

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KORONER ANJİOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER DÜZENLEMENİN VE
ANTIAGREGANT İLAÇ UYGULAMASININ
HEMOREOLOJİK PARAMETRELERE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**EVREN KILINÇ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR.YUNUS KARAKOÇ**

MALATYA - 2006

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde Fizyoloji Anabilim Dalında yapmış olduğum tez çalışmam süresince bana destek olan tez danışmanım Doç.Dr. Yunus KARAKOÇ' a Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Hanifi EMRE'ye, Yrd.Doç.Dr. Halil DÜZOVA' ya, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Saim YOLOĞLU' na, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç.Dr. Ertan YETKİN'E, Yrd. Doç. Dr. Hasan TURHAN' a ve anjiyografi sekreteri Neala BOZKURT'a , Kardiyoloji Poliklinik sekreteri Gülay YAMAN' a ve kan alma personeli Ertan GÜNEL'e, hemşire Nimet TEKEREKOĞLU' na teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tezimi hazırlarken bana gösterdikleri sabır, özveri ve yardımları için başta babam ve anneme, kardeşlerime, ufaklığımız Kardelen'e, arkadaşım Arş.Gör. Murat KÖSEOĞLU'na teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	iv
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1. KAN REOLOJİSİNE ETKİ EDEN FİZİKSEL FAKTÖRLER	3
2.2. KANIN REOLOJİK ÖZELLİKLERİ	9
2.2.1. Kan Viskozitesi	9
2.2.2. Hematokrit	10
2.2.3. Plazma Viskozitesi	12
2.2.4. Eritrosit Agregasyonu	14
2.2.5. Eritrosit Deformabilitesi	18
2.2.6. Lökosit Reolojisi	20
2.2.7. Trombosit Adhezyonu ve Agregasyonu	21
2.2.8. Reoloji ve Damar Duvarı	23
2.3. ATEROSKLERoz	23
2.3.1. ATEROSKLERoz OLUŞUMUNU HIZLANDIRAN RİSK FAKTÖRLERİ	26
2.4. KORONER ARTER HASTALIKLARI	27
2.5. KORONER ANJİOGRAFİ	27
2.6. KORONER ANJİoplastİ (BALON VE / VEYA STENT İŞLEMİ)	28
2.7. ANTİAGREGANT İLAÇLAR	30
2.7.1. Aspirin (Asetil Salisilik Asit (ASA))	30
2.7.2. Ticlopidine ve Clopidogrel	31
2.7.3. Diğer Antiagregantlar	31
2.7.4. Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör Antagonistleri	31
2.7.5. Clopidogrel - Aspirin (Asetilsalisilik asit ASA) karşılaştırması	32
3- MATERYAL VE METOD	34

4- BULGULAR	37
5-TARTIŞMA	50
6- SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7- ÖZET	54
8- İNGİLİZCE ÖZET	55
9- KAYNAKLAR	56
10- ÖZGEÇMİŞ	63

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1 : Laminar hız profilinin çeşitli örnekleri	5
Şekil 2 : Kan damarında hız profili, laminar akışın türbülant olması	6
Şekil 3 : Uzunlamasına bir tüp içinde laminar (eksensel) akış sırasında hız ve shear profillerinin değişimi	7
Şekil 4 : Newtoniyen ve Newtoniyen olmayan akışkanlar için shear stress–shear rate ve viskozite – shear rate ilişkileri	8
Şekil 5 : Mikrovasküler bölgede kan akışı	14
Şekil 6 : Eritrosit agregasyonu ve etkili olan faktörlerin şematik gösterimi	15
Şekil 7 : Eritrositin üç boyutlu görüntüsü ve boyutları	18
Şekil 8 : Eritrosit membran yapısının şematik gösterimi	19
Şekil 9 : Hemostatik faktörler ve lipoproteinler arasındaki etkileşme, intrensik ve ekstrinsik yollar, plak erozyonu	22
Şekil 10 : Normal ve plak oluşmuş arterde kan akışının şematik görünümü	25
Şekil 11 : Balon ve stent işleminin şematik olarak gösterimi	29
Şekil 12 : Trombosit inhibitörlerinin etki mekanizmaları	32
Resim 1 : Antikoagülan eklenerek santrifüj edildiğinde tüp içinde kanın bileşenleri	12
Resim 2 : 0.2 mm çaplı bir tüpteki sedimantasyona uğrayan eritrositlerin mikro fotoğrafı	16
Resim 3 : Normal ve ateroskleroz oluşmuş koroner arterlerin görünümü	24
Resim 4 : Koroner anjiyografi ile koroner damarların görünümü	28

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. Kan hücrelerinin çeşitli özellikleri	10
Tablo 2. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Kolesterol düzeyleri (Ortalama±SD).	38
Tablo 3. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Trigliserit düzeyleri (Ortalama±SD).	39
Tablo 4. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların LDL - Kolesterol düzeyleri (Ortalama±SD).	40
Tablo 5. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların HDL - Kolesterol düzeyleri (Ortalama±SD).	41
Tablo 6. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Hemoglobin düzeyleri (Ortalama±SD).	42
Tablo 7. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Hematokrit düzeyleri (Ortalama±SD).	43
Tablo 8. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların MCV düzeyleri (Ortalama±SD).	44
Tablo 9. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların MCHC düzeyleri (Ortalama±SD).	45
Tablo 10. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların PLT düzeyleri (Ortalama±SD).	46
Tablo 11. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Total Kan Viskozitesi düzeyleri (Ortalama±SD).	47
Tablo 12. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Plazma Viskozitesi düzeyleri (Ortalama±SD).	48
Grafik 1. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	38
Grafik 2. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması	39
Grafik 3. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların LDL - Kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	40
Grafik 4. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların HDL - Kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	41
Grafik 5. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması	42
Grafik 6. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Hematokrit düzeylerinin karşılaştırılması	43
Grafik 7. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların MCV düzeylerinin karşılaştırılması	44
Grafik 8. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların MCHC düzeylerinin karşılaştırılması	45
Grafik 9. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların PLT düzeylerinin karşılaştırılması	46
Grafik 10. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Total Kan Viskozitesi düzeylerinin karşılaştırılması	47
Grafik 11. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların Plazma Viskozitesi düzeylerinin karşılaştırılması	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PTCA	Perkütan transluminal koroner anjioplasti
NO	Nitrik oksit
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
SI	Uluslararası Birimler Sistemi
cp	Santipoise
LDL - Kolesterol	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Apo B	Apolipoprotein B
ATP	Adenozin trifosfat
vWF	von willebrand Faktör
ADP	Adenozin difosfat
IP₃	İnositol trifosfat
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
TXA-2	Tromboksan A ₂
HDL - Kolesterol	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
MI	Miyokard infarktüsü
IVUS	Damar içi ultrasonografi tekniği
ASA	Asetil Salisilik Asit (Aspirin)
COX	Siklooksijenaz
IV	İntravenöz
CBC	Tam Kan Sayımı
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
PLT	Trombosit Sayısı
SD	Standart Sapma
HMGC_o-A	3- hidroksi 3- metilglutaril koenzim A

GİRİŞ

Kan reolojisi ya da hemoreoloji, kan ve onu oluşturan elemanların (eritrositler, lökositler, trombositler ...) akış, adhezyon, agregasyon ve deformasyon davranışlarıyla ilgilienmektedir [1]. Kanın reolojik davranışı, klinik olarak pek çok patolojik durumu ilgilendirdiğinden hemoreolojik değişimler kardiyovasküler hastalıklarda da incelenmektedir. Mikrodolaşım üzerine etkileri sayesinde, hemoreolojik faktörler kardiyovasküler rahatsızlıkların patogenezinin uzun sürede sorumlu olmaktadır [2].

Perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA), anatomik koroner arter lezyonlarının neden olduğu çok sayıda iskemik sendromu olan hastada majör bir tedavi şeklidir. PTCA da başarı oranı %98'e ulaşmaktadır. Tedavi stratejisi olarak uzun süreli klinik yararı, daha sonra gelişebilecek iskemik olayları önlemektir [3].

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda uygulanan antitrombotik, antiagregant ve antikoagülant tedavilerde amaç kan dolaşımını kolaylaştırarak organ kanlanmasının artırılmasıdır. Bir organa giden kan akımının artırılabilmesi için ya kardiyak output'un artırılması ya da periferik direnç ve/veya total kan viskozitesinin azaltılması gereklidir [4,5].

Bu amaçla uygulanan ilaçlar kan viskozitesinde azalmaya ve kan akış hızında artışa neden olurlar. Ayrıca kardiyovasküler sisteme etkili olan diğer bir grup ilaç (antihipertansifler) periferik direncin azalmasına neden olur. Azalan kan viskozitesi ve periferik direnç nedeni ile kan akım hızının belirli bir değere yükselmesi, dolayısıyla shear rate'in artması ile oluşan yüksek shear rate durumu, hem trombosit aktivasyonunda (agregasyon ve adhezyon) bir artışa, hem de damar endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Böylece endotel fonksiyonlarında değişime, nitrik oksit (NO), prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi mediatörlerin salınımına yol açmaktadır [4].

Uygulanan tedavinin etkinliğinin azalması trombosit agregasyonunda ve adhezyonunun önlenmesinde yeterli olmayacak ve bu da trombüs oluşumu ve bazı alanlarda kan akımının bozulmasına neden olacaktır. Aşırı antikoagülasyon, antitrombotik ve antiagregant tedavi ise kanama eğiliminde artışla sonuçlanacaktır [6].

