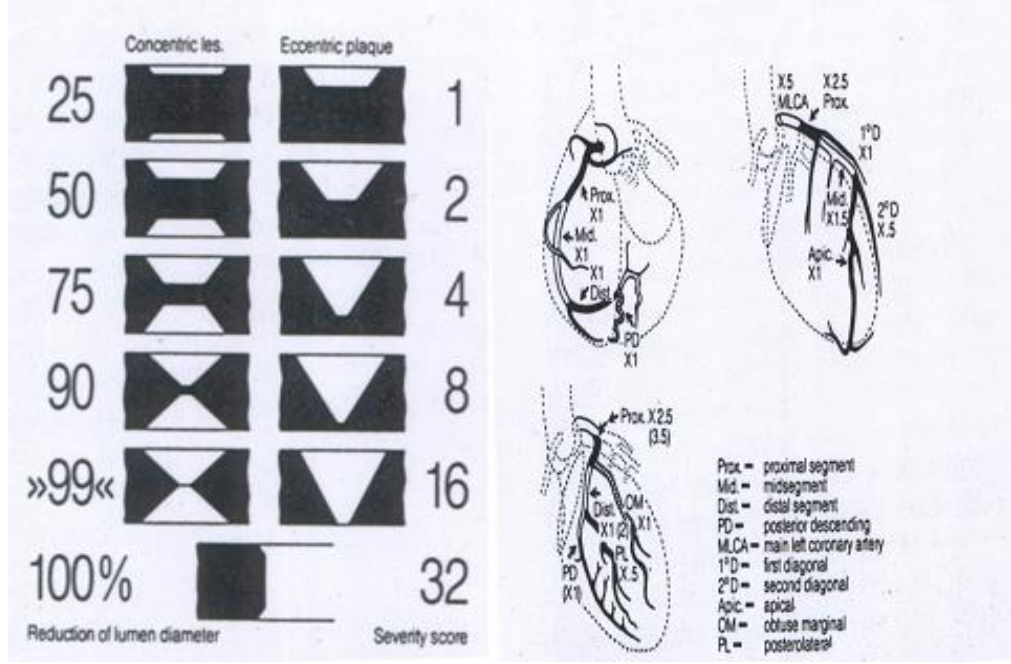
Şekil 4. MDA Standart Eğrisi.

3.5. Koroner Anjiyografi

Selektif koroner anjiyografi Judkins kateterleri ile femoral yaklaşımla uygulandı (General Electric, 30 kare / sn, 6-7 F diyagnostik kateter). LAD (Left anterior descending) ve Cx (circumflex) koroner arterleri, en az dört pozda; RCA (Sağ Koroner Arter) ise en az iki pozda değerlendirildi. TIMI kare sayısını belirlemek için; görüntüler 30 kare/sn hızında kayıt edildi. Yöntem ilk geliştirildiğinde kullanılmakta olan teknoloji dijital formatta olmadığından, daha sonra gelişen dijital anjiyografi cihazları ile uyumu sağlamak için, dünya genelinde 25 kare/sn değeri ortak kabul edilmiştir. Bizim anjiyografi cihazında görüntü kayıt hızımız 30 kare/sn olduğundan; uluslararası kabul edilen 25 kare/sn değerini elde etmek için, sonuçlarımız önerilen 1.2 katsayısı ile düzenledik. İlk kez TIMI kare sayısını (TKS) tanımlayan Gibson ve ark. çalışmasına uygun şekilde her bir koroner için ayrı TKS değerleri, düzeltilmiş LAD TKS ve averaj TKS hesaplandı. Aynı zamanda görüntüler kompakt disklere kayıt edildi. Koroner referans segment lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Diyagnostik kateter kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları, hastanın klinik durumunu bilmeyen iki farklı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler, KAH ciddiyetini değerlendiren Gensini ve SYNTAX skorları ile yorumlandı.

3.5.1. Gensini Skoru

Gensini tarafından¹³ tanımlanmış olan skorda, anjiyografik stenoz derecesine göre; % 0-25 arası darlık için 1 puan, % 25-50 arası darlık için 2 puan, % 50-75 arası darlık için 4 puan, % 75-90 arası darlık için 8 puan, % 90-99 arası darlık için 16 puan, % 100 total lezyon için 32 puan verilir. Sol ana koroner arter 5, proksimal LAD 2,5; proksimal circumflex arter 2,5 (sol dominansi olduğunda 3,5); LAD orta segment 1,5; sağ koroner arter, distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0,5 ile çarpılır. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri, daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Gensini skoru 1-20 arasında ise hafif koroner ateroskleroz, skor > 20 ise şiddetli koroner ateroskleroz olarak kabul edilir¹²³.



Şekil 5. Gensini Skoru; Darlık ve Segment Çarpanları.

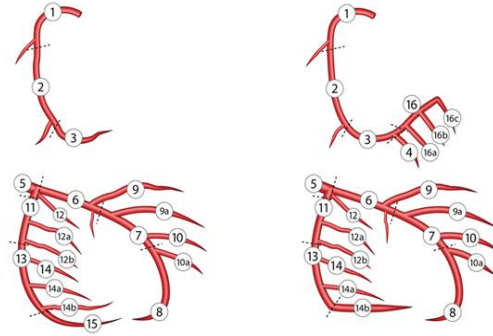
3.5.2. SYNTAX Skoru

SYNTAX skorunda, bir algoritma şeklinde lezyonlar değerlendirilir. Lezyonlar % 50–99 ve total oklüzyon şeklinde iki guruba ayrılır. Buna göre, koroner dominans, lezyonların sayısı ve yeri, total oklüzyon varlığı (eğer total oklüzyon mevcut ise oluşum süresi, kör bir şekilde sonlanması, köprü kollateral içermesi, yanal dal varlığı ve boyutu, ilk görüntülenebilen kısmı), trifurkasyon veya bifurkasyon lezyonu varlığı ve tipi, aorta osteal lezyon varlığı, ciddi tortüyozite varlığı, > 20 mm lezyon uzunluğu, ciddi kalsifikasyon ve trombus varlığı, diffüz hastalık mevcudiyetine göre önceden belirlenmiş puanlamalar yapılmaktadır. Lezyon bölgesinden elde edilen puan ile lezyon özelliklerinden elde edilen puanlar çarpılır ve en son olarak tüm puanlar toplanarak, toplam skor elde edilir¹⁴ (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6: SYNTAX Skorunda, Lezyonların Karakteristiklerine Göre Çarpan Katsayıları.

Çap azalması	
Total oklüzyon	X 5
Ciddi lezyon (% 50 - 59)	X 2
Total oklüzyon	
Oluşum süresi > 3 ay veya bilinmiyor	+ 1
Künt güdük	+ 1
Köprüleşme	+ 1
Total oklüzyonun ötesine kadar görünür ilk segment	+ 1
Yan dal	Evet, < 1,5 mm Evet, < ve \geq 1,5 mm
	+ 1 + 1
Trifurkasyon	
1 hasta segment	+ 3
2 hasta segment	+ 4
3 hasta segment	+ 5
4 hasta segment	+ 6
Bifurkasyon	
Tip A,B,C	+ 1
Tip D,E,F,G	+ 2
Açılanma < 70°	+ 1
Aorta osteal stenoz	+ 1
Ciddi tortüyoze	+ 2
Uzunluk > 20 mm	+ 1
Şiddetli kalsifikasyon	+ 2
Trombüs	+ 1
Diffüz hastalık / küçük damarlar	+ 1 / segment başına

Tablo 7: SYNTAX Skoru Koroner Segmentleri ve Segment Puanları.



Koroner Damar	Segment	Lezyon Yeri	Sağ Dominant Puan	Sol Dominant Puan
			Puan	Puan
Sağ Koroner	Proksimal	1	1	0
	Mid	2	1	0
	Distal	3	1	0
	Posterior descending	4	1	
	Posterolateral	16	0.5	
	Posterolateral	16a	0.5	
	Posterolateral	16b	0.5	
	Posterolateral	16c	0.5	
Sol Ana Koroner	SAK	5	5	6
Sol Ön İnen	Proksimal	6	3.5	3.5
	Mid	7	2.5	2.5
	Apikal	8	1	1
	1. diagonal	9	1	1
	Ek 1. diagonal	9a	1	1
	2. diagonal	10	0.5	0.5
	Ek 2. diagonal	10a	0.5	0.5
Circumflex	Proksimal	11	1.5	2.5
	İntermadiate/anterolateral	12	1	1
	Obtuse Marginal	12a	1	1
	Obtuse Marginal	12b	1	1
	Distal	13	0.5	1.5
	Sol posterolateral	14	0.5	1
	Sol posterolateral	14a	0.5	1
	Sol posterolateral	14b	0.5	1
	Posterior descending	15		1

3.5.3. TIMI Akım Derecelendirmesi ve TIMI Kare Sayısı

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi başlangıçta, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırken, 1985'te TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirmesi [TIMI flow grading (TFG)] ile trombolitik tedavi verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır¹²⁴.

Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır. Derecelendirme şu şekildedir:

TIMI 0 : Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok.

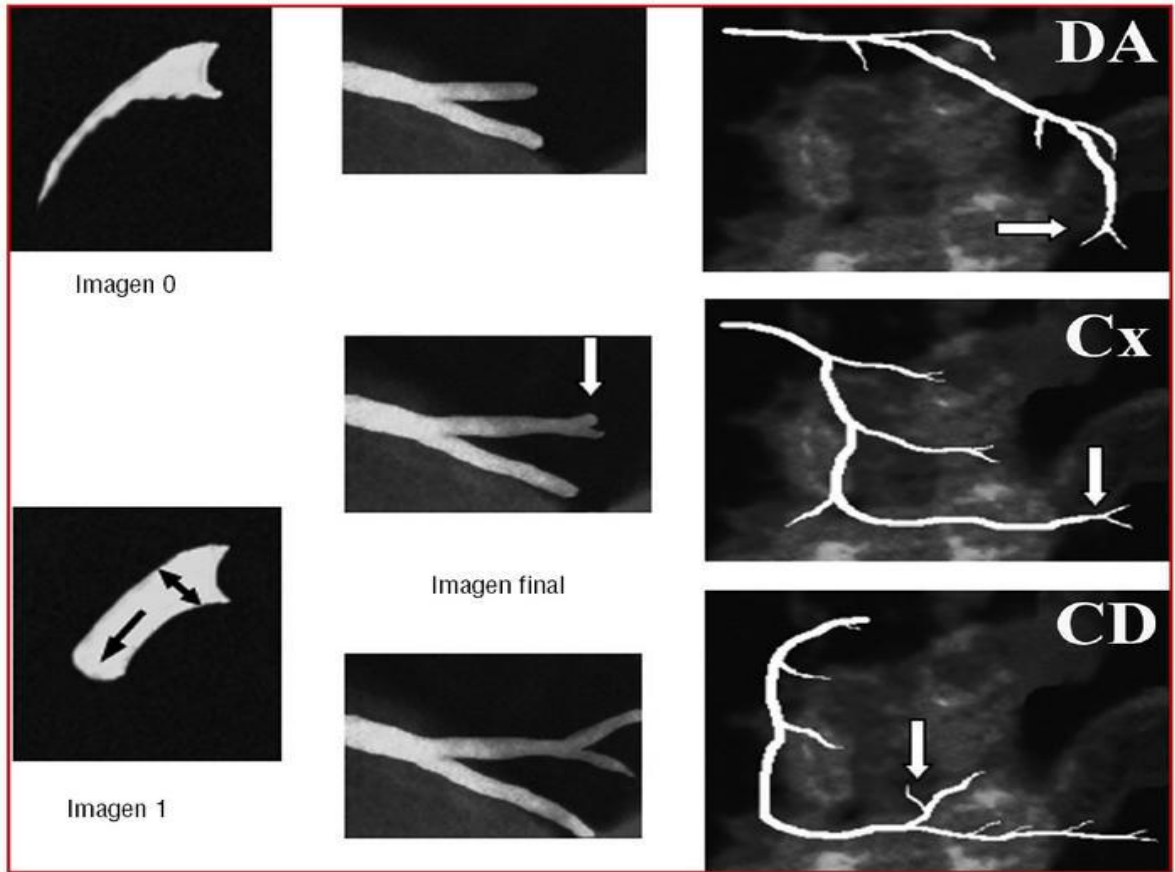
TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon; kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi esnasında distaldeki tüm koroner yatağa ulaşamaz.

TIMI 2: Parsiyel perfüzyon; kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.

TIMI-3: Komplet perfüzyon; distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuktur.

Ancak, görsel ve subjektif değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazla olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı (TKS) kavramı geliştirilmiştir¹²⁵. Daha sonra Gibson ve ark.²⁰, objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir. Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından, distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman, sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. İlk 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. Söz konusu distal nokta;

LAD için bıyık olarak adlandırılan distal bifurkasyon, Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonu, RCA (Sağ Koroner Arter) için PL'nin (posterolateral arter) ilk yan dalının çıktığı nokta olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde LAD'nin, RCA ve Cx'e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş LAD TKS [*corrected LAD (cLAD)*] elde edilmiştir. Yine üç koroner arterin TKS değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak, averaj TKS de hesaplanmıştır. Gibson ve ark. tarafından ilk tanımlandığında; normal koroner arterlere sahip 78 hastadan elde edilen verilere göre; LAD için 36.2 ± 2.6 , düzeltilmiş LAD için 21.1 ± 4.1 , Cx için 22.2 ± 4.1 , RCA için 20.4 ± 3.0 , averaj için ise 21.0 ± 3.1 kare sayıları normal aralıklar olarak kabul edilmiştir²⁰.



Şekil 6: Gibson ve ark Tarafından Tanımlanan TKS Yönteminin Distal Hedef Noktaları, Proksimal ve Distal Doluş Paterni Örnekleri.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, for windows 18.0) ile Microsoft Excel (for Windows 7) programları kullanılmıştır. Değerlendirmede Kruskal- Wallis varyans analizi, gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için kategorik verilerde Ki-Kare, sayısal verilerde Mann- Whitney U testi ve parametreler arasındaki korelasyonu belirlemek için ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza koroner anjiyografileri yapılmış; normal koroner arterlere sahip 29 hasta (%34.5), koroner arter hastalığı tanısı almış 55 hasta (%65.5) dahil edildi (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya Katılanların Dağılımı.

	n	%
Kontrol	29	34,5
Hasta	55	65,5
Toplam	84	100,0

Kontrol ve hasta olarak gruplandırmadan bakıldığında cinsiyet dağılımı; çalışmaya katılanların %59.5 'i erkek (n:50), %40.5'i kadın (n:34) idi (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı.

	n	%
Erkek	50	59,5
Kadın	34	40,5
Toplam	84	100,0

Kontrol ve hasta grupları olarak sınıflandırıldığında yaş dağılımı tablo 10'daki gibidir. Hasta grubundaki olguların %76.4'ü erkek (n:42) iken, kontrol grubundaki olguların %72.4'ü kadın (n:21) idi. Kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$).

Tablo 10: Kontrol ve Hasta Grupları Arasındaki Cinsiyet Dağılımı.

		Kontrol / Hasta						Toplam Sayı
		Hasta			Kontrol			
		Sayı	Sütun %	Satır %	Sayı	Sütun %	Satır %	
Cinsiyet	Erkek	42	76,4	84,0	8	27,6	16,0	50
	Kadın	13	23,6	38,2	21	72,4	61,8	34

Kontrol ve hasta gruplarındaki yaş ortalaması tablo 11'deki gibidir. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi, hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan daha yüksekti ($p < 0.001$). Kontrol grubunun yaş ortalaması 53.4 ± 8.09 iken, hasta grubunda ortalama yaş 62.8 ± 7.97 idi.

Tablo 11: Kontrol ve Hasta Gruplarının Yaş Ortalaması.

		Yaş					
		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	Min	Max	Aralık
Kontrol / Hasta	Kontrol	53,48	8,09	51,00	41,00	71,00	30,00
	Hasta	62,87	7,97	63,00	47,00	78,00	31,00

Kontrol ve hasta grubunun cinsiyetlere göre yaş ortalamaları tablo 12'deki gibidir. Cinsiyetlere göre bakıldığında da gruplar arasında istatistiksel fark izlenmiştir.

Tablo 12: Kontrol ve Hasta Gruplarının Cinsiyete Göre Yaş Ortalaması.

		Yaş					
		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	Min	Max	Aralık
Kontrol	Erkek	58,63	8,86	60,00	46	71	25
	Kadın	51,52	7,04	49,00	41	67	26
Hasta	Erkek	61,81	8,24	61,50	47	78	31
	Kadın	66,31	6,12	68,00	57	77	20

Kontrol ve hasta gruplarına göre çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş bilgileri tablo 13’de özetlenmiştir. HT; Kontrol Grubundaki erkeklerin %37.5’inde (n:3) varken, kadınların %52.4’ünde (n=11) vardı. Yine HT; hasta grubundaki erkeklerin %59.5’inde (n:25), kadınların ise %92.3’ünde vardı. Kontrol ve hasta grupları arasında HT dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.09).

DM; hasta grubundaki erkekelerin %40.5’inde (n:17), kadınların ise %38.5’inde (n:5) vardı. Yine DM; kontrol grubundaki erkeklerin %37.5’inde (n:3), kadınların ise %4.8’inde (n:1) vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında DM dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0.01).

HL; hasta grubundaki erkekelerin %59.5’inde (n:25), kadınların ise %69.2’inde (n:9) vardı. Yine HL; kontrol grubundaki erkeklerin %75’inde (n:6), kadınların ise %33.3’inde (n:7) vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında HL dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,14).

Aile Öyküsü(AÖ); hasta grubundaki erkekelerin %45.2’sinde (n:19), kadınların ise %7.7’sinde (n:1) vardı. Yine aile öyküsü; kontrol grubundaki erkeklerin %50’sinde (n:4), kadınların ise %61.9’unda (n:13) vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında aile öyküsü dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,04).

Hasta grubundaki erkekelerin %45.2’sinde (n:19) sigara kullanımı, %26.2’sinde (n:11) ise daha önceden sigara kullanımını öyküsü vardı. Kadınların %23.1’inde (n:3) sigara kullanımı vardı. Kontrol grubunda ise erkeklerin %50’sinde

(n:4) sigara kullanımı, %25'inde (n:2) daha önceden kullanım öyküsü vardı. Kadınlarda ise kontrol grubunda %42.9'unda (n:9) sigara kullanımı vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,06).

Hasta ve kontrol grupları arasında KOAH ve PAH açısından da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,06 ve p=0,14).