Tüm bunlar gözönüne alındığında, PTCA ve sonrasında yaygın olarak uygulanan tedavi ve ilaçların hemoreolojik parametreleri özellikle total kan viskozitesi ve plazma viskozitesini nasıl etkilediğine dair literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmayla halen uygulanmakta olan antiagregant , antitrombotik ve

antikoagülant tedavilerin başarısını belirlemek, kanama eğilimindeki artışı kontrol edebilmek ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. KAN REOLOJİSİNE ETKİ EDEN FİZİKSEL FAKTÖRLER

Dolaşım sisteminin akış mekanikleri çok karmaşıktır ve bu yüzden tam olarak analiz etmek zordur. Kalp bir pompadır ve bu pompanın davranışı birçok fiziksel ve kimyasal faktör tarafından düzenlenir [7]. Kan, sistemik ve pulmoner dolaşımı da içine alan birbiriyle ilişkili damarlarla örülü kapalı bir sistemde dolaşmaktadır [8] ve yüksek basınçlı bölgelerden düşük basınçlı bölgelere akmaktadır. Bu durum arterial sistem için geçerli olup venöz sistemde değişiklik göstermektedir [9]. Arterler ile venler arasındaki bu basınç farkı perfüzyon basıncı olarak bilinir.

Perfüzyon basıncı = Arter sonu basıncı – Ven başlangıç basıncı ‘dır.

Matematiksel olarak kan akışı, damar direnci ve perfüzyon basıncı arasında,

$$\text{Kan akışı} = \frac{\text{Perfüzyon basıncı}}{\text{Damar direnci}}$$

şeklinde bir eşitlik vardır [10]. Paralel damarların toplam kesitsel alanı kapillerlerde olduğu gibi geniş olduğunda, akış hızı yavaştır [11]. Damarlardaki ortalama kan akışı, ortalama basınç ve direnç arasındaki ilişki; elektriksel devrelerde Ohm yasasının ifade ettiği akım, elektromotor kuvvet ve direnç ilişkisiyle benzerdir.

$$I = \frac{\varepsilon}{R}$$

I : Akım, ε : Elektromotor kuvvet, R : Direnç

$$F = \frac{P}{R}$$

F : Kan akışı, P : Basınç, R : Direnç

Dolaşım sisteminin herhangi bir kısmındaki akış, bu kısımdaki efektif perfüzyon basıncının dirence oranına eşittir [12]. Çoğu defa bu karışık birimden kaçmak için kardiyovasküler sistemde direnç R birimiyle ifade edilmektedir.

$$R = \frac{\text{mmHg}}{\text{ml/s akış}}$$

Her sistolde aorta kesintili olarak atılan kan, aortun sistolde genişleyip diyastolde daralarak içindeki kanı gönderme özelliği nedeniyle perifere doğru sürekli akım karakteri kazanır. Venlerde ise kan akımı sürekli dir [13].

Kan, damarlarla Poiseuille yasasına göre akmaktadır. Bu yasa şu şekilde formüle edilmiştir.

$$Q = \frac{\pi \cdot P}{8 \cdot L} \cdot \frac{r^4}{\eta}$$

Q : debi, P : efektif perfüzyon basıncı, L : damar uzunluğu, r : damar yarıçapı, η : viskozite

Damar direnci ise,

$$R = \frac{P}{L} = \frac{8 \cdot L}{\pi \cdot r^4} \cdot \eta$$

şeklinde ifade edilmekte ve bu direnç damar geometrisi (vasküler hidrans) ile viskozitenin çarpımına eşit olmaktadır.

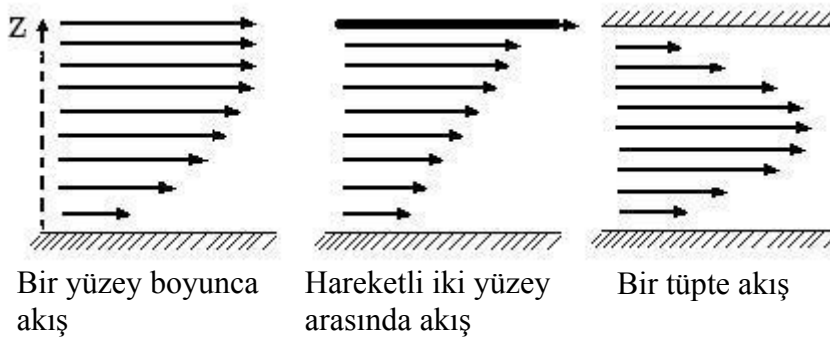
$$R = Z \times \eta$$

R : Damar direnci, Z : Vasküler hidrans, η : viskozite

Son eşitlikte de görüldüğü gibi kan akımına karşı direnç, sadece damar çapı ile ilgili olmayıp çoğu defa kan viskozitesi ile belirlenmektedir [9,14]. Arter ve venlerde kan akışı, damar çapındaki küçük rölatif değişimlerle ve önemli bir sıcaklık düzenleme mekanizmasıyla büyük oranda kontrol edilebilir. Örneğin ateroskleroz'a bağlı arterlerdeki küçük bir daralma, artmış kan basıncı ve kalp kası üzerine binen ekstra bir yükü kendine gösterebilir [15].

Poiseuille' in çalışmalarında ortaya konulan prensipler, mikrodolaşımda ve daha büyük damarlardaki kan akışının bugün bilinen esaslarının çoğunu ortaya koymaktadır. 1930'larda İsveçli fizyolog Fahraeus küçük cam tüplerde kan akış özelliklerini araştırmış ve daha sonraki mikrovasküler akış ve hemoreoloji üzerine yapılan araştırmalara temel oluşturmuştur [16].

Kan homojen bir sıvı olmayıp bir hücre süspansiyonudur. Kapillerlerde, eritrosit çapı ile kapiller çapı aynı şekildedir. Plazmanın hız profili dar ve dallanan damarlarda kuvvetli bir şekilde deforme olan hücrelerin hareketiyle belirlenir. Bu dolaşımın mikröreolojisi' nin bir problemidir. Diğer taraftan geniş damarlarda Fahraeus – Lindqvist etkisi meydana gelir. Bu minimal shear stress durumlarında eritrositlerin birikmesine yani damarın merkezinde toplanmalarına neden olan etkidir. Bu durumda hematokrite bağlı olduğunu bildiğimiz kan viskozitesi artar. Fakat damar duvarı yakınında azalır. Bu toplam kan akışının, akış direncinde bir düşüşe neden olur. Diğer taraftan akış profili dramatik olarak değişir. Parabol olan akış profili damarın merkezinde düzleşir ve damar duvarı yakınında ise daha da fazla parabol halini alır. Bu etki aynı zamanda kan hücrelerinin türüne göre farklı bir dağılım göstermesine neden olur. Gerçekte düşük shear stress durumlarında hücrelerin Fahraeus – Lindqvist etkisiyle değişmesini sağlayan kuvvetin yoğunluğu hücrelerin boyutuna bağlıdır. Sonuç olarak trombositler gibi küçük olan hücreler çapı daha büyük olan eritrositler kadar bu etkiye maruz kalmazlar. Bu olay damar duvarı yakınında trombositlerin birikmesine neden olur. Fahraeus – Lindqvist etkisi de bir akışkanın fiziksel özelliklerini karakterize eden birçok parametre gibi laminar akış durumu için tanımlanmıştır. Eğer akışkanın tanecikleri birbirlerine çok yakın paralel katmanlar ya da ince tabakalar halinde hareket ediyorsa bu akışa laminar (sessiz) akış denilmektedir [14, 16, 17 , 18].



Şekil 1 : Laminar hız profilinin (z ekseni ifade etmekte) çeşitli örnekleri [17]

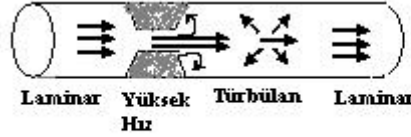
Kanın akışı kritik bir değere ulaşıncaya kadar akış laminardır. Hız kritik değere ulaşıncaya akım türbülant (girdaplı) hale gelmektedir. Bu olay Reynolds sayısı denilen boyutsuz bir sayı ile belirlenmektedir.

$$Re = \frac{v \cdot r \cdot \rho}{\eta}$$

Re : Reynolds Sayısı, v : Akış Hızı, r : damar yarıçapı, η : Viskozite, ρ : Akışkanın Yoğunluğu

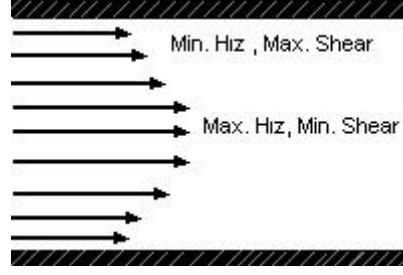
Silindirik kesitli ve düzgün borularda v ortalama hız olarak alındığında $Re > 1000$ için , v maksimum hız olarak alındığında ise $Re > 2000$ için türbülant (girdaplı) akımlar oluşmaktadır. [17,19].

Kan akımı normalde aorta' da türbülant diğer damarlarda laminardır [12]. Arterial dallanma yerlerinde ise $Re > 200$ için bile girdaplar oluşabilmektedir. Laminar akışın sürdüğü bir damar daraldığında, aynı debiyi sağlamak için gerekli basınç farkı ve hız artar, akış türbülant hale dönüşebilir. Aort ve pulmoner arterde, Reynolds sayısı 5000 – 12000 dolaylarına çıkabilir [19]. Türbülant akımın olduğu damar bölgesinde kan akımının stetoskolla oskültasyonu mümkün olmaktadır [12].



Şekil 2 : Kan damarında hız profili, laminar akışın türbülant olması [12]

Shear stres, makaslama ve akış meydana getiren bir sıvı tabakasının birim alanına düşen kuvvettir. Birimi, Uluslararası Birimler Sisteminde (SI) mPa (milipascal) dır. Shear stres, akış hızıyla direkt ve damar çapıyla ters orantılı olarak ilişkilidir. Böylece kan, dar damarlarda (ör: arterial stenozlar, arteriyoller ve kapillerler) hızla aktığı zaman shear stress en yüksek değerini alır. Shear rate ise birbirine bitişik veya en yakın sıvı tabakalar arasındaki hız gradyentidir. Birimi s^{-1} dir.



Şekil 3 : Uzunlamasına bir tüp içinde laminar (eksensel) akış sırasında hız ve shear profillerinin değişimi [4]

Şekil 3' de görüldüğü gibi kabul edilen hız profili paraboliktir ve tüpün ekseninde maksimum, tüp duvarı yakınında ise minimumdur. Aksine birbirlerine yakın akışkan tabakaları arasındaki hız farkı (shear rate) tüp ekseninde minimum ve tüp duvarı yakınında maksimumdur [4].

Stress de denilen deformasyon kuvveti çeşitli bileşenlere sahip olabilir :

- 1) Shear stress, paralel yüzeylere etki eden birim alan başına düşen kuvvet
- 2) Normal stress, dikey yüzeylere etki eden birim alan başına düşen kuvvet

İkincisi bir akışkanın basıncı olarak tanımlanır. Deformasyon derecesi strain olarak adlandırılır ve aynı zamanda farklı stress bileşenlerini içeren çeşitli bileşenlere sahiptir. Örneğin shear stress, sıklıkla shear rate olarak adlandırılan shear strain ile sonuçlanır [1].

$$\text{Stress } \sigma = \frac{F}{A} (\text{N.m}^{-2})$$

$$\text{Strain } \varepsilon = \frac{\Delta l}{l}$$

F : Kuvvet, A : Cismin alanı, l : uzunluk Δl : Materyalin genişlemiş ve dinlenim durumu arasındaki mesafe [17].

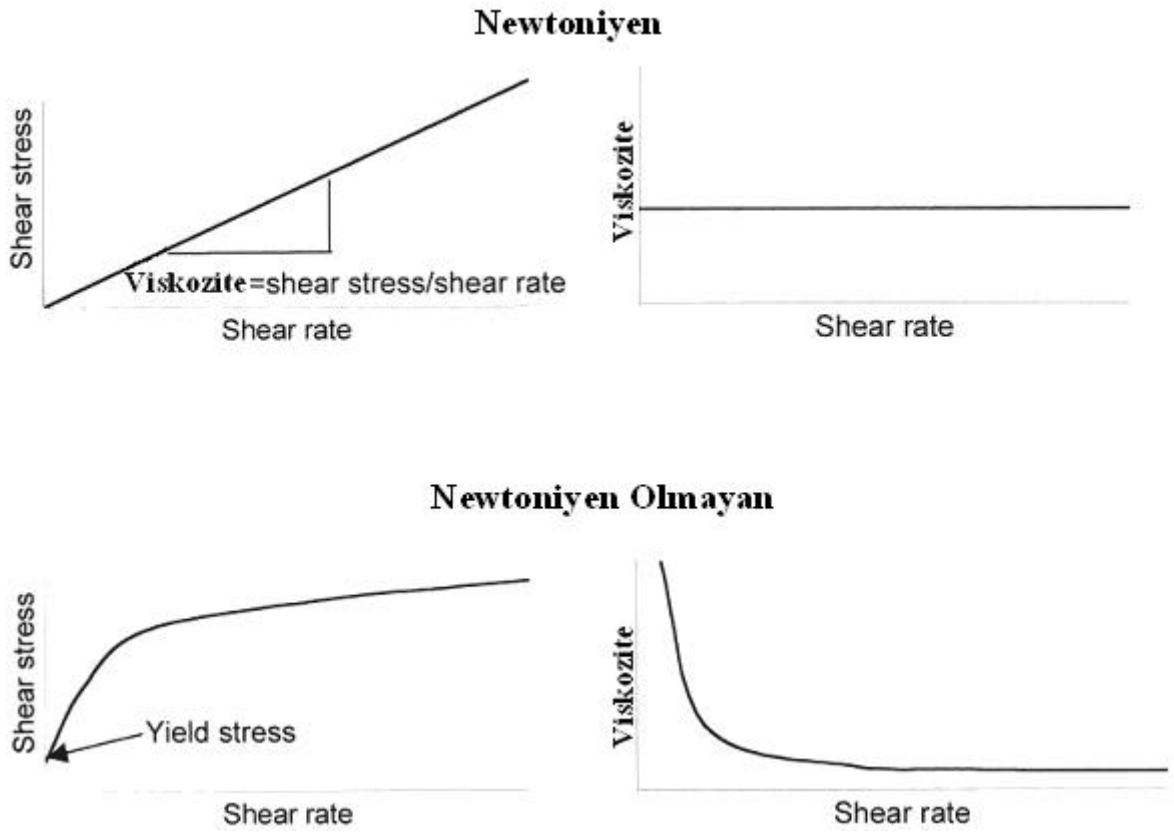
Laminar akış şartları altında shear stress – shear rate ilişkisi sıvıların akışını tanımlamada kullanılır. Bu ilişki akışkan tabakaları arasındaki iç direnci ifade eder ve böylece akışkanın viskozitesi ifade edilmiş olur. Bir akışkanın viskozitesi 'shear stress' in 'shear rate' e oranıyla hesaplanabilir. Viskozitenin tersi akışkanlığı ifade eder [1,4,17].

$$\text{Akışkanlık } (\phi) = 1/\text{Viskozite}(\eta) \quad [17]$$

$$\eta(\text{mPa.s}) = \frac{\text{ShearStress}(\text{mPa})}{\text{ShearStrain}(\text{s}^{-1})}$$

η : Viskozite [4]

Newtoniyen akışkanlarda viskozite, shear stress ya da shear rate' deki değişimlerden bağımsızdır. Bu akışkanlar için shear stress – shear rate doğrusal ilişkisinde doğrunun eğimi sabittir ve dolayısıyla viskozite de sabittir. Newtoniyen olmayan akışkanlarda, viskozite sabit değildir. Bu tür akışkanlarda, shear stress ya da shear rate' in büyüklüğüne bağlıdır ve shear stress' in shear rate' e oranıyla hesaplanabilir [1,4].



Şekil 4 : Newtoniyen ve Newtoniyen olmayan akışkanlar için shear stress–shear rate ve viskozite – shear rate ilişkileri [1]

Newtoniyen olmayan bir akışkanın viskozitesi, artan shear rate ile azalabilir (shear seyrelme davranışı) ya da artabilir (shear yoğunlaşma davranışı). Newtoniyen olmayan akışkanlar shear stress' in alt sınırında yield stress denilen bir stress değerine sahip olmaktadır. Bu durumda shear rate sıfırdır (akış yok) ve sonsuz bir viskozite değeri düşünülebilir [1]. Yield stress değeri akışkan tabakalarının harekete geçirilebilmesi için, shear stress değerinin aşılması gereken en düşük olduğu stress değeri olarak tanımlanabilir. Başka bir deyişle akış olabilmesi için shear stress' in yield

stress değerini aşması gerekir [18]. Newtoniyen olmayan sıvıların akış davranışı zamana da bağlıdır. Akışkanların her iki sınıfı için viskozite, sıcaklıkla değişir ve çoğu akışkanın viskozitesi sıcaklık arttıkça azalmaktadır [1]. Eğer bir materyale etki eden kuvvet kalktıktan sonra sürekli bir deformasyon meydana geliyorsa bu materyal plastik yapıdadır denir. Elastik deyimini ise buna zıt olarak materyal üzerine etkiyen kuvvet kalktığında eski şeklini alabilen materyaller için kullanılır. Hemoreoloji' nin ilgi alanını oluşturan kan ve heterojen elemanlara sahip diğer çoğu biyolojik sıvı, Newtoniyen olmayan akışkanlar sınıfına girerler ve viskoplastik davranış sergilerler. Uygulanan shear stress çok küçükse bu tür akışkanlarda akış olmaz. Akış olması için shear stress, yield stress değerini aşmalıdır. Viskoplastik akışkanların davranışı, uygulanan shear stress yield stress'den daha az ise katılara benzer. Shear stress, yield stress'i bir kere aşarsa, viskoplastik akışkan normal bir akışkan gibi akar. Plazma ise Newtoniyen bir akışkan özelliğine sahiptir [1, 20].

2.2. KANIN REOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Kanın Newtoniyen olmayan davranışı içeriğini oluşturan hücre elemanları'nın (Eritrositler, Lökositler ve Trombositler , kanın yaklaşık olarak hacminin %45 ini oluşturmaktadırlar) varlığından kaynaklanmaktadır. Kan bu hücrelerin konsantre bir süspansiyonudur. Kan hareket etmeye başladığında bu hücreler plazma ve kendileriyle etkileşirler. Kanın hemoreolojik özellikleri kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi, hematokrit, trombosit agregasyonu gibi kavramları içermektedir [20]. Dolayısıyla hemoreolojik parametrelerden bahsedebilmek için bu kavramlardan da söz etmemiz gerekmektedir.

2.2.1. KAN VİSKOZİTESİ

Kan viskozitesi, kanın akışa karşı olan esas direncini ifade etmektedir ve bu direnç, kan akışı sırasında plazma proteinleri ve kan hücreleri arasındaki sürtünme etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır [4]. Kan viskozitesi, hematokrit (hücrelerin hacim kesri), eritrosit agregasyonu (Düşük shear şartları altında), deformabilitesi (yüksek shear şartları altında) ve plazma viskozitesiyle tanımlanabilir [4,21]. Özellikle hematokrit, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi Newtoniyen olmayan akış karakteristiğine katkıda bulunur [20]. Yani aynı fiziksel şartlar ele alındığında sıvılar

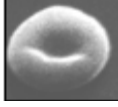


arasındaki viskozite farkları, içerdikleri partiküllerin konsantrasyonları ve yapılarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Saf suyun 20 °C 'de viskozitesi 1 mPa.s (milipaskal× saniye), 37 °C 'de tam kan viskozitesinin normal değeri 2-4 mPa.s ve plazma viskozitesinin normal değeri ise 1,5 mPa.s 'dir [19]. Kan viskozitesinde asıl etkili olan eleman eritrositlerdir [22]. Eritrosit sayısı ve büyüklüklerinin artması, özellikle venöz kanda CO₂ artması ile eritrositlerde Cl⁻ göçmesi meydana gelmesi viskoziteyi artırmaktadır. Cl⁻ göçmesiyle osmotik basınç artar ve bunu dengelemek için, eritrositler su alır ve şişerler, hacimleri büyür (Hamburgerin Cl⁻ göçmesi) [13].