Tablo 13: Kontrol ve Hasta Gruplarının Özgeçmiş Özellikleri.

		Kontrol				Hasta				p Değeri
		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
HT	Yok	5	62,5	10	47,6	17	40,5	1	7,7	0,09
	Var	3	37,5	11	52,4	25	59,5	12	92,3	
DM	Yok	5	62,5	20	95,2	25	59,5	8	61,5	0,01
	Var	3	37,5	1	4,8	17	40,5	5	38,5	
HL	Yok	2	25,0	14	66,7	17	40,5	4	30,8	0,14
	Var	6	75,0	7	33,3	25	59,5	9	69,2	
AÖ	Yok	4	50,0	8	38,1	23	54,8	12	92,3	0,04
	Var	4	50,0	13	61,9	19	45,2	1	7,7	
SİGARA	Yok	2	25,0	7	33,3	12	28,6	10	76,9	0,06
	Var	4	50,0	9	42,9	19	45,2	3	23,1	
	Ex-smoker	2	25,0	5	23,8	11	26,2	0	0	
KOAH	Yok	8	100	21	100	37	88,1	12	92,3	0,06
	Var	0	0	0	0	5	11,9	1	7,7	
PAH	Yok	8	100	21	100	39	92,9	12	92,3	0,14
	Var	0	0	0	0	3	7,1	1	7,7	

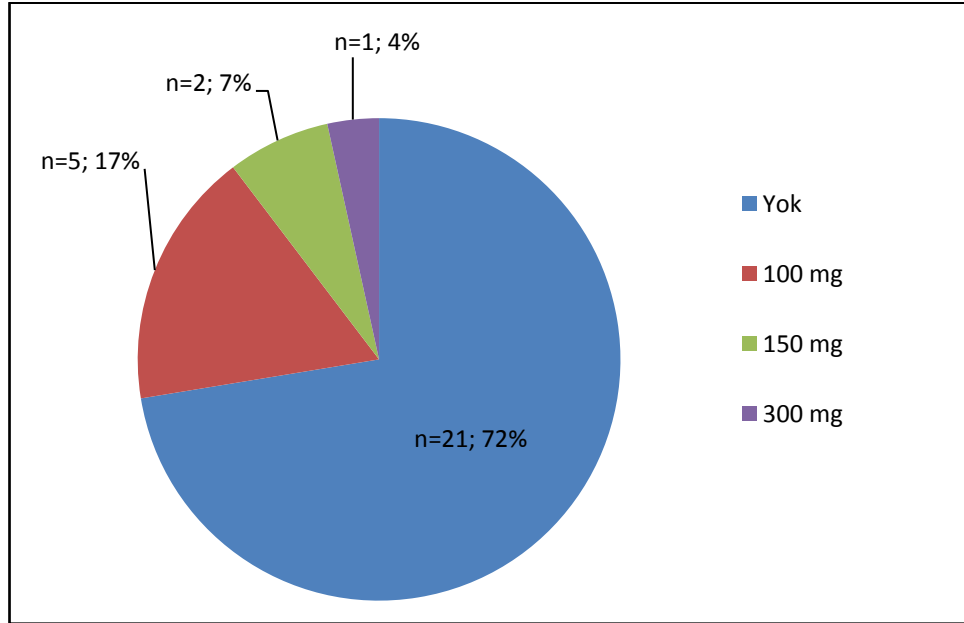
Hasta ve kontrol gruplarının ilaç kullanımları yönünden sınıflandırılması tablo 14, tablo 15, tablo 16, tablo 17, tablo 18; şekil 7, şekil 8, şekil 9, şekil 10, şekil 11, şekil 12'de gösterilmiştir. Asetilsalisilik Asit (ASA) açısından incelendiğinde kontrol grubundaki hastaların %72,4'ü (n=21) ASA kullanmıyorken, %17,2'si (n=5) 100 mg, %6,9'u (n=2) 150 mg ve %3,4'ü (n=1) 300 mg ASA kullanıyordu. Hasta

grubunda ise hastaların %38.2'ü (n=21) ASA kullanmıyorken, %43.6'sı (n=24) 100 mg, %1.8'i (n=1) 150 mg ve %16,4'ü (n=9) 300 mg ASA kullanıyordu.

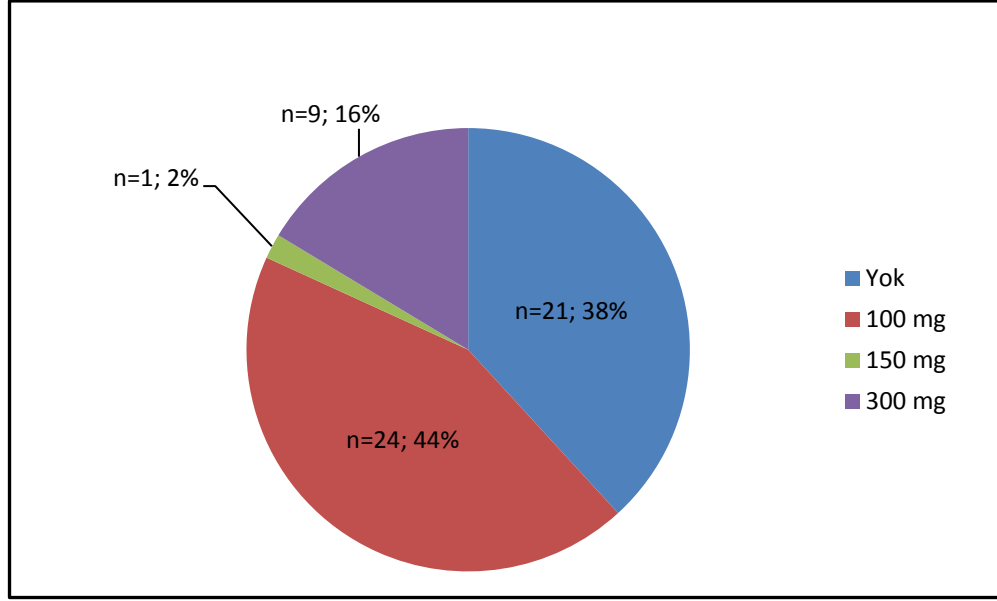
Kontrol gurubunda hastalarda klopidogrel kullanımı yoktu, hasta grubunda klopidogrel kullanım oranı %14.5 (n=8) idi.

Tablo 14: Kontrol ve Hasta Gruplarında ASA ve Klopidogrel Kullanımı.

		Kontrol		Hasta	
		n	%	n	%
ASA	Yok	21	72,4	21	38,2
	100 mg	5	17,2	24	43,6
	150 mg	2	6,9	1	1,8
	300 mg	1	3,4	9	16,4
Klopidogrel	Yok	29	100	47	85,5
	Var	0	0	8	14,5



Şekil 7: Kontrol Grubunda ASA Kullanımı.



Şekil 8: Hasta Grubunda ASA Kullanımı.

Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerlerinin (ARB) kullanımı tablo 15 ve tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 15: Kontrol ve Hasta Gruplarında ACE İnhibitörü Kullanımı.

		Kontrol		Hasta	
		n	%	n	%
ACE İnh.	Yok	27	93,1	43	78,2
	Perindopril	0	0	4	7,3
	Zofenopril	0	0	0	0
	Sinopril	1	3,4	1	1,8
	Silazopril	1	3,4	0	0
	Ramipril	0	0	7	12,7

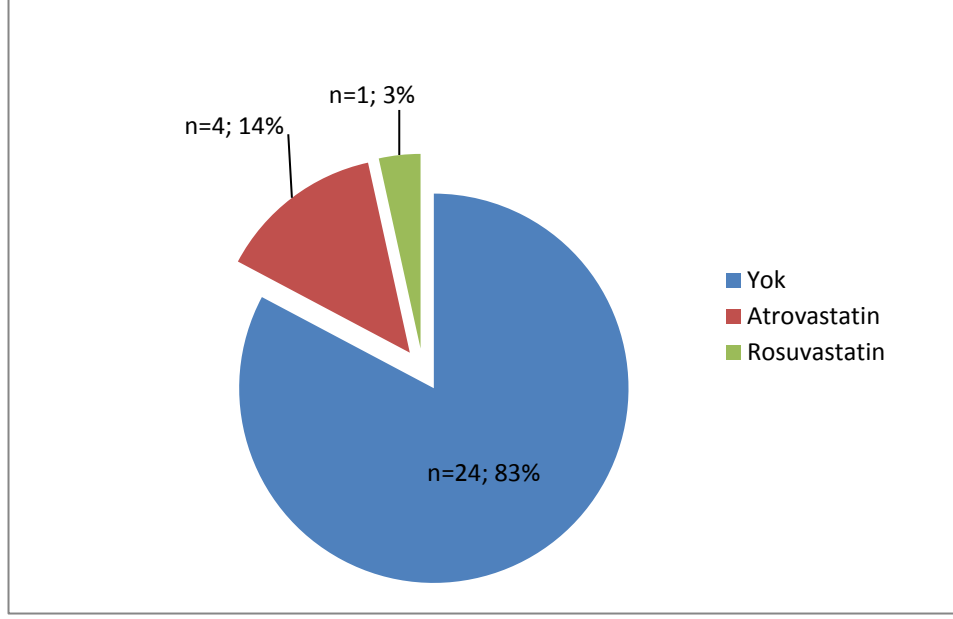
Tablo 16: Kontrol ve Hasta Gruplarında ARB Kullanımı.

		Kontrol		Hasta	
		n	%	n	%
ARB	Yok	23	79,3	30	54,5
	Losartan	0	0	6	10,9
	Valsartan	2	6,9	8	14,5
	İrbesartan	0	0	2	3,6
	Olmesartan	1	3,4	5	9,1
	Telimisartan	1	3,4	3	5,5
	Eprosartan	2	6,9	0	0
	Kandesartan	0	0	1	1,8

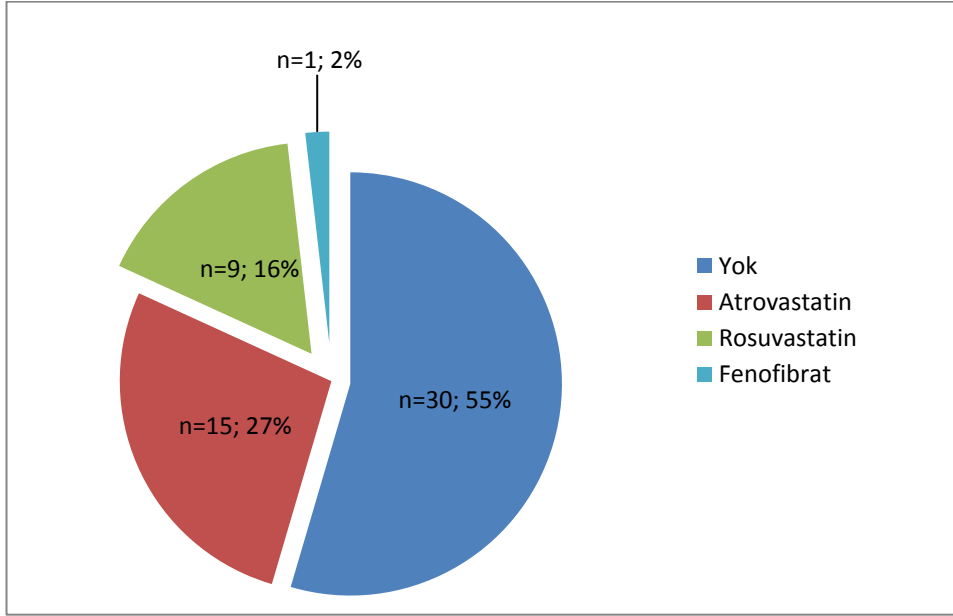
Kontrol ve hasta grubunda Statin kullanım oranları tablo 17’de gösterilmiştir. Kontrol gurubunda statin kullanımı %17.2 (n:5), hasta grubunda ise %43.7 (n:24) olarak izlendi.

Tablo 17: Kontrol ve Hasta Gruplarında Statin Kullanımı.

		Kontrol		Hasta	
		n	%	n	%
Statin	Yok	24	82,8	30	54,5
	Atrovastatin	4	13,8	15	27,3
	Rosuvastatin	1	3,4	9	16,4
	Simvastatin	0	0	0	0
	Fenofibrat	0	0	1	1,8



Şekil 9: Kontrol Grubunda Statın Kullanımı.

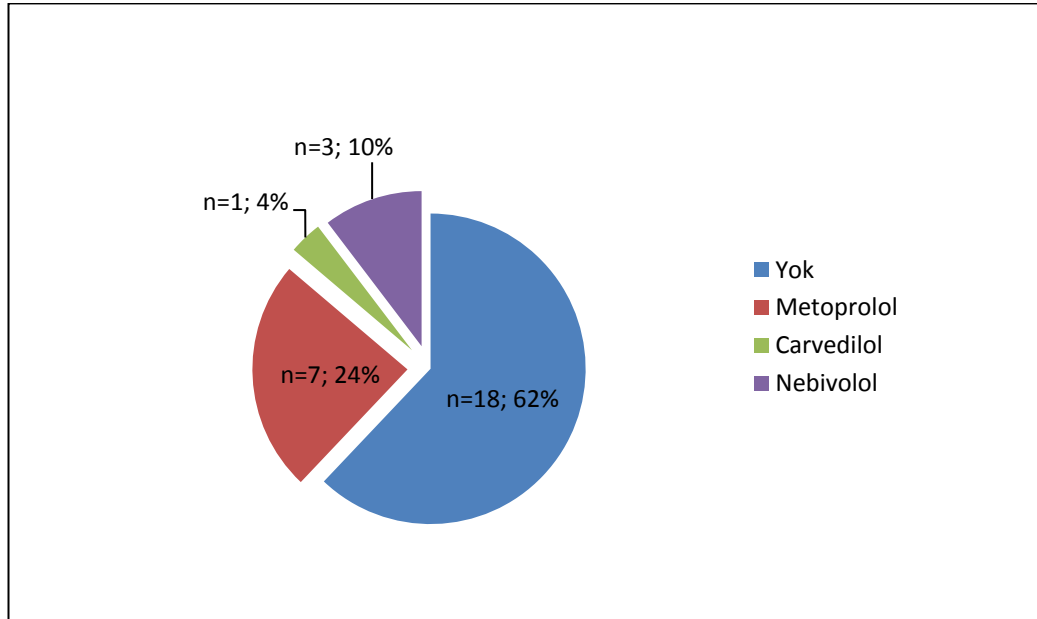


Şekil 10: Hasta Grubunda Statın kullanımı.

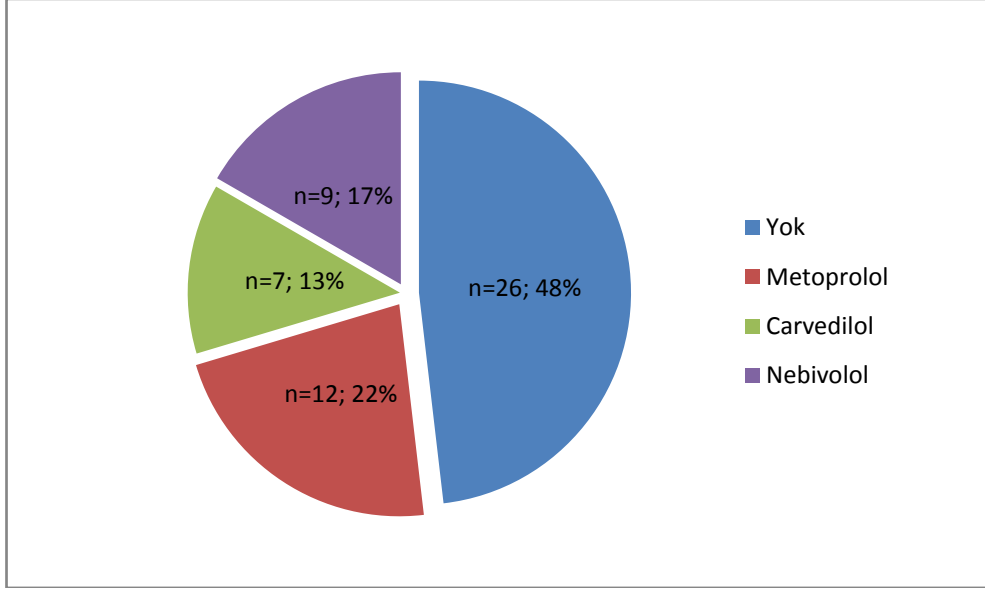
Kontrol ve hasta grubunda B-Bloker kullanım oranı tablo 18’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda statin kullanımı %37.8 (n:10), hasta grubunda ise %51.9 (n:28) olarak izlendi.

Tablo 18: Kontrol ve Hasta Gruplarında B-Bloker Kullanımı.

		Kontrol		Hasta	
		n	%	n	%
B-Blok	Yok	18	62,1	26	48,1
	Metoprolol	7	24,1	12	22,2
	Carvedilol	1	3,4	7	13,0
	Nebivolol	3	10,3	9	16,7
	Bisoprolol	0	0	0	0



Şekil 11: Kontrol Grubunda B-Bloker Kullanımı.



Şekil 12: Hasta Grubunda B-Bloker Kullanımı.

Kontrol ve hasta gruplarının rutin biyokimya, tam kan sayımı, lipid parametreleri ve tiroid fonksiyon testleri tablo 19’da gösterilmiştir. Kontrol grubunda Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ortalama 98.5 ± 15.13 , hasta grubunda ise 124.6 ± 46.1 olarak dikkati çekti. Hasta grubunda ki farklılık standart sapma yüksekliğinden anlaşılacağı üzere aşırı yüksek birkaç değer ile açıklandı. Kontrol grubunda Gama Glutamil Transferaz (GGT) düzeyi ortalama 17.3 ± 9.3 iken, hasta grubunda 33.0 ± 27.3 olarak bulundu. Kontrol grubunda LDL düzeyleri ortalama 145.1 ± 36.2 iken, hasta grubunda 114.9 ± 44.3 olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda statin kullanımı ile ilişkilendirildi.

Tablo 19: Kontrol ve Hasta Gruplarının Biyokimya, Tam Kan Sayımı, Lipid Parametreleri ve Troid Fonksiyon Testleri Ortalamaları.

	Kontrol		Hasta	
	Ortalama	SS	Ortalama	SS
Hg (g/dl)	13,90	1,65	14,11	1,70
Plt (%)	252,24	78,86	228,20	62,18
MPV (%)	7,53	0,68	7,74	1,05
AKŞ (mg/dl)	98,55	15,13	124,67	46,15
BUN (mg/dl)	13,14	3,02	17,06	6,96
Kreatinin (mg/dl)	0,71	0,14	0,83	0,22
Ürik A. (mg/dl)	5,13	1,56	5,59	1,58
AST (U/L)	19,29	9,25	22,55	13,01
ALT (U/L)	25,29	18,11	25,67	20,00
GGT (U/L)	17,31	9,34	33,00	27,34
TSH (µlu/mL)	2,31	1,57	1,96	1,67
sT3 (ng/dl)	0,30	0,04	0,30	0,06
sT4 (ng/dl)	1,13	0,20	1,29	0,21
LDL (mg/dl)	145,16	36,24	114,98	44,34
HDL (mg/dl)	50,49	10,69	43,40	9,00
TG (mg/dl)	129,30	46,31	168,06	126,00
Total Kol. (mg/dl)	215,16	39,90	182,74	51,12

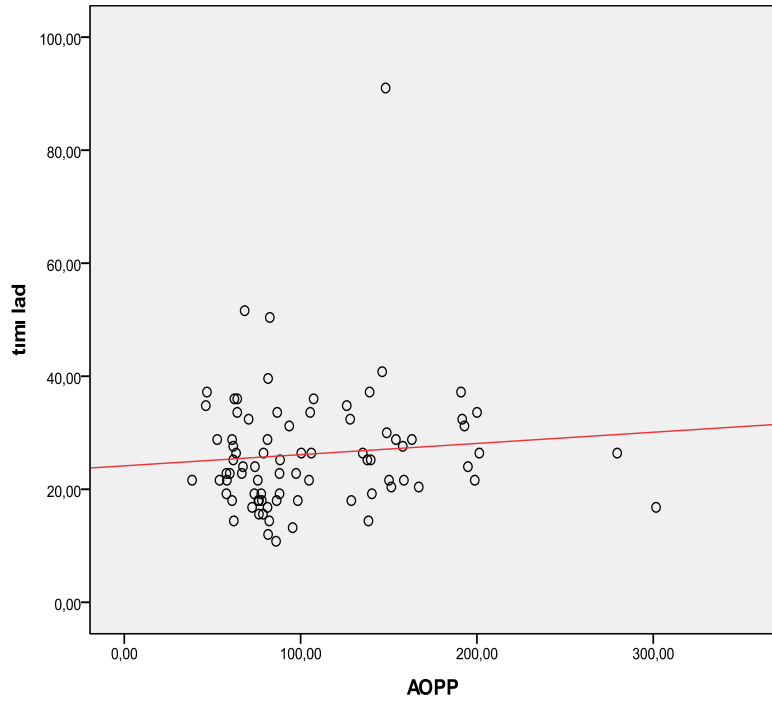
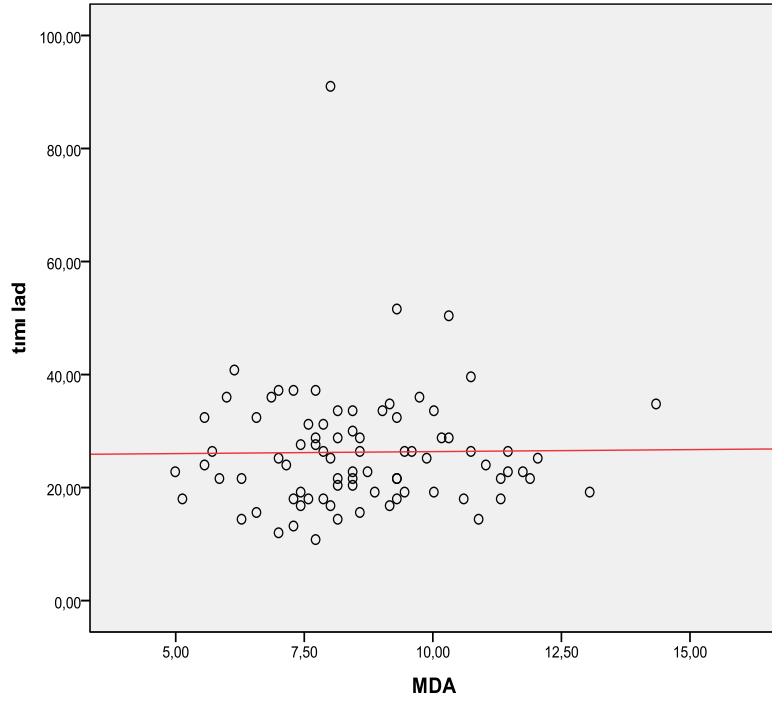
Kontrol ve hasta gruplarının çalışmamız ana parametreleri olan koroner arter hastalığı ciddiyeti için hesaplanan Gensini ve Syntax Skorları ortalamaları; Endotelyal disfonksiyon göstergesi olarak her bir koroner arter için ayrı ayrı, düzeltilmiş LAD (DTKS) ve ortalama TIMI kare sayısı (AVTKS) ortalama değerleri; oksidatif stres belirteci olarak AOPP ve MDA değerleri ortalamaları Tablo 20’de gösterilmekte.

Tablo 20: Kontrol ve Hasta Grupları İçin Gensini, Syntax Skorları Ortalamaları; Her Bir Koroner Arter İçin TKS Ortalamaları; Oksidatif Stres Parametreleri Olarak AOPP ve MDA Değerlerinin Ortalamaları.

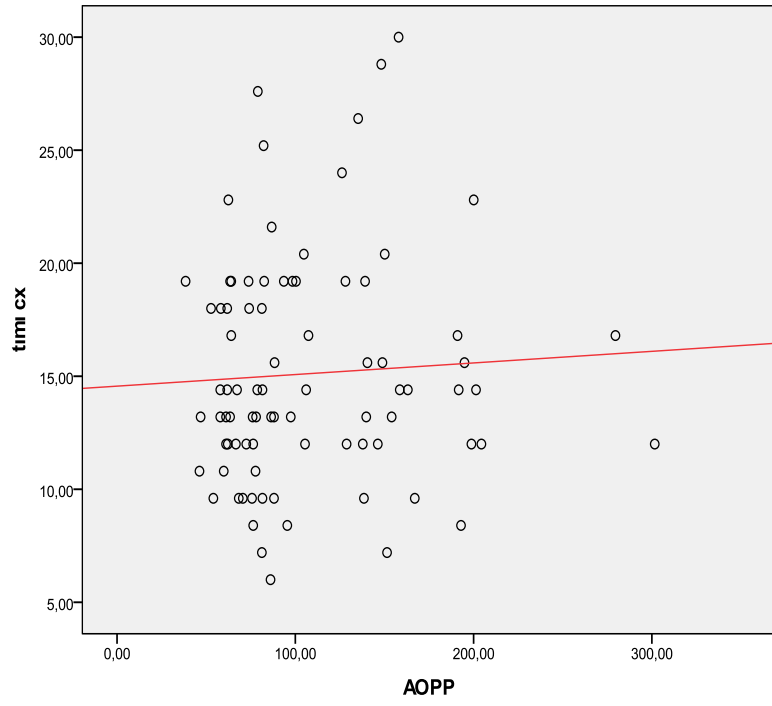
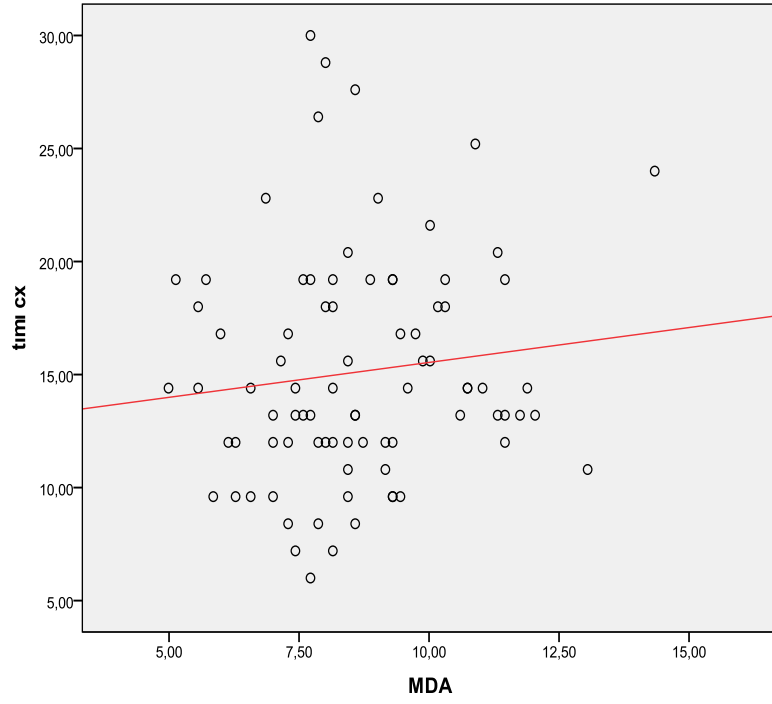
	Kontrol/Hasta			
	Kontrol		Hasta	
	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma
GENSINI	-	-	34,33	25,67
SYNTAX	-	-	14,21	9,58
TIMI LAD	21,60	6,78	28,82	11,88
DTKS	12,69	3,99	16,94	6,99
TIMI Cx	13,03	4,70	16,21	4,91
TIMI RCA	16,81	5,41	22,94	8,74
AVTKS	14,18	3,75	18,64	5,27
AOPP	104,00	53,30	109,66	53,18
MDA	8,10	1,47	8,92	2,01

Kontrol ve hasta olarak gruplandırılmadan bakıldığında; TIMI LAD ve DTKS'na göre n/y arasında AOPP (p=0.52) ve MDA (p=0.73) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. TIMI Cx değerlerine göre n/y arasında AOPP (p=0.28) ve MDA (p=0.53) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. TIMI RCA değerlerine göre n/y arasında AOPP (p=0.92) ve MDA (p=0.32) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Yine AVTKS değerlerine göre de n/y arasında AOPP (p=0.78) ve MDA (p=0.41) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu.

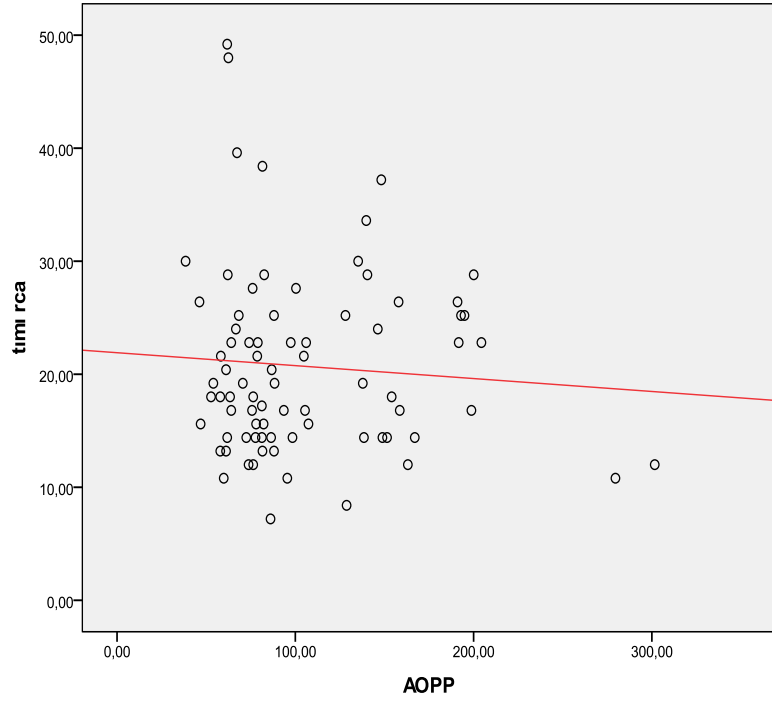
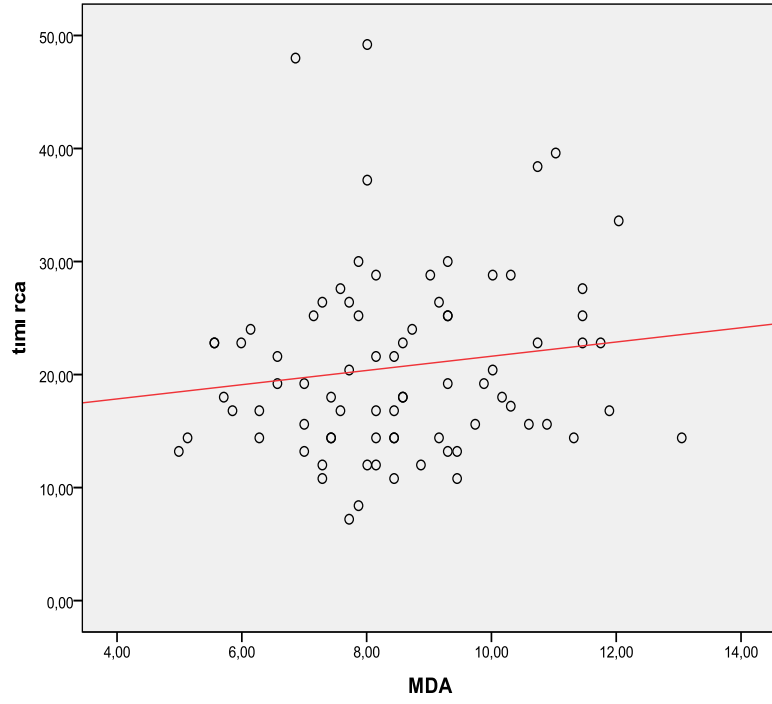
Bununla birlikte TIMI Frame gruplarına göre (Y/N) AOPP ve MDA düzeyleri fark göstermemiş olsa da, parametreler arasında beklenen doğrusal ilişki değerlendirildiğinde (Şekil 13, 14, 15, 16) TIMI kare sayısındaki artış ile AOPP ve MDA artışlarının doğrusal seyrettiği görüldü. Değerlerin korele artışlarının gruplar arası fark olarak izlenmemesinin temel nedeninin çalışma grubumuzdaki hasta sayısının azlığı olduğu öngörüldü.



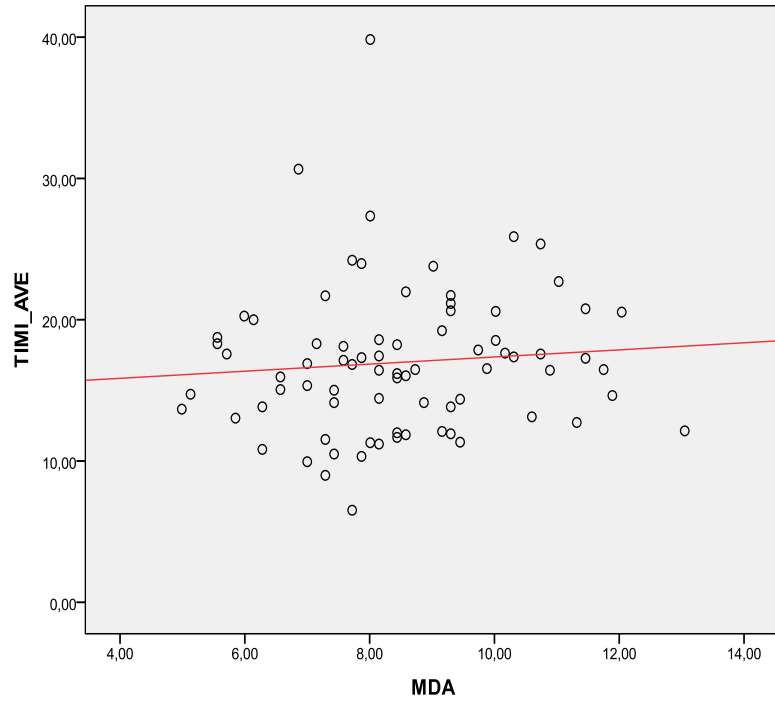
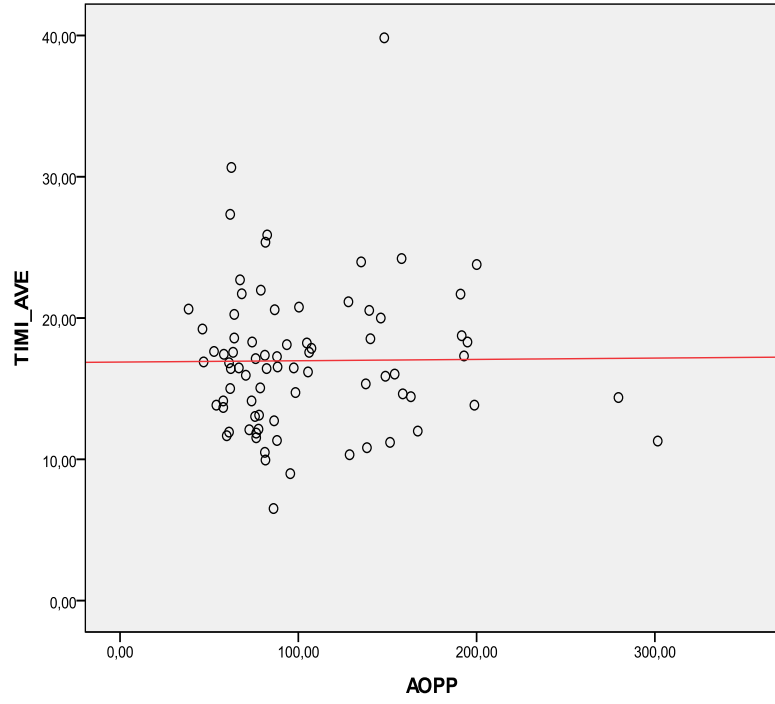
Şekil 13: LAD İçin TKS Değerleri ile; MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Gösterilmesi.



Şekil 14: Cx İçin TKS Değerleri ile, MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Gösterilmesi.



Şekil 15: RCA İçin TKS Değerleri ile, MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Grafiği.