2.2.2. HEMATOKRİT

Hematokrit, kandaki eritrositlerin hacim yüzdesidir ve kan viskozitesinin önemli bir elemanıdır [20]. İnsanlarda normal değeri % 40-45 arasında değişmektedir [18].

Tablo 1' de hematokrit'i oluşturan hücrelerin çeşitli özellikleri görülmektedir.

Tablo 1. Kan hücrelerinin çeşitli özellikleri [23]

Hücre Tipi	Hücre Şekli	mm ³ deki miktarı	Hacim Yüzdesi
Eritrositler	Bikonkav Disk 	4-6 × 10 ⁶	45
Lökositler	Küresel 	4-11 × 10 ³	} 1
Trombositler	Çeşitli 	250-500 × 10 ³	

Hematokrit, dinamik bir parametredir ve fizyolojik, patofizyolojik süreçlerde hatta psikosomatik süreçlerde bile anlamlı ve hızlı olarak değişebilmektedir. Hematokritteki akut bir artış damar içi (intravasküler) hacmin azalmasından dolayı dolaşım sisteminde yer alan eritrosit kütlelerinde rölatif bir artışla sonuçlanabilir [1]. Aynı zamanda hematokritteki lineer bir artış, kan viskozitesinde eksponansiyel bir artışla sonuçlanmaktadır ve bu artış trombotik olaylarda ya da kardiyovasküler ölümlerde de eksponansiyel bir artış meydana getirmektedir [4]. Bu değişiklikler büyük damarlarda da hissedilirler. Bununla birlikte çapı 100 µm' den küçük arteriol ve

venüllerde, hematokritle viskozitenin değişimi daha büyük arter ve venlere göre daha az olmaktadır [22].

İyi bilinen bir örnek olarak, akut stres durumunda katekolamin salınımı sonucunda anlamlı olarak dolaşım sisteminde hacimsel bir azalma ve kan basıncında bir artış meydana gelmesi verilebilir. Vasküler alandan intertisiyel alana bir sıvı değişimini bu akut etki izler ve sonuç olarak mutlak eritrosit kütlelerinde bir artma olmasa bile bir hematokrit artışı meydana gelir. Buna ek olarak bu sıvı değişimi aynı zamanda plazma protein konsantrasyonunu etkiler ve böylece plazma viskozitesinde bir artışa neden olur. Aynı zamanda katekolamin salınımı gibi uyarılar dolaşım sisteminde aktif olarak dolaşan eritrositlerin mutlak kütlelerini etkileyebilir.

Memelilerin çoğu splanknik bölgede eritrositlerin hacimsel bir rezervine sahiptirler. Bu hacim dolaşıma hızlı olarak katılabilir ve akut stres durumlarında hematokrit artışına neden olabilir. Bu hematokrit rezervi insanlarda sınırlıdır fakat diğer türlerde egzersiz sırasında aktif olarak kullanılmak üzere iyi gelişmiştir. Örneğin atlarda yorucu egzersiz sırasında hematokrit değeri, dinlenme değerinin % 50' si kadar artabilmektedir. Hematokritteki ve dolayısıyla kan viskozitesindeki bu hızlı iniş çıkışlar, vasküler otonöregülasyon mekanizmalarıyla telafi edilebilmektedir. Bununla birlikte telafi edilebilmesi, dokudaki otonöregülasyon rezervlerinin yeterliliğine bağlı olmaktadır. Eğer bu rezerv daha önce diğer bir hemodinamik stres (vasküler geometrinin değişmesi, uygun perfüzyon basıncının olmayışı gibi) yüzünden tükenmişse o zaman hematokrit artışından dolayı ekstra hemoreolojik yük ortaya çıkar ve doku fonksiyonları negatif olarak etkilenir [1].

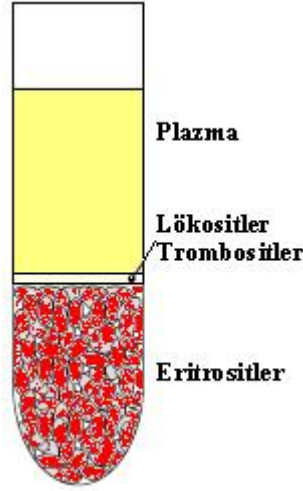
Mikrodamarlardaki parietal plazma tabakası ve akış direnci sıkı bir şekilde hematokrite bağlıdır. Genişliği 5 ile 25 µm olan mikrodamarlar da akan kanın normal reolojik özellikleri ve böylece normal kan akış yapısı şu şartlar altında sürdürülebilir;

- a) Lokal hematokrit belli bir değeri aşmadığında,
- b) Eritrositler akışta agregasyon olmayıp normal deformabiliteye sahip olduğunda.

Hematokrit artarsa, normal akış şartları düzensizleşir ve mikrodamar lümenindeki kan akışkanlığı kaçınılmaz olarak bozulur [24].

2.2.3. PLAZMA VİSKOZİTESİ

Plazma, ağırlığının yaklaşık %8 ini oluşturan dört temel protein tipini (fibrinojen, globülin, albümin, lipoprotein) içeren ve % 90'ı su olan seyreltik bir elektrolit solüsyonudur [18,19]. Kan uygun bir antikoagülant eklenerek santrifüj edildiğinde tüp içinde kan elemanları şekil 5'deki gibi dibe çökmektedirler.

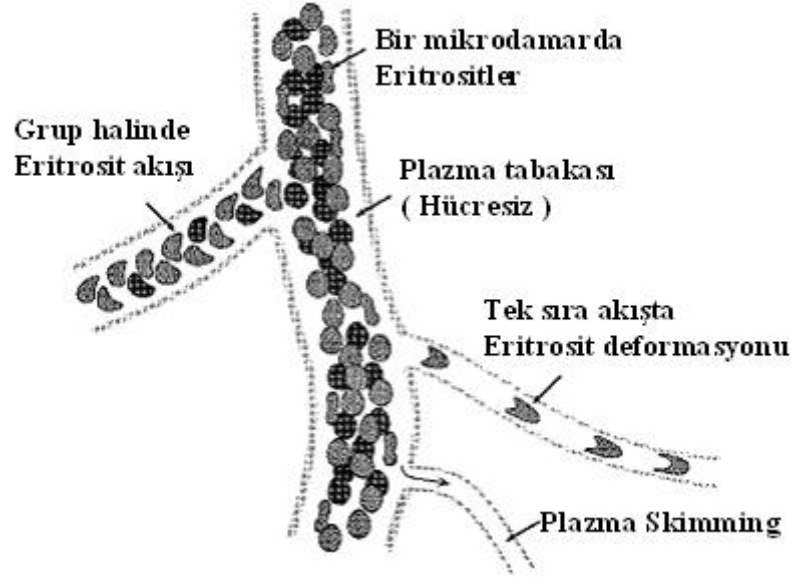


Resim 1 : Antikoagülant eklenerek santrifüj edildiğinde tüp içinde kanın bileşenleri [23]

Fibrinojen kanın pıhtılaşmasından sorumlu bir proteindir. Bir antikoagülant olmadığında kan pıhtılaşığı zaman fibrinojen, fibrine polimerize olur [18]. Kendi içinde α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ globülin'e ayrılan [25] globülin, lipitler ve diğer suda çözülmüş olan maddeleri taşımaktadır. Aynı zamanda globülin, bakteri ve virüslerle mücadele eden antikorları içermektedir. Albümin, plazma proteinlerinin toplam kolloid osmotik basıncına katkıda bulunmaktadır ve su metabolizmasının dengesinde önemli rol oynamaktadır [18]. Lipoproteinler ise lipitlerin hücreye taşınmasında rol almaktadır [26]. Plazmanın içeriği plazma proteinlerinin varlığı haricinde intertisiyel sıvıyla hemen hemen aynıdır [18]. Bazı durumlarda plazma proteinlerinin miktarı değişir. Yaygın yanıklarda, plazma sıvısı dokulara sızdığı için plazma protein miktarı artar. Yine dehidratasyonda, diare gibi durumlarda su kaybına bağlı olarak plazma protein miktarı artar. Plazma protein miktarını azaltan hastalıklardan bazılarını ise şöyle sıralayabiliriz. Hemoraji, karaciğer sirozu, nefrit ve nefrotik sendrom, uzun süren açlık, barsakta emilimin bozulduğu durumlarda hipoproteinemi durumu gelişebilmektedir [13]. Rotasyonel viskozimetreler kadar iyi olan kapiller viskozimetreler ile yapılan deneyler

memeli plazmasının Newtoniyen olmayan akışkan davranışında olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan literatürde yeralan çalışmaların bazıları ise plazmanın Newtoniyen bir akışkan olduğunu belirtmektedirler [18]. Sonuç olarak plazma Newtoniyen bir akışkandır ve şu ana kadar teknik artefaktlar nedeni ile Newtoniyen olmayan davranışta olduğu rapor edilmiştir. Plazma, kandaki hücresel elemanlardan uzaklaştırılmış bir fazdır ve böylece plazma viskozitesindeki bir değişiklik, hematokrit ve hücresel elemanların özelliklerine bakılmaksızın direkt olarak kan viskozitesini etkilemektedir [1].