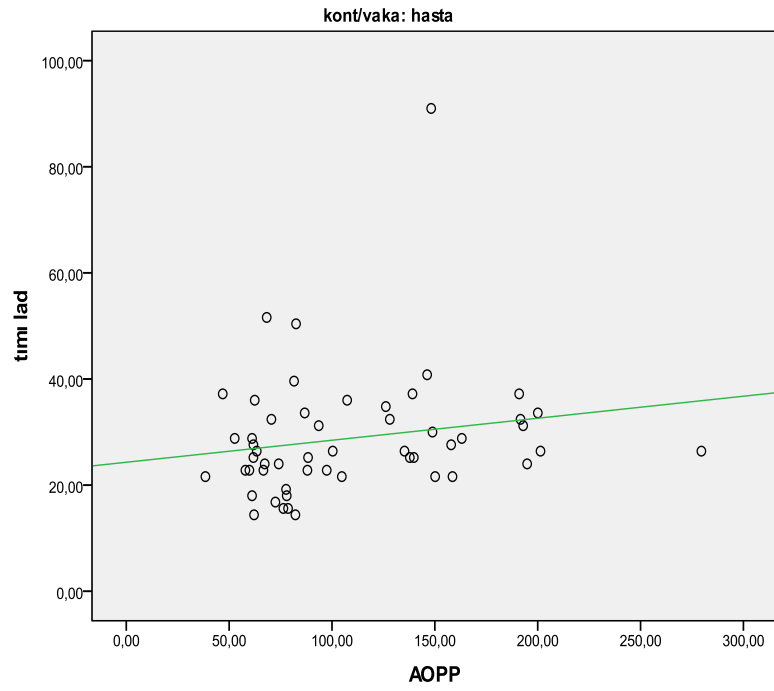
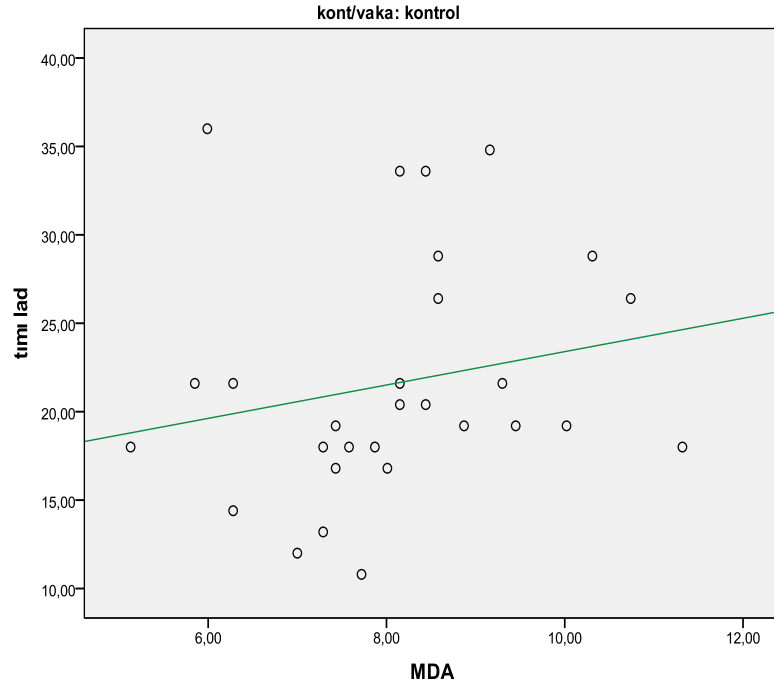


Şekil 16: Averaj TKS Değerleri ile, MDA ve AOPP Arasındaki Korelasyonun Gösterilmesi.

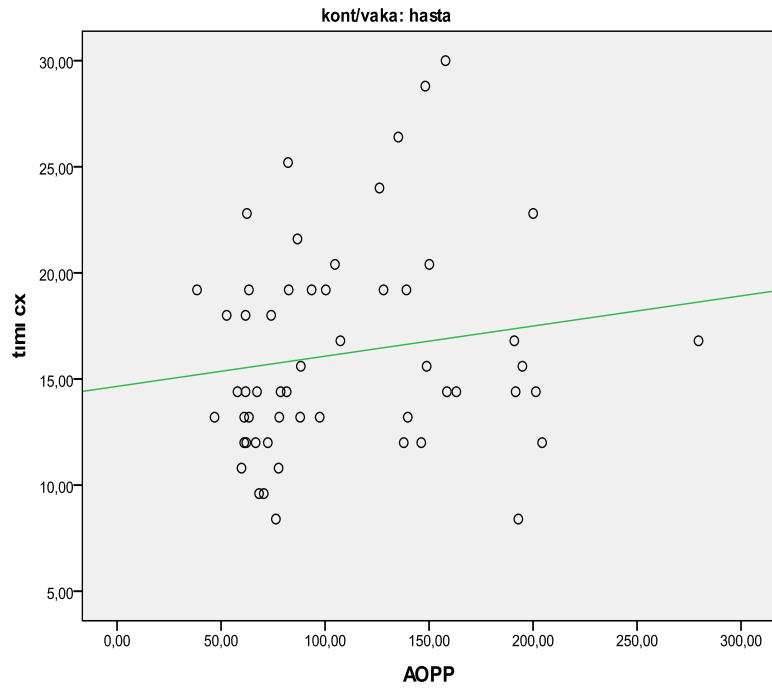
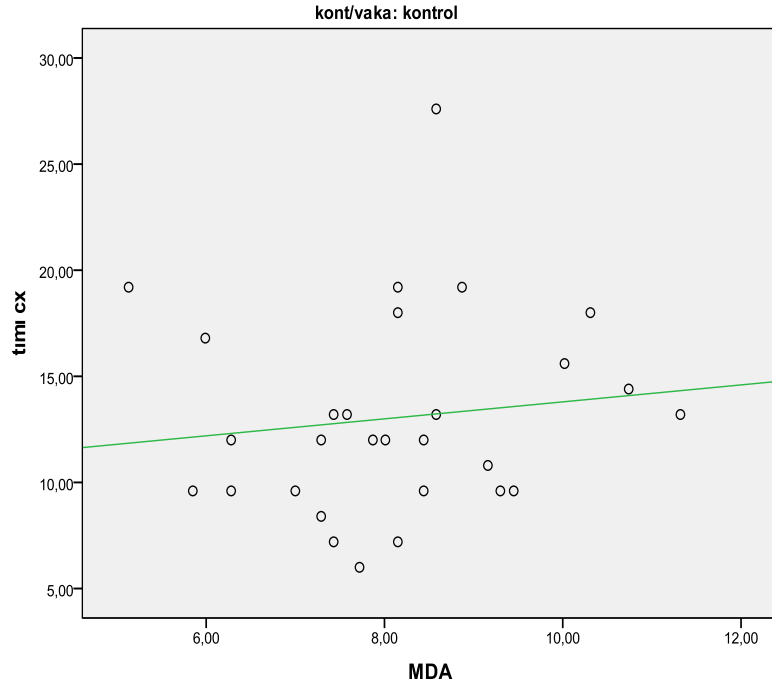
Hasta ve kontrol grubu olarak ayrı ayrı bakıldığında hasta grubunda TIMI LAD ve DTKS değerlerine göre n/y arasında AOPP (p=0.23) ve MDA (p=0.20) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Aynı şekilde kontrol grubunda TIMI LAD ve DTKS'na göre n/y arasında AOPP (p=0.30) ve MDA (p=0.36) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Hasta grubunda TIMI Cx'e göre n/y arasında AOPP (p=0.06) ve MDA (p=0.56) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Kontrol grubunda da TIMI Cx'e göre n/y arasında AOPP (p=0.23) ve MDA (p=0.25) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Hasta grubunda TIMI RCA'ya göre n/y arasında AOPP (p=0.55) ve MDA (p=0.64) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Kontrol grubunda TIMI RCA'ya göre n/y arasında AOPP (p=0.58) ve MDA (p=0.55) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu.

Hasta grubunda AVTKS'ye göre n/y arasında AOPP (p=0.02) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken, MDA (p=0.48) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Kontrol grubunda ise AVTKS'ye göre n/y arasında AOPP (p=0.07) ve MDA (p=0.17) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu.

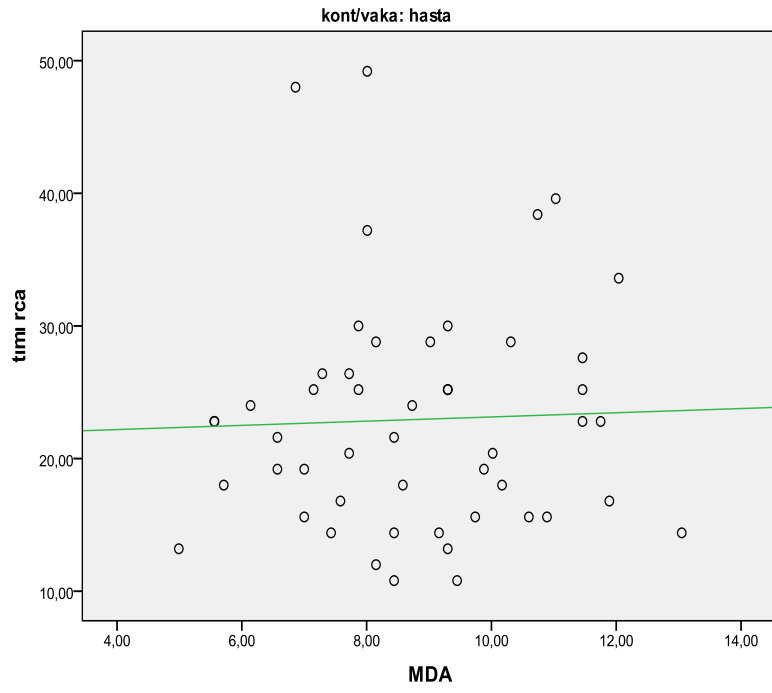
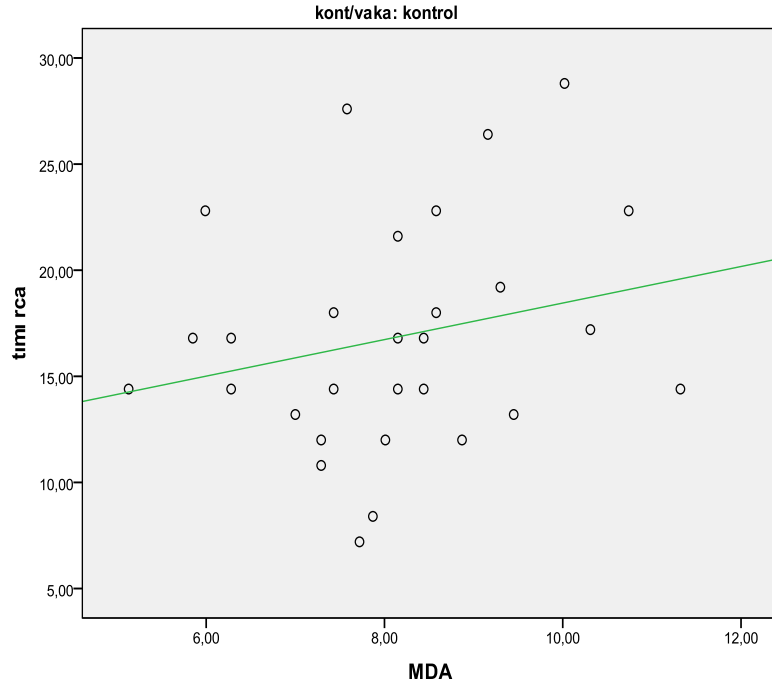
Sadece AVTKS hasta grubunda istatistiksel olarak fark izlenmekle birlikte; kontrol ve hasta olarak gruplandırılmadan elde edilen sonuçlarda olduğu gibi TIMI Kare sayısına göre bakıldığında (y/n) AOPP ve MDA düzeyleri fark göstermemiş olsa da, bazı parametreler arasında beklenen doğrusal ilişki değerlendirildiğinde (Şekil 17, 18, 19, 20) TIMI kare sayısındaki artış ile AOPP ve MDA artışlarının doğrusal seyrettiği görüldü.



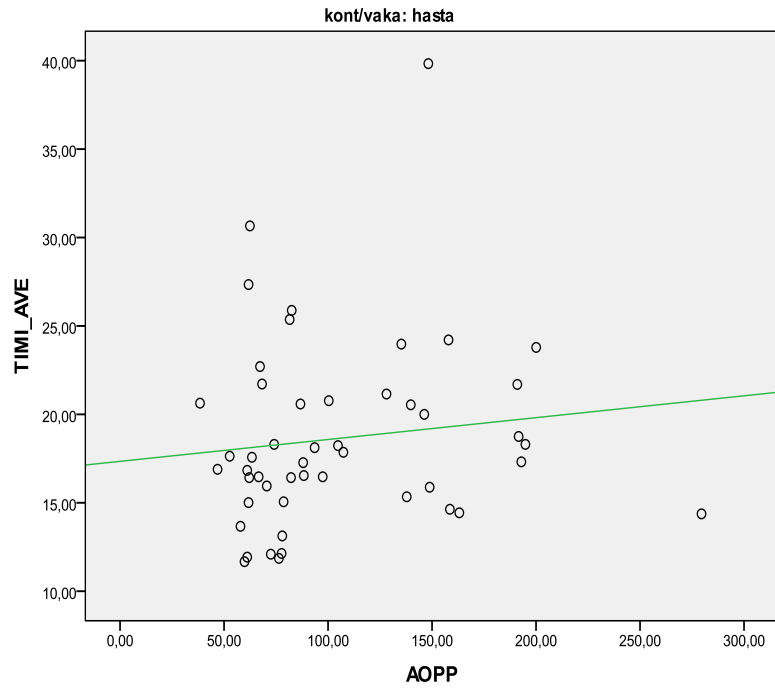
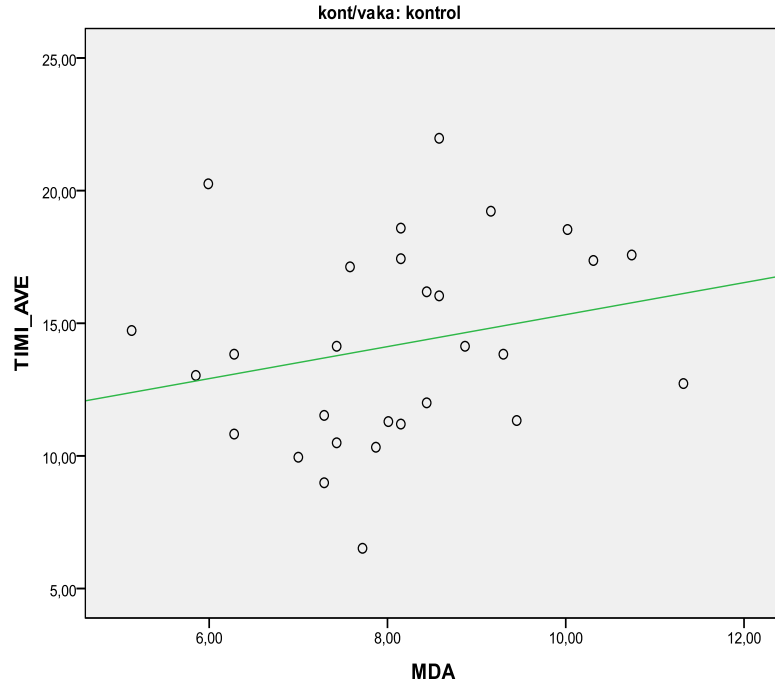
Şekil 17: LAD İçin TKS Değerleri ile, Kontrol Grubunda MDA ve Hasta grubunda AOPP Karşılaştırılması.



Şekil 18: Cx İçin TKS Değerleri ile, Kontrol Grubunda MDA ve Hasta Grubunda AOPP Karşılaştırılması.

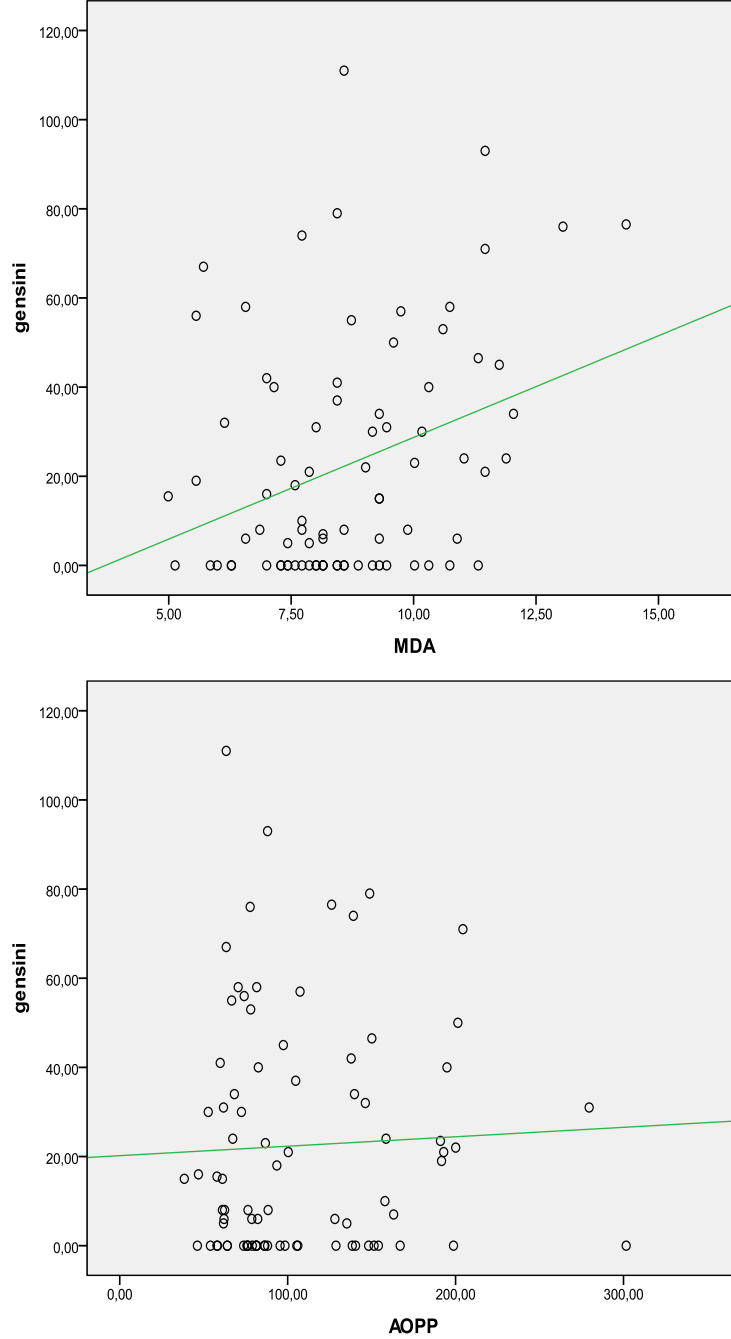


Şekil 19: RCA İçin TKS Değerleri ile, Kontrol ve Hasta Gruplarında MDA Değeri Karşılaştırılması.



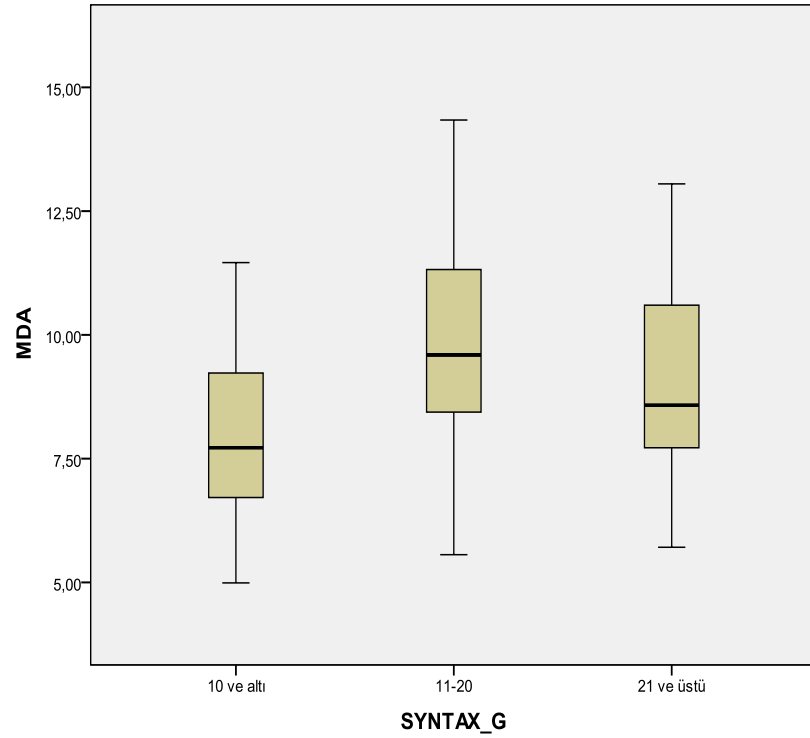
Şekil 20: Averej TKS Değerleri ile, Kontrol Grubunda MDA ve Hasta Grubunda AOPP Karşılaştırılması.

Gensini skoruna göre bakıldığında n/y arasında AOPP ($p=0.56$) ve MDA ($p=0.11$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu. Ama hem MDA hemde AOPP değerleri ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon izlendi(Şekil 21).

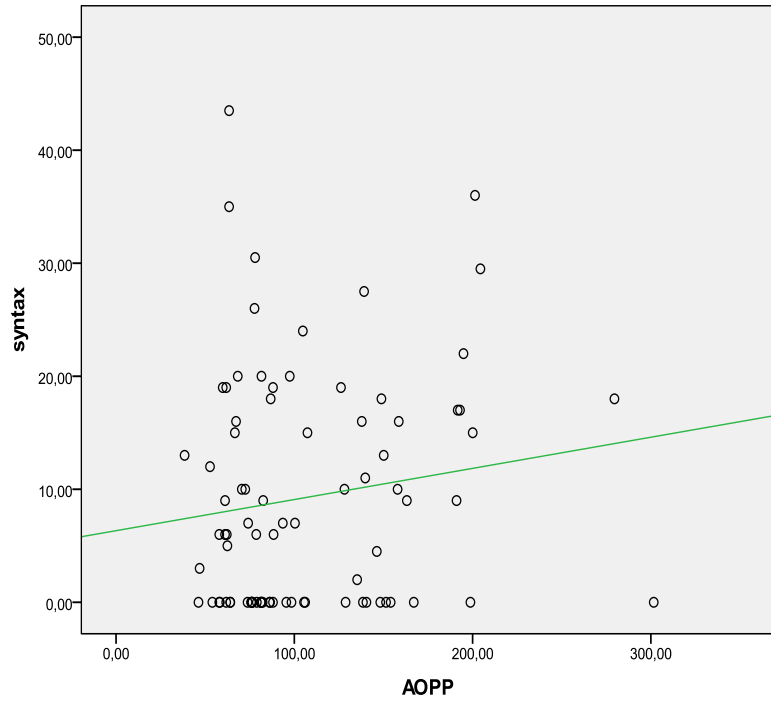
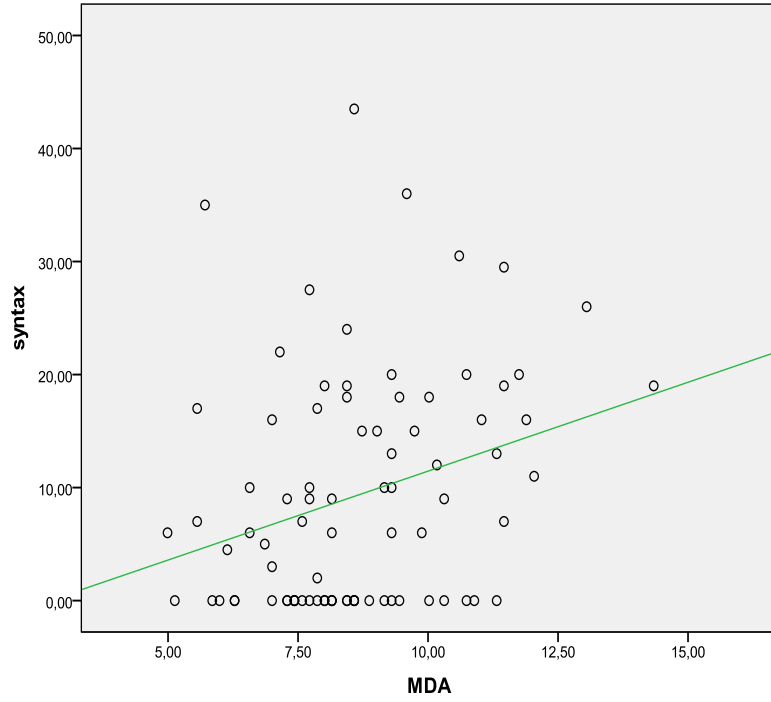


Şekil 21: Gensini Skoru ile MDA ve AOPP Arasındaki Pozitif Korelasyon.

SYNTAX skoruna göre ise AOPP ($p=0.34$) ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunurken, MDA ile karşılaştırıldığında SYNTAX skoru 10 ve altında olan grubun SYNTAX skoru, daha yüksek olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde düşük değerlere sahip olduğu izlendi ($p=0.001$). Ancak aynı anlamlı ilişki SYNTAX skoru 11-20 arasında olanlar ile 21 ve üstünde olanlar arasında izlenmedi. Yine SYNTAX skoru ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MDA ve AOPP değerleri arasında pozitif korelasyon görüldü (Şekil 22, 23).



Şekil 22: SYNTAX Skoru Grupları ile MDA Değerleri Karşılaştırılması.



Şekil 23: SYNTAX Skoru ile MDA ve AOPP Arasındaki Pozitif Korelasyon.

Çalışmamız oksidatif stres varlığı ve endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla yapıldığından; özellikle özgeçmiş, ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenme olup olmadığını da kontrol ettik. Özgeçmişte HT varlığı durumunda MDA (0.85) ve AOPP (p=0.78) arasında ilişki izlenmedi. DM varlığında MDA (0.49) ve AOPP (p=0.51) arasında ilişki yoktu. HL varlığına bakıldığında ise MDA (0.42) ve AOPP (p=0.08) arasında ilişki izlenmedi. Özgeçmişte PAH varlığında, MDA (0.001) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Ancak aynı ilişki AOPP (p=0.91) ile arasında görülmedi.

Özellikle Statin ve B-blok kullanımı ile de MDA ve AOPP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p=0,55).

5. TARTIŞMA

KAH; bir veya birden fazla koroner arterde, aterosklerotik tıkaçıcı lezyon nedeni ile, koroner kan akımının miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılayamaması ve bu lezyona bağlı olabilecek (iskemi, nekroz) komplikasyonların tümüdür^{126,127}.

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine dayanılarak yayınlanan Türkiye Kalp Raporu-2000'e göre ülkemizde yaklaşık 1,6 milyon kalp hastası olduğu ve yılda tahmini 130.000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü bildirilmiştir¹²⁸. Bu raporda 2010 yılına gelindiğinde koroner ve serebrovasküler damar hastalığının morbidite ve mortalitesinin yaklaşık iki kat artacağı ve yalnızca koroner nedenli ölümlerin yılda 250.000'i aşacağı öngörülmüştür.

KAH'ın görülme sıklığı bakımından cinsler arasında da farklılıklar vardır. KAH, erkekleri daha fazla etkiler. Cinsiyetin erkek olması bir risk faktörüdür. Kırk yaştan önce KAH'ın erkek/kadın oranı 8/1'dir. 40-60 yaş arası bu oran 4/1'dir. Yetmiş yaştan sonra ise kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşitlenir^{129,130}.

KAH etyopatogenezinde aterosklerozun yeri yaklaşık olarak %99 oranındadır. Ateroskleroz kronik, multifaktöriyel ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen bir hastalıktır. Aterosklerozun başlangıç basamağında; damar duvarında hasar, bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyon vardır. Devamında vasküler yataktaki inflamatuvar yanıtlar, hücre çoğalması, aterosklerotik plak oluşumu ve yeniden damarsal yapılanma önemli aşamaları oluşturur.

Endotel disfonksiyonu ya da aktivasyonu, okside LDL, sigara ve çevresel nedenlere bağlı oluşan serbest radikaller, hipertansiyon, diyabet, genetik değişiklikler, plazma homosistein konsantrasyonunun artması ve enfeksiyöz mikroorganizmalar gibi çeşitli uyarılara verilen yanıtla oluşabilir. Endotel dengesinin bozulmasıyla, endotel geçirgenliği, vazokonstriksiyon, koagülasyon etkilenir; inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar tetiklenir. Endotel bağımlı vazodilatasyon büyük arterlerde olduğu kadar, küçük arterle dilatasyonunu kontrol eden önemli bir mekanizmadır. Küçük arterler, vasküler direncin en önemli bileşenleridir. Özellikle küçük arterlerde oluşan endotelial disfonksiyon, metabolik

stresin arttığı (örneğin oksidatif stres artışı) durumlarda koroner kan akımının artmasını engelleyen önemli bir faktördür. Endotel bağımlı dilatasyonun kaybı aterosklerozun erken evrelerinde oluşmaktadır ve ateroskleroza yol açan risk faktörleriyle ilişkilidir¹³¹.

Nitrik oksid (NO) aktivitesinin azalması, endotel disfonksiyonunun en erken ve önemli belirteçlerinden birisidir¹³². Ayrıca NO, endotel bağımlı dilatasyonun da önemli mediyatörlerindendir. Tıpkı NO gibi endotel disfonksiyonun belirteçlerinden bir tanesi de koroner kan akımda yavaşlamadır. İlk kez 1972 yılında Tambe ve ark. tarafından anjiyografik bir bulgu olarak; koroner arterlerinde stenoz olmayan normal koroner arterlere sahip bir hastada tanımlanmıştır. Etyolojisinde ise ön plana çıkan faktör ise endotel disfonksiyonuna bağlı mikrovasküler hastalıktır^{17,133}.

Koroner ateroskleroz ve başlangıç basamağındaki endotel disfonksiyonu patogenezinde, antioksidan savunma ve reaktif oksijen türleri üretimi arasındaki dengenin bozulmasından dolayı ortaya çıkan oksidatif stresin hayati bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır⁴. Oksidatif strese yol açan serbest radikaller; hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan veya eksojen kaynaklı eşleşmemiş elektrona sahip moleküllerdir^{134,135}. Pek çok hastalık sürecinde önemli rol oynarlar. Ateroskleroza bağlı gelişen miyokardiyal infarktüs, diyabet, kanser, katarakt, romatoid artrit, infertilite, solunum, santral sinir sistemi ve genitoüriner sistem hastalıkları ile yaşlanma sürecindeki etkileri birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir¹³⁶. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmasına neden olurlar. Giriş bölümünde de bahsettiğimiz gibi oksidatif stres ve ateroskleroz arasındaki ilişki gerek insanlarda ve gerekse deney hayvanlarında çeşitli araştırma gruplarınca incelenmiştir. Kolesterol verilerek ateroskleroz oluşturulan deney hayvanlarında prooksidan antioksidan dengenin etkilendiği, ateroskleroz plaklarının derecesi ile bu değişiklikler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir¹³⁷.

Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir. Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmacıların öngörülleri arasında bulunmaktadır¹³⁸. Yapılan insan çalışmalarında genellikle kan örnekleri kullanılmış; analizlerde daha çok lipid peroksidasyonu

göstergelerine bakılmıştır. Aterosklerotik kalp-damar hastalıklarında serum MDA düzeylerinin arttığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir^{7,8}.

Oksidatif stres varlığında proteinlerde birçok kovalent değişiklik oluşur. Bu değişiklikler direkt etki sonucu oluşabildiği gibi, bazen de oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere bağlanması ile meydana gelir. Proteinlerde oluşan radikal aracılı hasar sonrası; metal iyonlarına bağlı reaksiyonlar, lipid ve karbonhidratların otooksidasyonu başlayabilmektedir. Bu ürünlerin oluşum hızının artması veya temizleyici mekanizmaların yetersiz kalması, proteinlerde dahil olmak üzere diğer hücrel moleküllerdeki oksidatif modifikasyonların artışına yol açar^{139,140}. Bunu inceleyen bir çalışmada, insanlarda aterosklerotik lezyonlarda protein oksidasyonunun arttığını bildirmişlerdir¹⁴¹. Son yıllarda protein oksidasyonun göstergesi olarak AOPP ön plana çıkmıştır.

Koroner kan akım hızları ilk kullanılmaya başlanıldığında Akut Miyokard Enfarktüsü tedavisi sonrası (PTCA, Trombolitik) etkinlik değerlendirilmesi için sözel, subjektif olarak değerlendirilmekteydi. İlk kez TIMI çalışma grubu tarafından 1985 yılın TIMI akım derecelendirmesi tanımlanmış ve koroner kan akımı 4 derece üzerinden belirlenmişti. Ancak, görsel ve subjektif değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazla olabilmekteydi. 1996 yılında Gibson ve ark. tarafından TIMI kare sayısı tanımlanarak, koroner kan akımı objektif ve kantitatif olarak belirlendi. TKS (TIMI kare sayısı) yöntemi kullanılmaya başlandığından beri; hastalarda akut miyokard enfarktüsü olsun ve ya olmasın; koroner kan akışının, mikrovasküler fonksiyonun ve bunun sonucu olarak da endotel disfonksiyonunun anlaşılmasında önemli bir rol almıştır¹⁴².

Gould ve arkadaşları, 1974 yılında KAR (Koroner Akım Rezervi) kavramını geliştirmişlerdir¹⁴³. Bu Doppler Flow-Wire kullanılarak bir koroner arterdeki maksimum akışın istirahatteki akıma oranı olarak tanımlanmıştır¹⁴⁴. Koroner kan akımı hakkında oldukça ayrıntılı bilgiler vermesine karşın; tek bir damarda ve tek bir noktadan ölçüm alınması, ölçüm için pahalı ve özel kateter kullanımı gerektirmesi, deneyimli operatör ihtiyacı bu yöntemin kısıtlı noktaları olmuştur. TKS hesaplanması ile KAR yönteminin karşılaştırılması sonucu aralarında anlamlı korelasyon izlenmiş; TKS hesaplanmasının kolay, ucuz ve etkili bir yöntem olduğu belirlenmiştir¹⁴⁵.

TKS yönteminin etkinliğinin araştırıldığında; vücut büyüklüğü, sistematik arteriyel basınç, yaş ve cinsiyet değişiklikleri TKS'de ancak çok küçük miktarda değişimine neden olur¹⁴⁶. Yine yöntemin uygulanmasında; anjiyografiyi yapan operatörler arasında ve anjiyografi sırasında mekanik enjektör kullanım farkları değerlendirilmiştir. Sonuçta mekanik enjeksiyon hızındaki 1 ml/sn artış nispeten önemsiz olan (<2 kare) bir azalmayla ilişkili olduğu, bunun da TKS hesaplanmasında anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir¹⁴⁷.

Yapılan çalışmalarda TKS, mortalite de dahil olmak üzere çok çeşitli klinik sonuçlarla ilişkili olarak bulunmuştur. Normal kare sayılarına sahip olarak sınıflandırılan hastalar arasında bile (TIMI grade 3 akım, LAD için $TKS \leq 36.2 \pm 2.6$) daha düşük ve daha yüksek riske sahip alt gruplar olabileceği gözlemlendi. TIMI 4, TIMI 10A ve TIMI 10B çalışmalarında hayatta kalan hastaların infarkt ilişkili arter akımı, mortalite gelişen hastaların arter akımına kıyasla anlamlı bir fark oluşturacak şekilde daha hızlıydı. TKS'deki her 10 karelik artışın mortaliteyi %0.7 artırdığı dikkat çeken bir sonuç olarak karşımıza çıktı. ($p \leq 0.001$)

Bizde çalışmamızı tasarlarken, yapılan çalışmalar ışığında TKS değerlerinin normal sınırlar içinde olsa bile, hastalar arasındaki farkların endotel disfonksiyonunu belirleyeceğini düşündük. Endotel disfonksiyonun aterosklerozun erken basamağı olduğu ve etyolojisinin de ön planda oksidatif stres bulunduğu gerçeği ile TKS ve oksidatif stres parametrelerini kıyasladık. Oksidatif stresin ve antioksidan sistemin ateroskleroz ve koroner arter hastalığının düzeyi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, katılımcıların plazmalarında lipid peroksidasyon belirteci olarak MDA, protein oksidasyon belirteci olarak AOPP düzeylerini kullandık. Daha önce literatürde TKS ile oksidatif stres parametreleri karşılaştıran çalışma olmaması da ilham kaynaklarımızdan biri oldu.

Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmamıza koroner anjiyografi endikasyonu alan hastaları dahil ettik. Hastaları KAH varlığına göre kontrol ve hasta grupları olarak sınıflandırdık. Literatürde KAH derecesi ile oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma zaten bulunmaktaydı. Ancak TKS yöntemi ile oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışma gözlenmemiştir. Ancak literatürde özellikle kardiyak sendrom X tanısı olan, yavaş koroner akım saptanan hastalarda TKS yöntemi ile ilgili; endotel disfonksiyonun diğer belirteçleriyle

(Endotel kalınlık ölçümleri, Kardiyak MR), adezyon molekülleri düzeyleri (VCAM, ICAM), NO düzeyleri, hormon düzeyleri gibi çok sayıda parametre değerlendirilmiş bulunmaktaydı. Ama biz TKS'nı, Gibson ve arkadaşlarının daha önce tanımladığı normal aralıklar içinde olan hastaların değerleri üzerinde çalıştık. Çıkış noktamız özellikle TIMI 4, TIMI 10A, TIMI 10B çalışmalarından elde edilen verilerdi. Bu çalışmaların alt gruplarında; koroner arter hastalığı olup, normal aralıklarda TKS değerlerine sahip hastaların, aralarında oluşan TKS farklarında bile mortalite yüzdeleri farklı olarak bulunmuştu.