Plazma viskozitesini başlıca, eritrosit agregasyonundan da sorumlu olan fibrinojen ve gama globülinlerin konsantrasyonları belirlemektedir. Plazma viskozitesi aynı zamanda plazma lipit konsantrasyonuna da bağlı olmaktadır [27]. Arterlerde, trombositce zengin plazma, damar duvarı yakınlarında akarken eritrositler merkezde akılmaktadırlar. Plazma viskozitesi paraproteinemi durumunda şiddetli olarak arttığında bir hiperviskozite sendromu sıkça görülmektedir [21]. Genelde plazma viskozitesinin seviyesi, hastalık süreçleri için spesifik olmayan iyi bir indikatördür ve akut faz reaksiyonlarıyla ilgili patofizyolojik şartlarda artar. Bu artış plazma protein içeriğiyle ilişkilidir. Fibrinojen, immunoglobülin gibi akut faz reaktanları hastalık süreçlerinde plazma viskozitesinin spesifik olmayan artışına neden olmaktadır [1,4]. Kan çok dar damarlarda aktığında görünür viskozite katsayısı küçülmekte, akıcılığı ise artmaktadır. Bu olay akış sırasında tüpün çeperlerine yakın kesimlerinde, hücrelerin bulunmadığı saf bir plazma tabakasının oluşumu ile açıklanabilmektedir. Akış hızı artarsa eritrositlerin eksende toplanma olasılığı artmakta, bağlı viskozite katsayısı daha da küçülmektedir. Damar çeperine yakın daha çok plazma akımı olduğundan dik açı ile ayrılan yan dallarda eritrosit sayısı daha azdır. Plazma skimming denen, eritrosit bulunmayan plazma akışı anlamına da gelen bu olay, belli organ ve dokulardaki eritrositlerin fizyolojik olarak homojen olmayan dağılımıyla ve fonksiyonel olarak inaktif kapillerlerin varlığıyla ilişkili olmaktadır. Bu olay aynı zamanda kapillerlerde viskozitenin büyük damarlara göre % 25 daha düşük olmasına neden olur. Eritrositlerin kılcal damarlara deforme olarak geçtikleri tek sıra akış denilen akışta ise iki eritrosit arasında kalan plazma sıvısının karıştırıldığı ve dolayısıyla çeperlerden madde alışverişinin arttığı kabul edilmektedir [19, 22, 24].

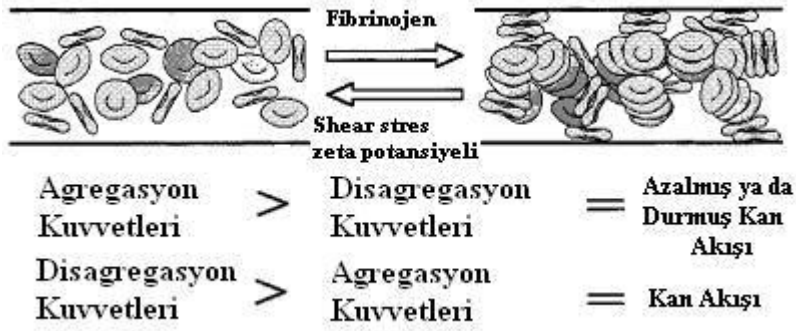


Şekil 5: Mikrovasküler bölgede kan akışı [24]

Kenardaki hüresiz plazma tabakası, grup halinde eritrosit akışının olduğu bir mikrodamar da ki eritrositlerin eksensel göçü ile ve hatta tek sıra akışın olduğu kapillerlerdeki eritrosit deformasyonu ile oluşmaktadır. Bir dallanma noktasında akış durumu plazma skimming' i (eritrositsiz plazma akışı) sağlar [24].

2.2.4. ERİTROSİT AGREGASYONU

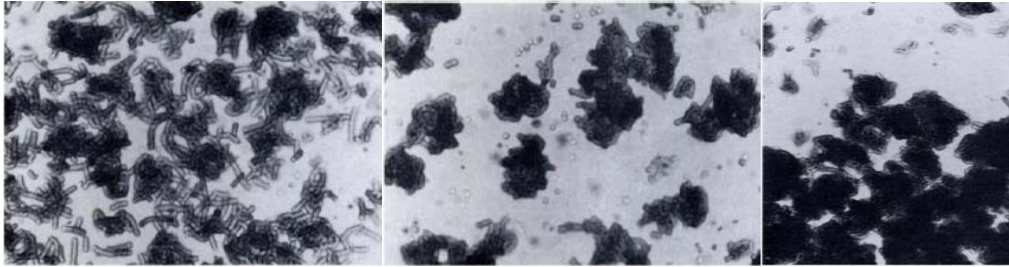
Eritrosit agregasyonu, kan akışkanlığının fizyolojik [28] ve kan dolaşımının patofizyolojik davranışında kesin bir rol oynar [29]. Aynı zamanda eritrosit agregasyonu mikrodolaşım düzeyinde problem yaratan önemli hemoreolojik parametrelerden birisidir. Örneğin venlerde düşük shear şartları altında tromboz oluşumunda direkt etkili olmaktadır [2]. Eritrositlerin damar içi agregasyonunun, yüksek moleküler plazma bileşenleri (fibrinojen, immünoglobülinler, patolojik makromoleküller, yapay olarak infüze edilen makromoleküller) yardımıyla eritrositlerin birbirleriyle bağlanmaları sonucu mümkün olduğu, çok önceden beri iyi bilinmektedir. Eritrosit agregasyon süreci, eritrosit deformabilitesi, hücre şekli, yüzey yükü gibi eritrositlerin özelliklerinden ya da pH, sıcaklık ve shear stress gibi kanda ortaya çıkan fiziksel ve kimyasal faktörlerden etkilenmektedir [24,30]. Makromoleküllerle köprü kuran agregasyon kuvveti, eritrositler arasındaki elektrostatik itme kuvveti ve hücreler arasındaki fiziksel shear stress etkisi gibi disagregasyon kuvvetlerini yendiği zaman, eritrosit agregasyonuna neden olmaktadır [31]. Disagregasyonu temel olarak mekanik shear kuvvetleri meydana getirmektedir [16].



Şekil 6 : Eritrosit agregasyonu ve etkili olan faktörlerin şematik gösterimi [24]

Cicha ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuç, eritrosit agregasyonu artışına neden olan hücre membranının lipit bileşimindeki değişimler kadar plazma lipit seviyesinin de eritrosit agregasyonunda etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hiperlipidemik şartlar yüksek eritrosit agregasyonuna neden olan faktörlerden birisidir [31]. Eritrosit membranına bağlı sialik asit' in karboksil grupları eritrosit yüzeyinin itici gücünü oluşturan negatif yükünden sorumludur [28]. Bir partikülün yüzey yakınındaki elektrostatik potansiyeli zeta potansiyeli olarak tanımlanmaktadır. Kolloidal emülsiyon ya da süspansiyonda bulunan partiküller elektriksel bir yüke sahiptirler. Bu yük pozitiflikten daha çok negatiftir. Bazı durumlarda partiküllerin yüzeyi kimyasal gruplar içerir. Bu gruplar yüklü yüzey oluşturmak için iyonize olabilirler [32]. Bir kolloid parçacığın zeta potansiyeli, sistemin kararlı olmasında önemli etkiye sahiptir. Kolloidal parçacıkların sıvı ortamdaki etkileşimini açıklayan DLVO (Derjaguin, Landau, Verwey and Overbeek 1940) teorisine göre bir kolloid sistemin kararlı kalabilmesi için ancak ve ancak kolloid içerisindeki parçacıkların yüzeylerindeki net yükten kaynaklanan Coulomb itme kuvvetinin bu parçacıklar arasındaki Van der Waals kuvvetinden büyük olması gerekir. Aksi takdirde, kolloidal parçacıklar bir araya gelerek toplanmaya başlarlar. Van der Waals çekim kuvvetinin büyüklüğüne ve ortamda sterik etkilerin olup olmamasına bağlı olarak bu parçacıklar, ya küçük kümeler oluştururlar ya da agregate olurlar [33]. Eritrosit agregasyonu da hücrelerin zeta potansiyelindeki (negatif yüzey yükü) değişimler sonucunda meydana gelir. Zeta potansiyelinin oluşumunda ise plazmada bulunan fibrinojen ve gama globulinler gibi proteinlerin dielektrik etkisi söz konusudur [34].

Artmış fibrinojen seviyesi serum sialik asit bileşiminde bir artışa neden olabilir. Genç ve orta yaşlı eritrositlerde serum sialik asit miktarı membran sialik asit bileşimi ile negatif olarak ilişkilidir. Membran sialik asit bileşeni disagregasyonda rol oynamaktadır. Dolayısıyla serum sialik asit miktarındaki artış agregasyonla sonuçlanır [28]. Eritrosit agregasyonu adhezif kuvvetler (makromolekül köprüsünü oluşturan kuvvet), hücre yüzeyindeki elektriksel yüklere bağlı itici kuvvetler ve mekanik kuvvetler (shear stres) arasındaki dengeyi temsil eder [29]. Agregasyon iki adımlı bir süreçtir: ilk olarak eritrositler uzun zincirlerle bir araya gelirler (rulo oluşumu). Daha sonra bu zincirler aynı boyutlu küreler oluştururlar. Bu sürecin gerçekleşmesi için çözeltide bir elektrolit ve nötral ya da negatif yüklü bir makromolekül ve metabolik olarak aktif eritrositler olmalıdır. Eğer bu şartlar oluşmazsa, eritrositler agregasyona uğramazlar ya da biçimsiz agregasyonlar meydana getirirler. Ortamda pozitif yüklü makromoleküller olduğunda eritrosit köprüleri oluşmaz çünkü bu makromoleküller membran sialik asit rezidüleri ile reaksiyona girerler ve biçimsiz agregasyonlar meydana getirirler [1,29,35].



a

b

c

Resim 2 : 0.2 mm çaplı bir tüpteki sedimantasyona uğrayan eritrositlerin mikro fotoğrafı (orijinal büyüklük $\times 40$; akıntı büyüklüğü $\times 16$)

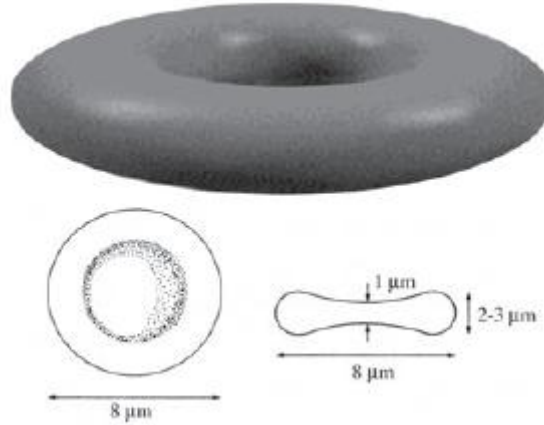
- a) Rulo, küreler oluşmaya başlamış b) Aynı boyutlu küreler görülüyor
c) Koloniler oluşturan küreler [35]

Eritrosit agregasyonunun mekanizması özetle şu adımlarla gerçekleşir : 1) yaklaşık olarak 100 nm' de eritrositler birbirlerini elektrostatik kuvvetlerle çekerler. 2) Eğer nötral ya da negatif yüklü makromolekül 100 nm' den daha büyük uzunlukta sunulursa bitişik eritrositin anyon transport bölgesine bağlanacaktır. Bu bağlanmanın enerjisi eritrositlerin paralel şeklini sağlamlaştıracaktır ve rulo oluşacaktır. 3) Rulo serbest yüzey enerjisini azaltan küre formuna geçer. 4) Sedimantasyon kinetikleri en az iki parametreye bağlı olarak tanımlanır (örneğin, sedimantasyon başlamadan önceki gecikme ve sedimantasyon hızının durgun hali) [35].

Eritrosit agregasyonu, geleneksel eritrosit sedimentasyon hızı testi (spesifik değildir ve çeşitli dezavantajları vardır), fotometri ya da düşük–shear viskozimetri yöntemleriyle ölçülebilir [4]. Eritrosit agregasyonu, görünür viskozitenin artışına neden olan azalmış bir hız profilinin ortaya çıkmasına ve aynı zamanda daha fazla eksensel birikmeye neden olur buda damar duvarı yakınında daha kalın bir hücresiz plazma tabakasının oluşmasını sağlar. Böylece bazı agregasyonlar genel olarak görünür viskoziteyi artırırken, yeteri kadar yüksek seviyede agregasyon zıt bir etki yapabilir. Eritrosit agregasyonu aynı zamanda lökosit ve trombositlerin dağılımını etkilemektedir [16]. Eritrosit agregasyonunun artışıyla kan viskozitesi de artmakta ve lokal kan akışı azalmaktadır. Bu da endotelial hücre hasarına neden olan lokal asidoza ve trombosit agregasyonuna neden olur. Artmış eritrosit agregasyonu arterial ve venöz sistemde tromboz için bağımsız bir risk faktörüdür [2]. Haptoglobülin, seruloplazmin, lipoprotein, immün (gama) globülin artışı eritrositlerde rulo formasyonuna ve agregasyona neden olur. Birim yüzeye düşen ağırlık arttığı için sedimentasyon artar. Albümin artışı ise sedimentasyonu azaltır [13]. Hipertansiyon ve hiperkolestrolemi olan hastalarda eritrosit agregasyonun da artış bulunmuştur. Kardiyovasküler risk faktörleri de, eritrosit agregasyonu artışıyla ilişkilidir. Hiperkolestrolemi de, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) - kolesterol, apolipoprotein (apo) B, ve lipoprotein AI : AII konsantrasyonları agregasyon parametreleriyle pozitif olarak ilişkilidir [28]. Fizyolojik şartlar altında eritrositler spesifik reseptörler aracılığıyla endotel ile etkileşmez. Bununla birlikte reseptör ligant etkileşimleri patolojik şartlar altında mevcuttur. Eritrosit agregasyonu kanın shear seyrelme davranışının temel bileşenidir. Diğer bileşen lokal akışkan kuvvetleri altında olan eritrosit deformasyonudur [16]. Adhezif kuvvetler, hipertansiyon, diyabet ve tromboz gibi çoğu patolojik durumda artar [29].

2.2.5. ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ

Eritrosit reolojisi kan viskozitesinin temel bileşenidir. Eritrositin özelliğini belirleyen, fizyolojik olarak yüzey / hacim oranı, iç viskozitesi ve membran özelliklerine bağlı olan deformabilitedir [36]. Eritrositlerin normal şekilleri yaklaşık 8 μm çapında, 2 μm kalınlığında bikonkav disk şeklindedir. Eritrositlerin benzersiz şekil ve yapısı, bu hücrelere mekaniksel özellikler kazandırmıştır. Eritrositler uygulanan kuvvetlere şekil değiştirmek yoluyla yanıt verirler ve belirli bir kuvvetin etkisi altında gösterdikleri deformasyonun derecesine eritrosit deformabilitesi denilmektedir. Bu şekil değişikliğinin derecesi ve geometrisi uygulanan kuvvetin büyüklüğü, oryantasyonu ve deformabilitenin önemli bir bileşeni olan eritrositin hücresel özelliklerinin bir fonksiyonu olmaktadır [1]. Eritrosit membranı mekanik, osmotik ve oksidatif strese rağmen eritrositin 120 günlük hayatını sürdürmesine olanak sağlayacak şekilde deformabiliteye sahip kompleks bir yapıdadır. Eritrositin viskoelastik karakteristiği membran lipitleri ve proteinleriyle ilgilidir [36].

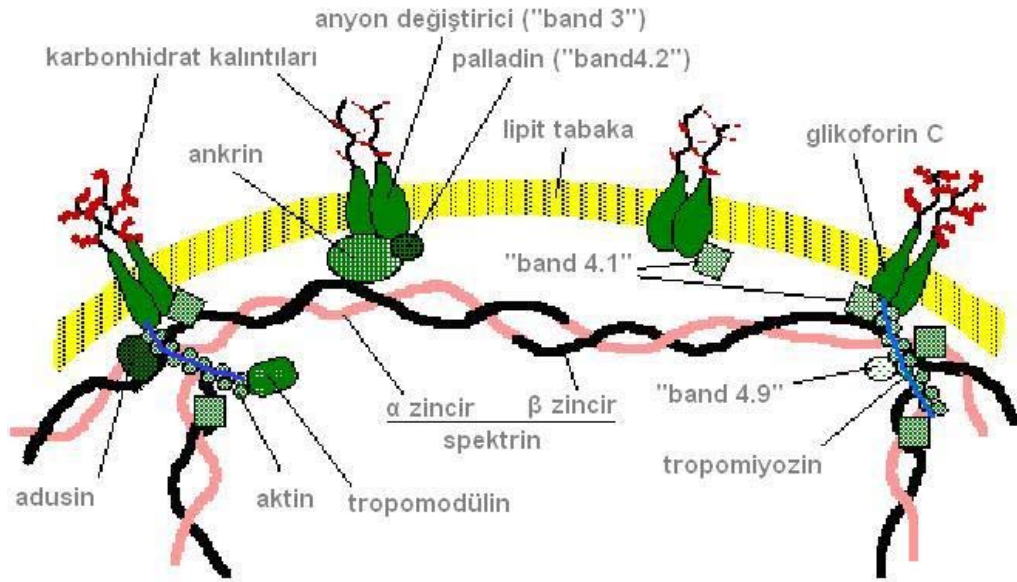


Şekil 7 : Eritrositin üç boyutlu görüntüsü ve boyutları [29]

Eritrositler elastik cisim davranışındadırlar ve böylece deformasyon kuvveti ortadan kalktığı zaman eski şeklini alabilmektedirler. Aynı zamanda eritrositler viskoz davranış sergilerler ve viskoelastik bir cisim gibi cevap verirler [1].

Kan reolojisine etki eden fiziksel faktörler kısmında bahsedildiği gibi shear rate'deki bir artışla kan viskozitesi azalmaktadır. Çünkü hücrelerin oryantasyonu ve deformasyonu shear akışına karşı hidrodinamik direnç meydana getirmektedir [37].

Düşük yüzey alanı /hacim oranı (A/V) ya da küçük eritrosit çapı membran bükülme sertliğiyle sonuçlanabilir [29]. Eritrosit membranı, bazı patolojik şartlar altında plastik değişimler sergilemektedir ve aşırı bir shear kuvveti etkisinde deforme olduğunda sürekli bir şekil bozukluğu olabilmektedir. Eritrosit membranının lipit tabakası tamamen viskozdur ve membranın elastik davranışında neredeyse katkısı hiç yoktur. Eritrosit membranı hücre iskeletinin, temel olarak bikonkav disk şeklinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Eritrosit membranı hücre iskeleti, membran içerisine doğru uzanan bir protein ağıdır ve bu ağın en önemli bileşeni spektrin proteindir. Spektrin ağı, bant 3, glikoforinler gibi membran integral proteinlerine bağlıdır. Membran sertliği, sitozolik kalsiyum konsantrasyonuna bağlı gibi görünmektedir ve böylece normal mekaniksel davranışını koruması, eritrosit membranında yer alan adenosin trifosfat (ATP) bağımlı kalsiyum pompasının aktive olmasıyla sağlanan düşük bir sitozolik kalsiyum seviyesine bağlı olmaktadır.



Şekil 8: Eritrosit membran yapısının şematik gösterimi [39]

Eritrosit deformabilitesinin bileşenlerinden olan membran elastikliği ve viskozluğuna aynı zamanda şu iki faktör katkıda bulunmaktadır.

1) Normal eritrositlerin stoplazmik viskozitesi (hemoglobin konsantrasyonu ile belirlenir). 2) kaplanılan hacim için ek alan sağlamaya yarayan bikonkav disk geometrisi. Böylece membran yüzey alanında artış olmaksızın şekil değiştirme sağlanmış olur [1].