Çalışmamıza 55 (%65.5) tanesi hasta grubu, 29 (%34.5) tanesi kontrol grubu olarak sınıflandırdığımız toplam 84 olgu dahil ettik. Cinsiyet dağılımına baktığımızda, KAH'ın toplumdaki dağılımına benzer şekilde; sırasıyla hasta grubunda %76.4, kontrol grubunda %27.6 oranında erkek cinsiyet bulunmaktaydı. Kadınlar ise hasta grubunda %23.6, kontrol grubunda ise %61.8 oranında idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 53.4 ± 8 , hasta grubunun yaş ortalaması 62.8 ± 7 olarak tespit edildi. Hem cinsiyet, hemde yaş açısından gruplar arasında istatistiksel fark vardı ($p < 0.001$). Bulunan bu fark KAH toplumda görülen dağılımı ile uyumlu olarak izlendi.

DM dışında özgeçmişlere bakıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. İlaç kullanımları ve rutin laboratuvar değerleride bulgular bölümünde ayrıntılı olarak anlatıldı.

Öncelikle ana konu olarak araştırdığımız KAG ile oksidatif stres arasındaki korelasyona bakmak için; istatistiksel analizimizi kontrol ve hasta grupları şeklinde sınıflamadan toplu şekilde değerlendirdik. Her bir koroner arter için TKS, LAD için düzeltilmiş TKS ve averaj TKS değerleri ile; oksidatif stres parametreleri olan AOPP ve MDA ayrı ayrı karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak ayrı ayrı yapılan analizlerde, karşılaştırılan TKS değerleri ve AOPP, yine TKS değerleri ve MDA düzeyleri arasında korelasyon izlendi.

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda KAH varlığında, TKS'nda artışının olduğu gösterilmiştir. Normal değer aralıkları içinde bile kardiyovasküler sonlanım noktalarında anlamlı farkların olduğu bildirilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda, anjiyografik olarak normal saptanan damarlarda yaygın aterosklerozun var olabileceği bilinmektedir¹⁴⁸. Bir çok intravasküler ultrason (IVUS) çalışmasında,

anjiyografik olarak normal olan koroner arterlerde yaygın ateroskleroz saptanmıştır. IVUS kullanılarak yapılan bir çalışmada; normal koroner arterleri olup, YKA saptanan çoğu hastanın epikardiyal damarları boyunca yoğun kalsifikasyon olduğu gösterilmiştir¹⁴⁹.

Pekdemir ve ark.¹⁵⁰ YKA'lı hastalarda, IVUS ile koroner anatomiyi değerlendirerek ve fraksiyonel akım rezerviylede (FFR) epikardiyal direnci ölçerek, epikardiyal damarlardaki hasarın ciddiyetini araştırmışlardır. FFR, epikardiyal damar boyunca akıma karşı oluşan direncin bir göstergesidir ve distal koroner basıncın proksimal basınca oranı olarak tanımlanır. İşlem sırasında intrakoroner Adenozin uygulanarak maksimal hiperemi sağlanır, böylece işlem mikrovasküler yataktan bağımsız hale gelir. Eğer, normal epikardiyal arterlerde olması gerektiği gibi arter boyunca direnç yoksa, basınçta düşme gözlenmez ve FFR değeri bire yaklaşır. Bu çalışmada YKA'lı hastalarda, distal koroner basınçta anlamlı derecede daha düşük FFR değerleri saptanmıştır. Bu elde edilen FFR değerleri ile TKS değerleri arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır¹⁵⁰.

Aterosklerozun erken evresinde veya yoğun koroner hastalık risk faktörleri varlığında; henüz anjiyografik aterosklerotik hastalık bulguları ortaya çıkmadan önce, farmakolojik veya fizikel stres varlığında, koroner arteriyollerin vazodilatasyon kapasitesi bozulmaktadır. Koroner kan akımında yavaşlama olan hastalardaki anormal akım paterni, koroner arterler için fiziksel bir stres oluşturarak endotel hasarına ve yaygın aterosklerotik hastalığa neden olabilir¹⁴⁸. Endotel disfonksiyonu sonrası fiziksel stres ile oluşan anormal akım ve onun yol açtığı yeni endotel hasarı şeklinde kısır bir döngü olarak süregelmektedir.

Koroner mikrovasküler endotelyal disfonksiyonun, koroner akım yavaşlaması patogenezinde rolü olduğu bilinen bir faktördür¹⁵¹. Vücutta metiyonin metabolizmasının son ürünü olan Homosistein, reaktif oksijen radikali üretimine ve bazal nitrik oksit düzeyinde azalmaya neden olarak endotelyal disfonksiyona yol açmaktadır. Artmış plazma homosistein düzeyleriyle ile koroner akım yavaşlaması arasında anlamlı ilişki olduğu, yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Erbay ve ark.¹⁵² tarafından yapılan bir çalışmada, koroner kan akımında yavaşlama tespit edilen hastalarının plazma homosistein düzeyleri de anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Yetkin ve ark. çalışmasında düzeltilmiş TKS'nin; AMI geçiren ve NKA'e sahip olan hastalar ile AMI'sı olmayan ve NKA'e sahip olan hastalar arasında, anlamlı şekilde farklılık gözlemlenmiştir¹⁵³. Ayrıca düzeltilmiş TKS'nin; aort stenozu ve NKA'i olan hastalarda da daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların nedeni olarak mikrovasküler disfonksiyon yada bu hastalarda perfüzyon basıncını koruyabilmek için down stream arteriyolar direncin artmasının neden olabileceğini bildirmişlerdir¹⁵⁴.

Turhan ve ark. düzeltilmiş TKS'yi metabolik sendromu olan hastalarda; NKA'ya sahip olsalar bile yüksek olarak buldular. Yine aynı şekilde KAH bulunan metabolik sendrom hastalarında, diğer gruplara göre anlamlı olan TKS yüksekliği tespit ettiler. Bu sonuçların açıklamasında ise; metabolik sendrom hastalarında potansiyel bir mikrovasküler disfonksiyon olduğunu öngörmektedirler¹⁵⁵.

Başka bir çalışmada, koroner ektazisi olan hastaların epikardiyal stenozu olmayan kontrol hastalarından daha yüksek düzeltilmiş TKS'si olduğu gösterilmiştir¹⁵⁶.

Barış ve ark. kalp transplantasyonu sonrası TKS'nin anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir. Bu da allogreft vaskülopatisinin yol açtığı bir mikrovasküler disfonksiyonun işareti olabilir. Başlangıçtan 1 yıla kadar olan ortalama düzeltilmiş TKS artışı, tüm nedenlerden kaynaklanan mortalite ile ilişkilidir¹⁵⁷. Takip KAG'da, daha artmış TKS yüksek transplant rejeksiyonu oranları ile ilişkili gösterildi¹⁵⁸.

Yapılan diğer bir çalışmada; anjiyografik olarak NKA'lara sahip olan sigara kullanıcıları ve sigara kullanmayanlar karşılaştırıldı. Sigara kullanan grupta belirgin olarak TKS daha yüksek bulundu. Sigaranın yol açtığı eksojen serbest radikaller ile direkt olarak oksidatif dengeyi bozması, oluşan endotel disfonksiyonu sonrasında koroner kan akımında yavaşlama izlendiği bildirildi¹⁵⁹.

Başka bir çalışmanın sonucuna göre ise; TKS ve düzeltilmiş TKS yönteminin, mikrovasküler anjinası olan hastalarda, mikrovasküler disfonksiyonu değerlendirmek için rahatlıkla kullanılabilirliği bildirilmektedir^{160,161}.

Sun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; Asetil Kolin ile koroner spazm testinden geçen 131 hastada, düzeltilmiş TKS yönteminin tanısal önemini incelemiştir. Asetil Kolin normal endotel fonksiyonu bulunan koronerde,

salgılanmasını indüklediği NO nedeniyle vazodilatasyona neden olur. Bu şekilde endotel fonksiyonu belirlenen hastalarda; düzeltilmiş TKS, mikrovasküler spazmı olanlarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. LAD'da mikrovasküler spazmı olup yine düzeltilmiş TKS'si yüksek olan hastalarda; CX için hesaplanan TKS'de yüksek bulunmuş ve aralarında anlamlı ilişkili saptanmıştır. Bu durum miyokarda yaygın bozulmuş mikrosirkülasyon varlığına işaret eder. Bu çalışma, TKS'nin koroner kateterizasyonuna ihtiyaç duymadan veya miyokardiyal laktat ölçümüne gerek kalmadan mikrovasküler spazmın teşhisinde kullanılabilecek basit bir teknik olduğunu göstermektedir¹⁶¹.

Çakmak ve ark. averaj TKS ile SPECT'deki bazal reversibilite skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon bulmuştur. Ayrıca reversibilite skorlarının incelenmesi sonucunda, 6 aylık takip süresi sonunda Simvastatin 40 mg tedavisinin miyokardiyal perfüzyon anormalliğini anlamlı bir şekilde iyileştirdiği izlenmiştir. Bu bulgular Simvastatin' in, koroner akım yavaşlaması olan hastalarda miyokardiyal perfüzyonu iyileştirebileceğini işaret edebilir¹⁶².

PET CT ve Kardiyak MR görüntülemenin de miyokardiyal ve mikrovasküler fonksiyonların ölçülmesinde birer araç oldukları bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda TKS, Kardiyak MR¹⁶³ ve Doku Doppler görüntülemesinin kullanılması ile elde edilen akım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur¹⁶⁴.

TKS basit, ucuz ve yaygın kullanılabilen bir yöntemdir. Doğru ve kesin sonuçlar verir. TKS yönteminin geliştirilmesinden bu yana sadece MI veya KAH olgularında değil aynı zamanda diğer pek çok spesifik durumda koroner arter kan akımının fiziyojisi ve patofiziyojisinin anlaşılmasında önemli katkılar sağlamıştır.

Bu bilgiler ışığında kontrol ve hasta grubu olarak ayrı istatistiksel değerlendirme yaptık. Koroner arter hastalığında beklenen bir sonuç olan TKS artışını, hasta grubumuzda izledik. Hasta grubunda LAD için TKS, LAD için düzeltilmiş TKS, Cx için TKS, RCA için TKS ve avaraj TKS değerlerini; AOPP ve MDA ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlam görülmesede, korelasyon saptadık. Bu değerler arasında bir tek hasta grubunda RCA için TKS ile korelasyon izlenmedi. Ancak diğer tüm karşılaştırmalarda korelasyon olduğundan ötürü önemsenmedi.

Kontrol grubuna baktığımızda ise; özellikle literatürde koroner kan akımında yavaşlama ile yapılan bir çok çalışmanın da verdiği bilgilerle; TKS değerleri ile AOPP ve MDA'yı karşılaştırdık. Kontrol grubunda LAD için TKS, LAD için düzeltilmiş TKS, Cx için TKS, RCA için TKS ve averaj TKS değerlerini; AOPP ve MDA ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlam görülmesede, korelasyon saptadık.

Daha önce de belirttiğimiz gibi literatürde benzer TKS ve oksidatif stres parametrelerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Koroner kan akımında yavaşlama, kardiyovasküler sonlanım noktaları ile ilişkilidir. Yine koroner kan akımında yavaşlama ile mikrovasküler ateroskleroz varlığı ve bunun nedeni olan endotelial disfonksiyon daha önce belirlenmiş klinik durumlardır¹⁶⁵. Oksidatif strese baktığımızda ise; KAH ve onun etyopatogenezindeki endotelial disfonksiyon ile ilişkisi literatürde yüzlerce çalışma ile belirlenmiştir. Özellikle serbest radikallerin oluşturduğu endotel hasarı sonrasında NO sentezininin azalması; bunun dengelediği Endotelin-1 gibi vazokonstriktör mediatörlerin ön plana çıkması nedeniyle mikrovasküler yatakta oluşan vazokonstriksiyona bağlı kan akımında yavaşlama izlenmesi gibi patofizyolojik nedenler göz önünde tutulduğunda, oksidatif stres ve koroner kan akım hızı ilişkisi daha fazla dikkat çekmektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçla; oksidatif stres ve koroner kan akım hızı arasında bir ilişki olduğunu göstermiş olduk. Elde ettiğimiz değerler arasında pozitif korelasyon gözledik. İstatistiksel olarak hasta grubunda ve özellikle kontrol grubunda anlamlı bir değer elde edemedik. Korelasyon olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulamamamızın en büyük nedeni olarak, kontrol ve hasta grubunda yeterli hasta sayısına ulaşamadığımızı düşündük.

Çalışmamızın alt verileri olarak değerlendirdiğimiz ve daha önce literatürde de örneklerine rastladığımız diğer bulgularımız ise; koroner arter hastalığı derecesi ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkisi idi. KAH'ın yaygınlığının ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Gensini Skoru, KAH'ın kompleksitesini belirleyen SYNTAX skorunu kullanarak hasta grubumuzun değerlerini hesapladık.

Gensini ve SYNTAX skorlarını MDA ile karşılaştırdığımızda; özellikle MDA ile SYNTAX skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) bir ilişki bulduk. SYNTAX skorunu 0-10 puan, 11-20 puan, 21 ve üstü puan olmak üzere 3 gruba

ayırarak istatistiksel analizimizi gerçekleştirdik. SYNTAX skoru 0-10 puan olan grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon izledik. ($p=0,001$). SYNTAX skoru 11-20 puan olan grup ile 21-üstü puan olan grup arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon gözledik. SYNTAX skoruna gruplandırmadan baktığımızda ise MDA ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p=0,06$) pozitif korelasyon bulduk. Aynı şekilde MDA ile Gensini skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p=0,10$) pozitif korelasyon varlığını gösterdik.

Doğru-Abbasoğlu S ve ark.'nın yaptığı 17'si sağlıklı, 50'sinin anjiyografi ile koroner arter hastalığı olduğu tespit edilen toplam 67 hastanın olduğu çalışmada; plazma MDA düzeyleri, koroner arter hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca, yüksek lipid peroksidasyonu ile vasküler lezyonların derecesi arasında belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır⁸.

Surekha RH ve ark.'nın 2007 yılında 150 sağlıklı erişkin (kontrol grubu) ve anjiyografik olarak miyokard infarktüsü geçirdikleri tespit edilen 150 hastanın (hasta grubu) bulunduğu toplam 300 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada; plazma MDA düzeylerini (nmol/mL) miyokard infarktüsü geçiren hastaların olduğu grupta $6,78(\pm 1,80)$, kontrol grubunda ise $1,92(\pm 0,56)$ bulmuşlardır⁴ ($p<0,01$).

Cavalca V ve ark., 40'ı koroner arter hastası (18'i kronik stabil anjina, 22'si unstabil anjina) ve 70'i sağlıklı olan katılımcılar ile yaptıkları çalışmada; plazma serbest ve total MDA düzeylerini ölçmüşlerdir. Her iki parametreyi de hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır¹⁶⁶.

Kotur-Stevuljevic ve ark.'nın yaptığı bir çalışmanın sonucunda da KAH'ı olan hastalarda hastalığın şiddetine bağlı olmaksızın oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁶⁷.

Tamer L ve ark., her iki cinsiyet grubunu içeren 30 sağlıklı kontrol ve KAH oldukları anjiyografik olarak tespit edilen 45 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; serum MDA düzeylerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır¹⁶⁸ ($p<0,001$).

Yukarıda örnek olarak verilen bu çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırdığımızda, benzer sonuçlar aldığımızı görmekteyiz. Çalışmamız sonucunda özellikle gruplandırılmış SYNTAX değerlerinin arasında

belirgin korelasyon olmamasına literatürde de benzer örnekler izlendi. Garelnabi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; sağlıklı, MI, USAP ve SAP hastaları ayrı gruplar şeklinde karşılaştırıldı. Her bir grup, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek MDA değerlerine sahip olmasına karşın, birbirleriyle aralarında anlamlı bir ilişki izlenmedi¹⁶⁹.

Gensini ve SYNTAX skorlarını AOPP ile karşılaştırdığımızda; sırasıyla $p=0.56$ ve $p=0.34$ değerleri ile istatistiksel anlam izlenmedi. İstatistiksel analiz gruplandırılarak da yapıldı, ancak istatistiksel anlam bulunmadı. Fakat Gensini ve SYNTAX skorları ile AOPP arasında anlamlı korelasyon izlendi.

Kenada H ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kardiyovasküler hastalığı olmayan ($n=140$) katılımcılar ile kardiyovasküler hastalığı olduğu koroner anjiyografi ile tespit edilen katılımcıların ($n=252$), plazma AOPP düzeyleri($\mu\text{mol/L}$) karşılaştırılmış ve KAH'ı olan grupta kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur¹⁷⁰.

Descamps-Latscha B ve ark., aterosklerotik kardiyovasküler olay geçiren hasta grubu ($n=21$) ile sağlıklı kontrol grubu ($n=59$) arasında plazma AOPP düzeylerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda AOPP düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır¹⁷¹ ($p<0,0002$).

Skvarilova M ve ark.; 21 sağlıklı katılımcı (Grup-I), 23 stabil anjina pektorisli katılımcı (Grup-II), 23 NSTEMI'li katılımcı (Grup- III) ve 22 STEMI'li katılımcı (Grup-IV) olmak üzere toplam dört gruba ayırarak, serum AOPP düzeylerini karşılaştırmışlardır. MDA ile yapılan çalışmalar ile ulaşılan sonuçlara benzer şekilde sağlıklı grupta AOPP düzeylerini anlamlı düşük bulmuşlar ancak diğer klinik durumlar arasında AOPP düzeyleri açısından ilişki saptayamamışlardır¹⁷².

Çalışmamızda MDA ve AOPP düzeyleri ile KAH ciddiyeti arasındaki ilişkiye baktığımızda; MDA ve gruplandırılmış SYNTAX skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, diğer parametreler açısından ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon gözledik. Bu verileri literatürde bulunan çalışmaların sonuçları desteklemektedir. Özellikle literatürde; sağlıklı bireyler ile KAH'ın herhangi bir alt basamağı arasında anlamlı farklara rastlanırken; KAH'ın kendi içindeki grupları arasında anlamlı farkların bulunmaması dikkat çekmektedir. Kendi çalışmamızda bulduğumuz sonuçları da göz önüne aldığımızda; oksidatif stres parametrelerinin

hastalığın belirlenmesinde etkili olsalarda, klinik farklılıklar açısından henüz yeterli bilgi vermediklerini düşünürüz.