2.2.6. LÖKOSİT REOLOJİSİ

Lökosit reolojisi özellikle inflamasyon ve iskemi durumlarında mikro dolaşımda önemli bir yere sahiptir. Lökositler küresel şekilleri, organelce zengin stoplazmaları ve çekirdeklerinden dolayı eritrositlerden daha az deformasyon yeteneğine sahiptirler [4]. Polimorfnükleer lökositlerin (nötrofiller) aktivasyonu inflamasyonun temel ifadesidir ve böylece çeşitli patolojik durumlar sırasında organizma tarafından karşılanırlar. Artmış sertliğe ek olarak nötrofil aktivasyonu, kemotaktik ajanların, serbest oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin hücre tarafından büyük miktarda üretilmesi sonucunda artan sekretuar aktivite seviyesiyle ilişkilidir. Aktive olmuş nötrofiller tarafından salgılanan bu maddeler, komşu hücreler ve salgı bölgesinden daha uzak bölgedeki ve inflamatuvar cevapla ilgili olduğu bilinen vasküler endotel hücreleri gibi dokuları etkileyebilmektedir.

Aktive olmuş nötrofiller, aynı zamanda diğer kan hücreleriyle etkileşirler ve aktive lökositlerin komşu eritrosit hücrelerinde çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişmelere neden oldukları da rapor edilmiştir. Bu etkileşimler, artan membran lipid peroksidasyonu, hücre lizisi ve eritrosit deformabilitesinin azalmasıyla ilgili eritrosit membran hücre iskeleti proteinlerinin değişimini (örneğin hemoglobin ve spektrin arasındaki çapraz köprü) kapsamaktadır. Deneysel çalışmalarla, aktive olmuş nötrofillerle inkube edilen eritrositlerin agrege olma yetisinde artış gösterilmiştir. Agrege olma yetisindeki bu değişimler eritrosit yüzey özelliklerindeki bir değişimle ilgili olmaktadır. Hem serbest oksijen radikalleri hem de proteolitik enzimler aktive olmuş nötrofil – eritrosit etkileşiminde rol oynamaktadır [1,38].

Ayrıca inflamasyon sırasında post kapiller venüllerde nötrofil adhezyonu iskemide önemli rol oynarken, monositler ve nötrofillerin arterlerdeki adhezyonu atherogenez ve trombogenez için önemli bir role sahip olmaktadır [4].

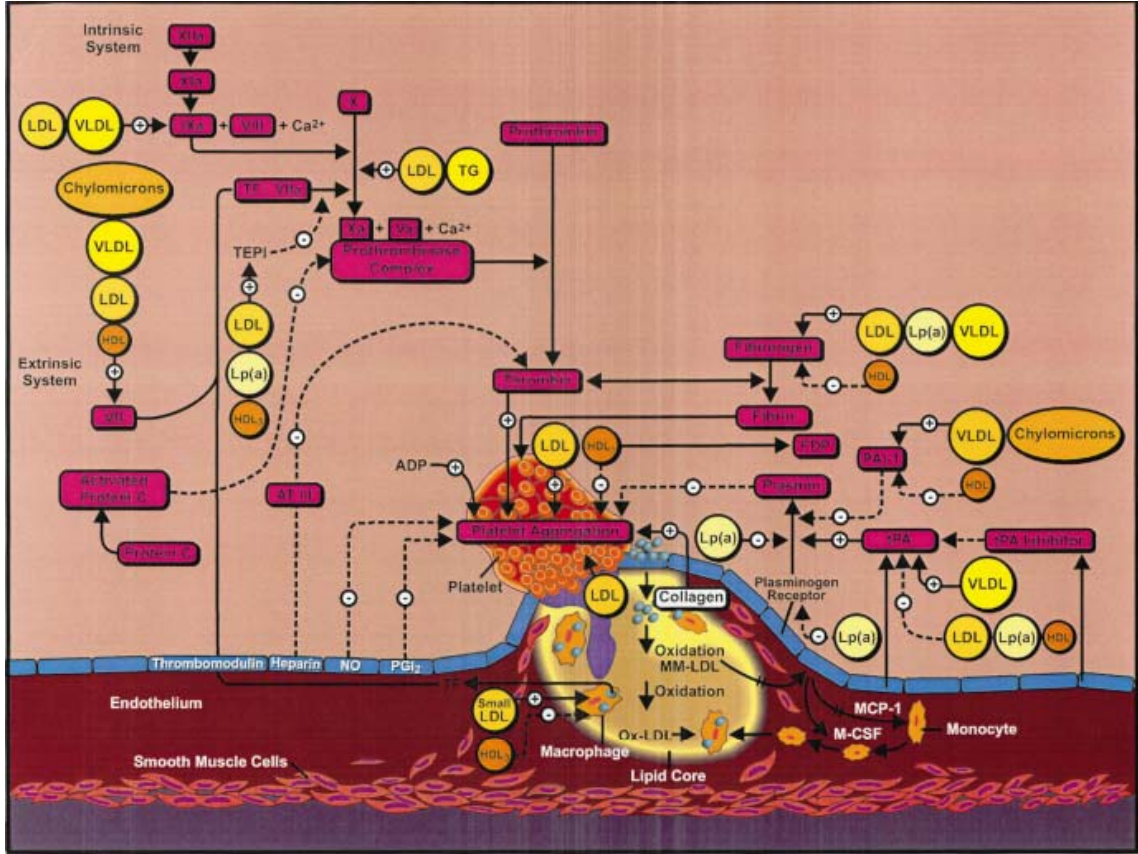
2.2.7. TROMBOSİT ADHEZYONU VE AGREGASYONU

Damar endoteli herhangi bir neden ile hasara uğradığında, dolaşımdaki trombositler, bir trombosit agonisti olan kollajen ile temas eder ve aktive olurlar. Bu aktivasyonu, adenosin difosfat (ADP), epinefrin ve serotonin gibi bazı ikincil agonistlerin salıverilmesi ve trombin, tromboksan A₂ gibi diğer mediatörlerin oluşması izler ve trombositler pozitif bir aktivasyon döngüsüne girerler. Agonist ile temasa geçen trombositler şekil değişikliğine uğrar ve daha sonra agregate olurlar. Agregasyon oluşabilmesi için trombositlerin üzerindeki integrin reseptör $\alpha 2\beta 3$ 'ün aktivasyonu ve fibrinojene bağlanması gerekir. Aynı fibrinojen molekülüne bağlanma birbirine yakın konumdaki trombositlerin agregat oluşturmaya yol açar. Trombositler üzerinde kollajene bağlanan birden fazla reseptör bulunsa da, trombositlerin adezyonunda en önemli rol oynayan reseptörün $\alpha 2\beta 1$ integrin molekülü olduğu, trombosit aktivasyonunun ise sinyal ileten glikoprotein VI aracılığı ile oluşturulduğu genel olarak kabul görmüştür [40].

Akış hızı yavaş olan venlerde trombosit adhezyonu sıkça görülmektedir. Kollojen dokunun tip I, III ve IV leri trombosit adhezyonuna en uygun tipler olarak nitelendirilmektedir. Üçlü sarmal yapıdaki kollajenlerle adhezyon daha kolay olmaktadır. Ayrıca adhezyon olayının gerçekleşmesi için Mg^{++} ve Mn^{++} gibi Ca^{++} antagonisti iyonların olması gerekmektedir. Ortamda kollojen monomerlerinin bulunması da adhezyonu kuvvetlendirir. Trombositlerin, dolaşım sisteminde kan akımının hızlı olduğu bölgelerde, adhezyon yapabilmesi için, von Willebrand Faktör (vWF) denilen bir yapı gerekmektedir. Bu yapı megakaryositler ve endotel hücreleri tarafından üretilir ve trombositlerin α granüllerinde depolanır. Faktör endotel hücrelerinden salgılandığında, subendotelyal matriks'e birikir ve trombosit adhezyonunu kuvvetlendirir. Faktörün etkinliği, plazmada bulunan pıhtılaşma faktörlerinden faktör VIII ile birlikte sağlanır [41].

Trombin, hasarlı trombositlerden salınan ADP, hemoliz olmuş eritrositlerden salgılanan serotonin gibi çeşitli medyatörler, inositol trifosfat (IP₃) oluşumunun uyarılmasıyla etki gösterirler. Zarar gören damar duvarından sentezlenen tromboksan A₂, siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu inhibe eder. Bu şekilde IP₃ üretimi üzerindeki inhibe edici etki kalkmış olur. IP₃ endoplazmik retikulumdan kalsiyumun hareketini sağlar. Artan trombosit kalsiyumu çeşitli sonuçları içermektedir : 1) Trombosit fosfolipitlerinin yıkım yollarının uyarılması ve sonuç olarak tromboksan A₂

oluşumu. 2) Kasılmaya neden olan trombosit aktin ve miyozinin aktive olması. Trombositlerin kasılması ya da mekaniksel shear stres glikoprotein IIb/IIIa ve Ib reseptörlerinin açığa çıkmasını sağlar. Bu reseptörler, vWF, fibrinojen, trombin, trombospondin gibi çeşitli makromoleküllerle daha hızlı bir etkileşme sağlayarak trombosit agregasyonunun son ortak yolunu düzenler [42].



Şekil 9: Hemostatik faktörler ve lipoproteinler arasındaki etkileşme, intrensik ve ekstrinsik yollar, plak erozyonu [43]

2.2.8. REOLOJİ VE DAMAR DUVARI

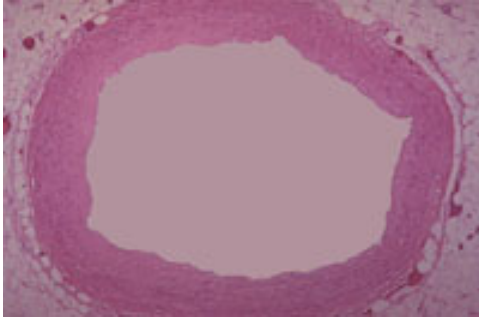
Yüksek shear rate, endotel fonksiyonunda değişime neden olur ve prostasiklin, NO, tPA gibi endotelial koruyucular ve doku faktörü, vWF, endotelin gibi protrombotik ve proinflamatuvar endotelial mediatörlerin salınımına yol açar [44,45]. Yüksek shear rate trombosit aktivasyonu sağlayarak hemostaz ve tromboz oluşumuna yol açar. Yüksek shear rate'de trombositlerin direkt aktivasyonu ile trombositten zengin beyaz trombus oluşur. Bu da arterial trombusun başlangıç aşamasını oluşturur. Yüksek shear rate vWF ve trombosit membranı glikoprotein reseptörleri Ib, IIb ve IIIa'nın aktivasyonu ile subendotelial trombosit adhezyonu ve trombus oluşumundan sorumlu olmaktadır (fibrinojenden bağımsız). Yüksek shear rate'lerde ve polisitemi şartlarında artmış eritrosit sayısı, trombositler üzerine fiziksel baskı oluşturarak trombositlerin damar duvarına doğru itilmesine neden olur [4].