6. SONUÇ

Koroner anjiyografi (KAG) yapılmış 84 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda, KAG'i sonuçlara göre hastaları kontrol ve hasta olarak gruplandırdık. Oksidatif sistem etkinliği için AOPP ve MDA değerlerini kullandık. Koroner akım hızını tanımlamak için TKS yöntemini kullandık. Yine çalışmamıza katılan koroner arter hastalarının ciddiyetini belirlemek için Gensini Skorunu, kompleksliğini derecelendirmek için de SYNTAX skorunu kullandık.

Çalışmamızın ana parametresi olarak endotel disfonksiyonun bir belirteci olan TKS yöntemi ile AOPP ve MDA değerlerini karşılaştırdık. Koroner arter hastalığı olsun veya olmasın çalışmaya dahil edilen tüm hastaların değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da korelasyon izledik. Yine analizimizi kontrol ve hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; TKS ile AOPP ve MDA arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, özellikle kontrol grubunda daha belirgin korelasyon bulduk. Literatürde daha önce böyle bir karşılaştırma bulunmamaktaydı. Ancak ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres kavramları birliktelik göstermekte ve bir çok çalışmaya da konu olmaktadır. Değerler arasında istatistiksel olarak anlam bulamamasakta, pozitif korelasyon sayesinde TKS ve oksidatif stres belirteçleri arasında ilişkiyi belirledik. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemememizin en önemli nedeni hasta sayımızın az olması idi. Bu çalışma daha geniş bir örneklem ile yapıldığında; hesaplanması basit, ucuz, kesin sonuçları olan bir yöntem olan TKS'nin; koroner ateroskleroz ve başka koroner patolojilerin (ektazi, transplant rejeksiyonu, KAH mortalitesi, PKG sonrası mortalite) erken teşhisinde kullanımının olduğu gibi hastaların maruz kaldığı oksidatif stresi belirleme de etkili olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın alt grubunda ise; KAH skorlamaları olan SYNTAX ve Gensini'yi ayrı ayrı AOPP ve MDA ile karşılaştırdık. SYNTAX skoru en düşük olan grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izledi. Ancak aynı istatistiksel anlamlı sonucu diğer SYNTAX skoru gruplarında göremedik. SYNTAX-AOPP, Gensini-AOPP ve MDA karşılaştırmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit ettik. Literatüre bakıldığında sonuçlarımıza benzer yayınlar buldu. Ancak yine hasta sayımızın yeterli

olmaması nedeni ile literatürdeki istatistiksel anlamı yakalayamadığımızı düşündük. Çalışmamız sonuçlarını da dikkate aldığımızda, literatürdeki AOPP ve MDA ile ilgili çalışmalarda bir nokta dikkatimizi çekti. Özellikle AOPP ve MDA değerleri sağlıklı bireylerle, KAH olan bireyler arasında anlamlı derecede farklı iken; KAH'nın farklı türlerinde (SAP, USAP, MI) ise bu anlamlı fark izlenmemekteydi. Yani AOPP ve MDA daha geniş ölçekli çalışmalar varlığında KAH tanısı için erken teşhis belirteçleri olarak kullanılabilir, ancak bugüne kadar ki veriler, hastalığın klinik prezentasyonu ve seyri hakkında bilgi gücünün yeterli olmadığıdır.

7. ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH); bir veya birden fazla koroner arterde, aterosklerotik tıkaçıcı lezyon nedeni ile, koroner kan akımının miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılayamaması ve bu lezyona bağlı oluşabilecek (iskemi, nekroz, vs.) komplikasyonların tümüdür. Ateroskleroz, KAH etyopatogenezinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Aterosklerozun başlangıç basamağında; damar duvarında hasar ve bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu vardır. Endotel disfonksiyonu; okside LDL, sigara ve çevresel nedenlere bağlı oluşan serbest radikaller, hipertansiyon, diyabet, genetik değişiklikler gibi çeşitli uyaranlara verilen yanıtla oluşabilir.

Endotel disfonksiyonun tanımlanması için bir çok belirteç kullanılmıştır. Bunlardan bir tanesi de koroner kan akımındaki yavaşlamadır. İlk kez 1972 yılında Tambe ve ark. tarafından anjiyografik bir bulgu olarak; koroner arterlerinde stenoz olmayan normal koroner arterlere sahip bir hastada tanımlanmıştır. 1996 yılında Gibson ve ark tarafından da TIMI kare sayısı (TKS) yöntemi tanımlanarak, koroner kan akımının objektif ve kantitatif olarak belirlenmesi sağlanmıştır.

Koroner ateroskleroz ve başlangıç basamağındaki endotel disfonksiyonu patogenezinde, antioksidan savunma ile reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi arasındaki dengenin bozulmasından dolayı ortaya çıkan oksidatif stres hayati bir rol oynamaktadır.

Bu veriler ışığında çalışmamıza koroner anjiyografi endikasyonu almış 84 hastayı dahil ettik. Koroner arter hastalığı varlığı ve yokluğunu göz önüne alarak; hastaları kontrol (n:29) ve hasta (n:55) grupları şeklinde sınıflandırdık.

Çalışmamızın ana parametresi olarak endotelyal disfonksiyonun bir belirteci olarak kabul edilen TKS ile, oksidatif stresin yeni parametrelerinden olan AOPP ve MDA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. TKS yöntemi dahilinde her bir koroner arter için TKS, düzeltilmiş TKS ve averaj TKS değerlerini hesapladık. Bunları AOPP ve MDA değerleri ile ayrı ayrı karşılaştırdık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları, kontrol ve hasta grubu olarak sınıflamadan yaptığımız istatistiksel analizlerde TKS ile AOPP ve MDA arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pozitif korelasyon gözledik. KAH varlığında TKS değerlerinin arttığı, hatta bu artışa göre hastalığın

şiddetinde ve mortalitesinde farklılıklar gösterdiği bilinen bir bilgi olduğundan, analizimizi kontrol ve hasta gruplarında ayrı olarak tekrar yaptık. Kontrol ve hasta gruplarında; özellikle kontrol grubunda daha belirgin olan, istatistiksel olarak anlam içermeyen pozitif korelasyon gözledik. Elde ettiğimiz bu sonuçlarla; oksidatif stres ile koroner kan akım hızı arasında bir ilişki olduğunu göstermiş olduk. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemememizin en önemli nedeni ise hasta sayımızın az olması idi. Bu çalışma daha geniş bir örneklem ile yapıldığında; hesaplanması basit, ucuz ve kesin sonuçları olan bir yöntem olan TKS'nin; koroner ateroskleroz ve diğer koroner patolojilerin (ektazi, transplant rejeksiyonu, KAH mortalitesi, PKG sonrası mortalite) erken teşhisinde kullanımının yanı sıra, hastaların maruz kaldığı oksidatif stresi belirlemede de etkili olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın alt verileri olarak değerlendirdiğimiz ve daha önce literatürde de örneklerine rastladığımız diğer bulgularımız ise; koroner arter hastalığı derecesi ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkisi idi. Koroner arter hastalığı ciddiyetini belirlemek için Gensini ve SYNTAX skorlarını MDA ile karşılaştırdığımızda; özellikle MDA ile SYNTAX skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$) bir ilişki bulduk. Gensini ile MDA arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir pozitif korelasyon gözledik. Aynı şekilde Gensini ve SYNTAX skorlarını MDA ile karşılaştırdığımızda da istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon tespit ettik. Bu sonuçlar literatürde bulunan bilgilerle benzer doğrultuydu. İstatistiksel anlamlılık olmamasının en önemli nedeni ise hasta sayımızın azlığıydı. Çalışmamızın sonuçlarını da dikkate aldığımızda, literatürdeki AOPP ve MDA ile ilgili çalışmalarda bir nokta dikkatimizi çekti. Özellikle AOPP ve MDA değerleri, sağlıklı bireylerle KAH olan bireyler arasında anlamlı derecede farklılık gösterirken; KAH'nın farklı türleri arasında bakıldığında (SAP, USAP, MI) bu anlamlı fark izlenmemekteydi. Yani AOPP ve MDA, daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması halinde, KAH'ın erken teşhis belirteçleri olarak kullanılabilir; ancak mevcut veriler ışığında, hastalığın klinik prezentasyonu ve seyri hakkında bilgi verme gücünün yeterli olmadığı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Endotel disfonksiyonu, TIMI kare sayısı, Oksidatif stres, AOPP, MDA.

8. ABSTRACT

Coronary Artery Disease (CAD) is a condition, in which the coronary blood flow in one or more coronary arteries cannot meet the increasing oxygen need of the myocardium due to an atherosclerotic obstructive lesion, and all the complications that occur because of this lesion (ischemia, necrosis, etc.). Atherosclerosis plays a very significant role in the etiopathogenesis of CAD. At the onset of atherosclerosis, arterial wall damage and endothelial dysfunction, as a result, take place. Endothelial dysfunction can occur as a result of a reaction against various stimuli such as oxidized LDL, free radicals caused by smoking and environmental factors, hypertension, diabetes and genetic changes.

Many markers have been used for the definition of endothelial dysfunction. One of them is the slowing down of the coronary blood flow. It was defined, for the first time, in 1972 by Tambe et al. as an angiographic finding in a patient with normal coronary arteries without any stenosis. In 1996, Gibson et al. defined the TIMI frame count (TFC) method, which provided objective and quantitative identification of the coronary blood flow.

Oxidative stress, which is caused by the imbalance between the antioxidant defense mechanism and the production of reactive oxygen species (ROS), plays a crucial role in the pathogenesis of coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction at the beginning phase.

Under the light of this information, we included 84 patients with coronary angiography indication in our study. We categorized our patients into control (n:29) and case (n:55) groups according to the presence of a coronary artery disease.

As the main parameter of our study, we analyzed the relationship between the TFC, which is accepted to be a marker of endothelial dysfunction, and AOPP and MDA levels, which are among the new parameters of oxidative stress. Within the TFC method, we calculated the TFC, corrected TFC and average TFC values for each coronary artery. We compared them with the AOPP and MDA values separately. In the statistical analyses that we carried out before categorizing the patients into control and case groups, we observed positive correlation, although not statistically significant, between the TFC, and AOPP and MDA levels. As it is

already known that the TFC values increase in the presence of CAD and that there are even some changes in the severity and mortality of the disease according to this increase, we made our analysis again separately for the control and case groups. We observed positive correlation without any statistical significance in the control and case groups, particularly dominant in the control group. With these results at hand, we were able to indicate a relationship between oxidative stress and coronary blood flow rate. The most important reason for not reaching statistical significance was the low number of patients. If this study is performed with a larger group; TFC, which is a simple, inexpensive and precise method, can be effective not only in the early diagnosis of coronary atherosclerosis and other coronary pathologies (ectasia, transplant rejection, CAD mortality, post-PCI mortality, etc.) but also in identifying the oxidative stress of the patients.

Other findings that we analyzed as a subgroup in our study, which were also found in the previous literature, were about the relationship between the degree of the coronary artery disease and oxidative stress parameters. When we compared the Gensini and SYNTAX scores with MDA in order to define the severity of the coronary artery disease, we found a statistically significant relationship particularly between the MDA and SYNTAX score ($p=0.001$). Between the Gensini and MDA, on the other hand, we observed positive correlation which was not statistically significant. Similarly, we identified positive correlation without any statistical significance as we compared Gensini and SYNTAX scores with MDA. These results were also comparable to that of the literature. The most important reason for the lack of statistical significance was the low number of patients. Considering the results of our study, one point in the AOPP and MDA related studies in the literature attracted our attention: While the AOPP and MDA values were significantly different between the healthy individuals and patients with CAD; among the different types of CAD (SAP, USAP, MI, etc.) there was no significant difference. Therefore, AOPP and MDA can be used as early diagnostic markers in CAD provided that larger studies are conducted; however, under the light of the available data, we believe that they are not effective enough in providing information on the clinical presentation and the course of the disease.

Key Words: Coronary artery disease, Endothelial dysfunction, TIMI frame count, Oxidative stress, AOPP, MDA.

9. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
2. Sokolow M, Mc Lilroy M, Cheitlin MD. Coronary Heart Disease. In: *Clinical Cardiology*, A Lange Medical Book. 15th ed. 1990; 145-224.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513-522.
4. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV, Jyothy A. Oxidative Stress and Total Anti Oxidant Status in Myocardial Infarction. *Singapore Med J* 2007; 48 (2) : 137.
5. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: *Ann Clin Lab Sci* 1997;27: 1-9.
6. Uysal M. Ateroskleroz, kalp-damar hastalıkları ve serbest radikaller. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000; 5: 15-21.
7. Glavind J, Hartmann S, Clemmesen J, Jessen KE, Dam H. Studies on the role of lipid peroxides in human pathology. II. The presence of peroxidized lipids in the atherosclerotic aorta. *Acta Pathol* 1925; 30: 1-6.
8. Dogru-Abbasoglu S, Kanbaglı O, Bulur H, Babalık E, Öztürk S, Aykaç-Toker G, et al. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Biochem* 1999; 32: 671-672.
9. Uysal M, Kutalp G, Seçkin S. The effect of cholesterol feeding on lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in the liver of rats. *Intern J Vit Nutr Res* 1988; 58: 339-342.

10. Balkan J, Kanbaglı O, Hatipoglu A, Küçük M, Cevikbas U, Aykaç-Toker G, et al. Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002; 66: 1755-1758.
11. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Japan J Physiol* 1996; 46: 15-32.
12. Andreadou I, Iliodromitis EK, Farmakis D & Kremastinos DT. To Prevent, Protect and Save the Ischemic Heart: Antioxidants Revisited. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13(8): 945-956.
13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;51:606.
14. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroInterv.*2005;1:219-27
15. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, et al: Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation*, 1995;91:2904-10
16. Sudhir K, Mullen WL, Hausmann D, et al: Contribution of endothelium-derived nitric oxide to coronary arterial distensibility: an in vivo two-dimensional intravascular ultrasound study. *Am Heart J* 1995;129:726-32
17. 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
18. Wilson RF, White CW: Intracoronary papaverine: An ideal vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986;73:444-51

19. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y: Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72
20. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. for the TIMI-4 Study Group. TIMI frame count a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879–888.
21. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-573.
22. Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. WB Saunders Company, 1997; 1105-1125.
23. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease . *N Engl J Med* 1999;340:115
24. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:385-91.
25. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-9
26. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:2995-8.
27. Raitakari OT, Pitkänen OP, Lehtimäki T, Lahdenperä S, Iida H, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Mattila K, Nikkari T, Taskinen MR, Viikari JS, Knuuti J. In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *J Am Col Cardiol* 1997; 30:97-102
28. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoprotein in the pathogenesis atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;137:33-8.

29. Gimbrone MA, Nagel Topper JN. Biomechanical activation:an emerging paradigm in endothelial adhesion biology.J Clin Inves 1997;100:61-5
30. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:3893-97.
31. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of arterial wall. Molec Med Today 1996;2:372-9.
32. Azad K, Court S, Parkin JM, Laker MF, Alberti KG. Lipid levels in schoolchildren in North East England : effects of feeding and age. Ann Clin Biochem 1994;31:233-9.
33. Heide S, Manfred K, Gläser C, Schulz S. Apolipoprotein E (apoE) polymorphism: a risk factor for fatal coronary sclerosis? Forensic Sci Int. 2009;192:62-6.
34. Sacks FM, Campos H. Cardiovascular endocrinology: Low density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(10): 4525-32.
35. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book). Ulutin O editor. İstanbul 2002.
36. Hansson GK. Medical Biology: Inflammation and Coronary Disease. New Engl J Med 2005; 352: 1685.
37. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation and atherosclerosis. International Journal of Obesity 2003; 27: S35-S40.
38. Osiecki H. The role of chronic inflammation in cardiovascular disease and its regulation by nutrients. Alternative Medicine Review 2004; 9(1): 32-53.

39. Tetik S, Yardımcı T, Özsavcı D, Uras F, Eksioğlu Demiralp E. HDL binding to human platelets and purified GpIIb/IIIa. proceedings of the XIIth meeting of the International Society of Haematology. Linkesch W, editor. 2003; 209-213.
40. Naito HK. Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. In: Kaplan L, Pesce AJ, Kazmierczak SC, editors. *Clinical Chemistry*. 4th ed. Mosby, 2003; 603-638.
41. Özsavcı D. Platelets and lipoproteins: how much do we know about their interactions? *Adv Mol Med* 2006; 2(1): 7-11.
42. Sener A, Özsavcı D, Oba R, Yanıkkaya Demirel G, Uras F, Yardımcı KT. Do platelet apoptosis, activation, aggregation, lipid peroxidation and platelet-leukocyte aggregate formation occur simultaneously in hyperlipidemia? *Clin Biochem* 2005; 38: 1081-1087.
43. *Handbook of Lipoprotein Testing*. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, editors. Washington: AACC Press, 2000.
44. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; 22: 336-345.
45. Badimon JJ, Zaman A, Helft G, Fayad Z, Fuster V. Acute coronary syndroms: Pathophysiology and preventive priorities. *Thromb Haemost* 1999; 82(2): 997-1004.
46. Ulutin ON. Haemostasis and atherosclerosis. In: Poller L editor. *Recent Advances in Blood Coagulation*. New York: Churchill Livingstone, 1991; 53-78.
47. Rothblat GH, Liera-Moya M, Atger V, Kellner-Weibel G, Williams DL, Phillips MC. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J Lipid Res* 1999; 40: 781-796.
48. Binder CJ, Chang M, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A & Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine* 2002; 8(11): 1218-1226.

49. Getz GS. Thematic Review Series: The Immune System and Atherogenesis. *Journal of Lipid Research* 2005; 46: 1-10.
50. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
51. Parish S, Collins R. Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J* 1995; 311: 471- 7.
52. Roserberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *N Eng J Med* 1990; 322: 213-217.
53. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
54. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in vomen: is "no pain, no gain" passe? *JAMA* 2001; 285: 1447-54.
55. Hergenc G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of Obesity Markers, Insulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. *Atherosclerosis* 1999; 145: 147-156.
56. İçli A, Gök H, Altunkeser BB, Özdemir K, Gürbilek M, Gederet TY, et al. Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk önbelirleyicisi olarak " Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 3: 194-201.

57. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Yazıcı M, Uzunlar B, Türkmen S, et al. Yüksek riskli bir örneklemimizde lipoprotein(a): Dağılımı ve bağıntıları zemininde Türk erkeklerinde insülinemi ile ters ilişkisi gözlemi. *Türk Kardiyol Dem Ars* 2004; 32: 82-90.
58. Emerk K. Endotel fonksiyonları ve hiperhomosisteinemi: ADMA'nın etkisi. In: Ulutin O, editor. *Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book)*. İstanbul:2004; 45- 49
59. Bagdade JD, Ritter MC, Subbiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-depent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 161-7.
60. Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nozaki S, Kihara S, et al. Atherosclerotic disease in marked hyperalipoproteinemia: combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1849-1856.
61. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003; 168: 195-211.
62. Bersot TP, Palaoglu E, Mahley WM. Managing dyslipidemia in Turkey: Suggested guidelines for population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 4: 315-22.
63. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of Creactive protein and low-density protein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
64. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059
65. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens* 2004; 6(9): 494-500.

66. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41: 340-42.
67. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
68. Onat A, Yazıcı M, Hergenç G, Dogan Y, Karabulut A, Sarı İ, et al. Popülasyona dayalı bir çalışmada lipoprotein (a): Klinik önemi kadınlarımızda daha mı fazla? *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 271-277.
69. Angles-Cano E. High antifibrinolytic activity of Lipoprotein(a) containing small apolipoprotein(a) izoforms. *Circulation* 2000; 102: E184-185.
70. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL, Stampfer MJ, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians Health Study. *Clin Chem* 2004; 50: 1364-1371.
71. Blake GJ, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein associated phospholipase A2 levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1302-1306.
72. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, et al. Value of N Terminal Pro-Atrial and Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patient with Acute Coronary Syndromes: A TIMI 11B substudy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 463-5
73. Ridker P, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low CRP across the Range of Full Framingham Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-1959.
74. Adam B, Talu C, Bedir A, Alvur M, Sagkan O. The levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins, in healthy people in the central region of the Black Sea. *Jpn Heart J* 1999; 40: 427-434.

75. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-5.
76. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;104: 2266-2268.
77. Freedman EJ. CD40 Ligand-Assessing Risk Instead of Damage? *NEJM* 2003; 348: 1163-65.
78. Ueland T, Aukrust P, Yndestad A, Otterdal K, Froland SS, Dickstein K, et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *European Heart J* 2005; 26: 1101-7.
79. Blake GJ, Robert J, Ostfeld E, Yucel EK, Nerea V, Schönbeck U, et al. Soluble CD40 ligand levels indicate lipid accumulation in carotid atheroma. An in vivo study with highresolution MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e11-e14.
80. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
81. Castro L and Freeman BA. Reactive Oxygen Species in Human Health and Disease. *Science* 1954; 119: 623-26.
82. Evans P and Halliwell B. Micronutrients: Oxidant/Antioxidant Status. *British Journal of Nutrition* 2001; 85(2): 67-74.
83. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, *Temel Tıptan Kliniği*. *Hacettepe Tıp Derg* 2002; 33(2): 110-118.
84. Farber JL. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Environ Health Perspect* 1994; 102(10): 17-24.

85. Tanırgan G, Koldas M, Uras F. Serbest radikaller: An introduction to free radical biochemistry. Haseki Tıp Bülteni 1994; 32(4): 304-308.
86. Akkus İ. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. Konya: Mimoza Basım, 1995.
87. Halliwell B, Packer L, Cadenas E. Handbook of Antioxidants. Taylor and Francis Groups, 2002; 9-10.
88. Farber JL. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. Environ Health Perspect 1994; 102(10): 17-24.
89. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Vet Fak Derg 2004; 15(1-2): 91-96.
90. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, Temel Tıptan Klinige. Hacettepe Tıp Derg 2002; 33(2): 110-118.
91. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med 1991; 30(91): 23-30.
92. Fosse E, Mollness TE, Ingvaldsen B. Complement activation during major operations without cardiopulmonary bypass. J. Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93: 860.
93. Gravlee GP. Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. Cardiopulmonary Bypass. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; 340.
94. Aksoy Y. Antioksidan Mekanizmada Glutatyonun Rolü. T Klin J Med Sci 2002; 22: 442-448.
95. Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı. Sendrom 2000; 9: 31-9.
96. Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. Biochimie 2001; 83(3-4): 301-10.

97. Young IS and Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. Clin Pathol 2001; 54: 176-186.
98. Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000; 3: 373-84.
99. Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. Methods Enzymol 1999; 300: 58-62.
100. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Newyork: Oxford University Press Inc, 2007: 55-79.
101. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. Trends Mol Med 2003; 9: 169-76.
102. Stadtman ER, Oliver CN, et al. Metal-Catalysed Oxidation of Proteins, Physiological Consequences. J. Biol. Chem 1996; 266: 2005- 2008.
103. Shacter E. Quantification and Significance of Protein Oxidation in Biological Samples. Drug Met. Rev 2000; 32(3-4): 307-326.
104. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int 1996; 49(5): 1304-13.
105. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. Kidney Int Suppl 2001; 78: 108-13.
106. Witko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? Kidney Int Suppl 2003; 84: 11-4.
107. Michiels C, Raes M, Toddsaint O, Remacle J. Importance of Se- Glutathione Peroxidase, Catalase, Cu-Zn Superoxide Dismutase for Cell Survival Against Oxidative Stres. Free Rad Biol Med 1994; 17: 235-248.

108. Winterbourn CC. Superoxide as an Intracellular Radical Sink. *Free Radic Biol And Med* 1993; 14(1): 85-90.
109. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV, Jyothy A. Oxidative Stress and Total Anti Oxidant Status in Myocardial Infarction. *Singapore Med J* 2007; 48 (2) : 137.
110. Davignon J and Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109[suppl III]: III-27–III-32.
111. Maxwell SRJ and Lip GYH. Free Radicals and Antioxidants in Cardiovascular Disease. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 307-317.
112. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M, et al. High Oxidative Stress in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Atherosclerosis* 2003; 168: 99-106.
113. Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandöl E, Yesilbursa D, Serdar A. Lipid and Protein Oxidation and Antioxidant Status in Patients With Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *Clinical Biochemistry* 2006; 39: 794-803.
114. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial Function and Oxidative Stres in Cardiovascular Diseases. *Circ J* 2009; 73: 411-418.
115. Fortuno A, Jose GS, Moreno MU, Diez J and Zalba G. Oxidative Stress and Vascular Remodelling. *Exp Physiol* 2005; 90(4): 457-462.
116. Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S, Brosnan MJ, Drummond RD, Mcbride MW, et al. Strategies To Reduce Oxidative Stress in Cardiovascular Disease. *Clinical Science* 2004; 106: 219-234.
117. Yang Z and Ming XF. Recent Advances in Understanding Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Clinical Medicine & Research* 2006; 4(1): 53-65.

118. Wassmann S, Wassmann K and Nickenig G. Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells. *Hypertension* 2004; 44: 381-386.
119. Ogita H and Liao JK. Endothelial Function and Oxidative Stress. *Endothelium* 2004; 11: 123-132.
120. Ruef J, Marz W & Winkelmann BR. Markers For Endothelial Dysfunction, But Not Markers For Oxidative Stress Correlate With Classical Risk Factors and The Severity of Coronary Artery Disease. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2006; 40: 274-279.
121. Witko-Sarsat, V., Friedlander M., Capeille`re-Blandin C., Nguyen-Khoa T., Nguyen A. T., Zingraff J., Jungers P., and Descamps-Latscha B.. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996; 49:1304.
122. Gutteridge J.M., Halliwell B. The Measurement and Mechanism of Lipid Peroxidation in Biological Systems, *Trends Biochem. Sci.* 1989; 15: 129-135.
123. Oishi Y, Wakatsuki T, Nishikado A, Oki T, Ito S. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2000;11:77-81.
124. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med.* 1985;312: 932-36.
125. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya F, Kirshenbaum JM, Magorien RD, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(7):1602-1610.

126. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
127. Stary HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol*. 1994 ; 89 : 17-32.
128. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiye Kalp Raporu 2000 (TEKHARF):13-15.
129. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
130. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed: W.B. Saunders, 2006: 1105-140.
131. Kern MJ. (2005), Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia; Braunwald's Heart Disease 7th Ed., (Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E), Elsevier Saunders, Pennsylvania: 1103-1127.
132. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 386-393.
133. Vrints C, Herman AG: Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol* 1991;46:399-418
134. Freeman BA, Crapo ID. Biology of disease-free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412.
135. Lunec J, Blake D. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. London: 1990; 189- 212.

136. Ak H, Nevbahar T, Habif N, Dingiloglu TN, Kültürsay H, Bayındır O. Plasma lipid peroxidation, Vit. E, superoxide dismutase and glutathione peroxidase alterations in coronary atherosclerosis. *Tr J Med Sci* 1994; 26: 11-15.
137. De La Cruz JP, Quintero L, Villalobos MA, De La Cuesta FS. Lipid peroxidation and glutathione system in hyperlipemic rabbits: influence of olive oil administration. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1485: 36-44.
138. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 1999; 10: 9-19.
139. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428-436.
140. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 23- 38.
141. Upston JM, Niu X, Brown AJ, Mashima R, Wang H, Senthilmohan R, et al. Disease stage-dependent accumulation of lipid and protein oxidation products in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 2002; 160: 701-710.
142. Kunadian V., Harrigan C., Zorkun C., Palmer A., Ogando K., Gibson M., et al. Use of the TIMI Frame Count in the assessment of coronary artery blood flow end microvascular function over the past 15 years. *J Thromb Thrombolysis* (2009) 27:316-328
143. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974 Jan;33(1):87-94.
144. Doucette J, Corl P, Payne H (1992). Validation of Doppler guide wire for intravascular measurements of coronary artery flow velocity. *Circulation* 85:1899-1891.

145. Hartley CJ. Review of intracoronary Doppler catheters. *Int J Card Imaging*. 1989;4(2-4):159-68.
146. Faile BA, Guzzo JA, Tate DA, Nichols TC, Smith SC, Dehmer GJ. Effect of sex, hemodynamics, body size, and other clinical variables on the corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count used as an assessment of coronary blood flow. *Am Heart J*. 2000 Aug;140(2):308-14.
147. Dodge JT Jr, Rizzo M, Nykiel M, Altmann J, Hobkirk K, Brennan M, Gibson CM. Impact of injection rate on the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial frame count. *Am J Cardiol*. 1998 May 15;81(10):1268-70.
148. Li JJ, Xu B, Li ZC, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Med Hypotheses* 2006; 66: 504-8.
149. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97: 35-41.
150. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59: 127-33.
151. Sezgin AT, Sıgırcı A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Özdemir R, Yetkin E, Tandogan I, Kosar F, Ermis N, Yologlu S, Bariskaner E, Çehreli S. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*. 2003; 14: 155-161.
152. Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, Sasmaz H, Yetkin E. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005; 102: 419-423.

153. Yetkin E, Turhan H, Erbay AR, Aksoy Y, Senen K (2005) Increased thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram: a possible link between slow coronary flow and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 181:193-199
154. Barutcu I, Turkmen M, Sezgin AT, Gullu H, Esen AM, Karakaya O, Saglam M, Basaran Y. Increased thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count in patients with aortic stenosis but normal coronary arteries. *Heart Vessels*. 2005 May;20(3):108-11.
155. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Bicer A, Sasmaz H, Yetkin E. Impaired coronary blood flow in patients with metabolic syndrome: documented by Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am Heart J*. 2004 Nov;148(5):789-94.
156. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, Foussas SG, Cokkinos DV. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9): 1030-2.
157. Baris N, Sipahi I, Kapadia SR, Nicholls SJ, Erinc K, Gulel O, Crowe TD, Hobbs Yamani MH, Taylor DO, Smedira N, Starling RC, Nissen SE, Tuzcu EM. Coronary angiography for follow-up of heart transplant recipients: insights from TIMI frame count and TIMI myocardial perfusion grade. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Jun;26(6):593-7.
158. Fang JC, Kinlay S, Wexberg P, Amirzadeh A, Gibson CM, Selwyn AP, Ganz P. Use of the thrombolysis in myocardial infarction frame count for the quantitative assessment of transplant-associated arteriosclerosis. *Am J Cardiol*. 2000 Oct 15;86(8):890-2.
159. Erbay AR, Turhan H, Senen K, Yetkin O, Yasar AS, Sezgin AT, Atak R, Cehreli S, Yetkin E. Documentation of slow coronary flow by the thrombolysis in myocardial infarction frame count in habitual smokers with angiographically normal coronary arteries. *Heart Vessels*. 2004 Nov;19(6):271-4.

160. Zalewski J, Zmudka K, Musialek P, Zajdel W, Pieniazek P, Kadzielski A, Przewlocki T. Detection of microvascular injury by evaluating epicardial blood flow in early reperfusion following primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2004 Sep;96(3):389-96.
161. Sun H, Fukumoto Y, Ito A, Shimokawa H, Sunagawa K. Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005 Nov;46(5):622-6.
162. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology.* 2008;110(1):39-44. Epub 2007 Oct 10.
163. Mavrogeni SI, Manginas A, Papadakis E, Douskou M, Cokkinos D, Katsiva V, Foussas S, Voudris V, Giakoumelos A, Seimenis I, Baras P, Cokkinos DV. Coronary flow evaluation by TIMI frame count and magnetic resonance flow velocity in patients with coronary artery ectasia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7(3):545-50.
164. Lee S, Otsuji Y, Minagoe S, Hamasaki S, Toyonaga K, Obata H, Takumi T, Arimura H, Miyata M, Biro S, Toda H, Tei C. Correlation between distal left anterior descending artery flow velocity by transthoracic Doppler echocardiography and corrected TIMI frame count before mechanical reperfusion in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circ J.* 2005 Sep;69(9):1022-8.
165. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, Yetkin E, Tandogan I, Kosar F, Ermis N, Yologlu S, Bariskaner E, Cehreli S. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2003 Apr;14(2):155-61.
166. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, et al. Oxidative Stress and Homocysteine in Coronary Artery Disease. *Clinical Chemistry* 2001; 47(5): 887-892.

167. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, Spasic S, Spasojevic, Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem* 2007; 40: 181-7.
168. Tamer L, Sucu N, Polat G, Ercan B, Aytacoglu B, Yücebilgiç G, et al. Decreased Serum Total Antioxidant Status and Erythrocyte-Reduced Glutathione Levels Are Associated with Increased Serum Malondialdehyde in Atherosclerotic Patients. *Archives of Medical Research* 2002; 33: 257-260.
169. Garelnabi M, Gupta V, Mallika V and Bhattacharjee J. Platelets Oxidative Stress in Indian Patients with Ischemic Heart Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2010; 24: 49-54.
170. Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased Level of Advanced Oxidation Protein Products in Patients With Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis* 2002; 162: 221-225.
171. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, et al. Advanced Oxidation Protein Products as Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Nondiabetic Predialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* January 2005; 45(1): 39-47.
172. Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, Adamovska S, Bartek J. Increased Level of Advanced Oxidation Products (AOPP) as a Marker of Oxidative Stress in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomed Papers* 2005; 149(1): 83-87.

10. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Utku Kütük
Ünvanı : Kardiyoloji Uzmanlık Öğrencisi
Doğum tarihi ve yeri: : 24 Eylül 1979 / Niğde
Medeni hali : Evli
Elektronik posta adresi : utkukutuk@gmail.com

EĞİTİM:

Yıl : 1994-1997
Kurum : Ankara Fen Lisesi
Eğitim düzeyi : Lise Mezunu

Yıl : 1997-2005
Kurum : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Lisans : Tıp Doktoru

Yıl : 2006 -
Kurum : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bölüm : Kardiyoloji ABD
Eğitim düzeyi : Araştırma görevlisi

YABANCI DİL : İngilizce

DENEYİMLER

Yıl	: 2005 (6 ay)
Kurum	: Kavaklıdere Umut Hastanesi
Bölüm	: Kardiyoloji Departmanı
Görev	: Pratisyen Hekim

ÜYE OLDUĞU DERNEKLER

Türk Kardiyoloji Derneği

YAYINLAR:

A. ULUSLAR ARASI MAKALELER:

1. Cardiac autonomic function and global left ventricular performance in autoimmune euthyroid chronic thyroiditis: is treatment necessary at the euthyroid stage? Akgul E, **Kutuk U**, Ertek S, Cesur M, Cehreli S, Tore HF, Erdogan G. Echocardiography. 2011 Jan; 28(1): 15-21.

B. ULUSAL KONGRE BİLDİRİLERİ:

1. Otiroid Hashimoto tiroiditi olan hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyonları ve global sol ventrikul performansının değerlendirilmesi: Otiroid düzeyde tedavi gerekli midir? E. Ercan, **U. Kütük**, S. Ertek, M. Cesur, A. F. Erkan, S. Çehreli, H.F. Töre, G. Erdoğan, İ. Candan. 24. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 24-26 Ekim 2008, Antalya, Türkiye. **(Sözlü Bildiri)**
2. Koroner Arter Hastalığı Riski Metabolik Eşdeğer İle Takip Edilebilir mi? B. Ekici, G. Ekici, A.F. Erkan, E. Ercan, G.G. Demir, **U. Kütük**, F.

Kutlu, S. Çehrelî, H.F. Töre. 5. Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi, 24-28 Eylül 2009, Antalya, Türkiye. **(Sözlü Bildiri)**

3. Duke Egzersiz Skoru ile Kalp Hızı Toparlanma İndeksi İlişkisi. B. Ekici, A.F. Erkan, E. Ercan, **U. Kütük**, F. Kutlu, H.F. Töre, S. Çehrelî, İ. Candan. 25. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 22-25 Ekim 2009, İstanbul, Türkiye. **(Poster)**
4. Nottingham Sağlık Profili ile Düzeltmiş QT Dispersiyonu İlişkisi. B. Ekici, E. Ercan, A.F. Erkan, **U. Kütük**, G.G. Demir, A. Alhan, H.F. Töre, S. Çehrelî. 25. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 22-25 Ekim 2009, İstanbul, Türkiye. **(Poster)**
5. Paget Hastalığı ve Kardiyak Kalsifikasyon. G.G. Demir, B. Ekici, S. Çehrelî, A.F. Erkan, E. Ercan, G. Tombak, **U. Kütük**. 25. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 22-25 Ekim 2009, İstanbul, Türkiye. **(Poster)**