Düşük shear rate ise damar duvarına fibrinojen, LDL - kolesterol infiltrasyonu, trombosit adhezyonu, monosit adhezyonunu kolaylaştırarak aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlar. Düşük shear rate yine trombosit agregasyonuna neden olduğundan venöz tromboz ve düşük shear arterial tromboz gelişimine yol açar. Düşük shear rate'lerde eritrosit agregasyonunda artış sebebi ile dolaylı hematokrit artışı eritrositlerden ADP salınımını artırarak trombosit agregasyonunda artışa yol açar. Eritrosit hacminde artış, eritrosit deformabilitesinde azalma da, yine trombosit adhezyonunda artışa neden olmaktadır [4].

2.3. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, bir arterin intimasında yağ kalıntıları, kolesterol, hücrel artık maddeler, kalsiyum ve fibrin birikmesiyle oluşur. Ateroskleroz'un kritik hücrel elemanları arasında var olan etkileşme bir komplekstir ve tam olarak anlaşılammıştır. Bu hücrel elemanlar endotelial hücreler, düz kas hücreleri, trombositler ve lökositlerdir. Vazomotor fonksiyon, kan damar duvarının trombojenisitesi, pıhtılaşma kaskadının aktivasyon durumu, fibrinolitik sistem, düz kas hücre göçü ve proliferasyonu, ve hücrel inflamasyon bir komplekstir ve aterogeneze neden olan biyolojik süreçler ve ateroskleroz'un klinik olarak ortaya koydukları birbirleriyle ilişkilidir. Ateroskleroz sonucu arter daralır ve sertleşir. Ateroskleroz, beyin, kalp, böbrekler, diğer hayati organlar, kollar ve bacaklar' a giden arterleri etkileyebilir.

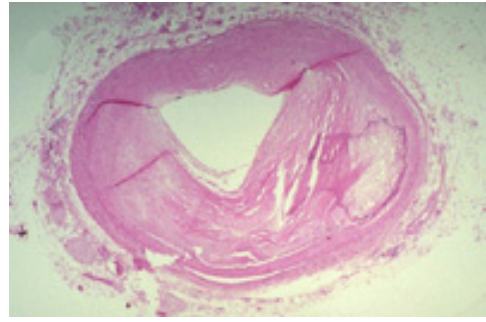
Ateroskleroz, beyni besleyen karotid arter gibi arterlerde olursa felç ve kalbi besleyen koroner arterlerde olursa kalp krizi ile sonuçlanabilir. Önemli gelişmelere rağmen, koroner arter hastalığı (ateroskleroz ve kalp kriziyle sonuçlanır) ve aterosklerotik felç diğer tüm ölüm nedenlerinin toplamından daha fazla ölüme sonuçlanmaktadır. Ateroskleroz fibröz plakların oluşmasına ve lümen'in kapanmasına ya da darlığına neden olan bir arteriyel intima hastalığıdır. Düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve lipidlerin birikmesini kapsamaktadır. Ateroskleroz, geniş ve orta büyüklükteki damarları etkilemektedir. Arterin tipi ve plağın nerede gelişeceği kişiden kişiye değişir. Çocuklukta başlayabilen yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Bazı insanlarda bu hastalık süreci hızlı olarak ilerler. Diğerlerinde ise 50' li 60'lı yaşlara kadar bir tehdit oluşturmaz [46,47,48,49].



A

A: Normal Bir Koroner Arter

Ateroskleroz olmayan normal bir koroner arter ve miyokarda yeterli kadar kan verebilen oldukça geniş bir lümen

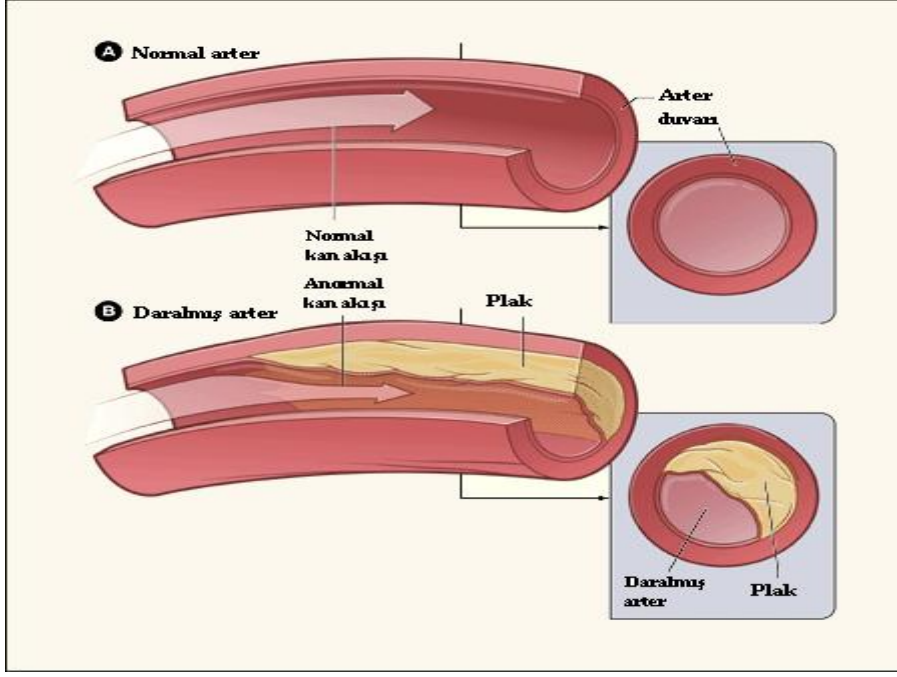


B

B: Kalsifikasyonlu Koroner Ateroskleroz

Burada sert ateroskleroz bulunmakta ve lümen' in yarısının daraldığı görülebiliyor. Sağda kalsifikasyonun küçük bir kısmında plak görülmekte

Resim 3 : Normal ve ateroskleroz olmuş koroner arterlerin görünümü [46]



Şekil 10 : Normal ve plak oluşmuş arterde kan akışının şematik görünümü [47]

Oluşan plağın iki tipi vardır :

- 1) Sert ve kararlı
- 2) Yumuşak ve kararlı olmayan

Sert plak, arter duvarını kalınlaştırır ve sertleştirir. Yumuşak plakta ise duvardan bir parça kopup kan akımına karışabilir. Bunun neden olduğu kan pıhtılaşması, kısmen ya da tamamen arterdeki kan akışını bloklar (trombus oluşumu). Bu olduğu zaman organ bloklanan arter yoluyla kan ve oksijen ihtiyacını giderdiğinden organ hücreleri ya ölür ya da büyük zarar görür [47]. Trombus oluşumu üç adımda meydana gelmektedir: 1) Dolaşımdaki kanın, aterosklerotik bir plağın yapışmasıyla zarar gören damar endoteli gibi trombojenik bir yüzeye temas etmesi. 2) Trombosit adhezyonu, aktivasyonu, ve agregasyonunu içeren bir dizi trombosit ilişkili olayın gelişmesi ve agregasyonun dahada ilerlemesini sağlayan maddelerin salınmasıyla vazokonstriksiyon meydana gelmesi. 3) bu şekilde pıhtılaşma mekanizmasının tetiklenmesi [42]. Ateroskleroza artıran bazı risk faktörleri vardır ve bunlardan bazıları (cinsiyet, aile öyküsü gibi) değiştirilemez. Buna rağmen sigara, hiperlipidemi, obezite gibi kesinlikle değiştirilebilecek olan faktörlerle de savaşmak gerekir.

2.3.1. ATEROSKLEROZ OLUŞUMUNU HIZLANDIRAN RİSK FAKTÖRLERİ

- 1- Total kolesterol veya LDL - kolesterol yüksekliği
- 2- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) - kolesterol'ün düşük düzeyleri
- 3- Hipertansiyon
- 4- Diabetes mellitus
- 5- Aile öyküsü
- 6- Sigara
- 7- Cinsiyet
- 8- Yaş
- 9- Obezite
- 10- Menopoz, östrojen
- 11- Fiziksel inaktivite (sedanter yaşam)
- 12- Psikolojik, sosyal, kültürel ve yapısal faktörler
- 13- Prostaglandinler
- 14- Alkol
- 15- Bazı eser elementler (çinko, bakır)
- 16- Suyun sertliği
- 17- Hiperkalsemi
- 18- Kahve içimi
- 19- Kalp transplantasyonu

Özellikle ilk altı risk faktörü ateroskleroz gelişiminde önemlidir[50].

Türk kardiyoloji derneğinin yayınladığı ulusal kılavuzda yayınlanan majör risk faktörleri şunlardır :

- 1) Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55) veya erken menopoz
- 2) Aile öyküsü (Birinci derece erkek akrabalarından 55 yaşından, kadın akrabalarından 65 yaşından önce enfarktüs veya ani ölüm)
- 3) Sigara içiyor olmak
- 4) Hipertansiyon (Kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması veya antihipertansif tedavi uygulanıyor olmak)
- 5) Total kolesterol'ün ≥ 200 mg/dl olması, LDL-kolesterol'ün ≥ 130 mg/dl olması
- 6) HDL-kolesterol'ün ≤ 40 mg/dl olması
- 7) Diabetes mellitus

Risk faktörleri birden fazla olduğunda birbirinin çarpımı şeklinde etkileşerek ateroskleroz gelişimine neden olur. HDL-kolesterol düzeylerinin 60 mg/dl olması koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta, mevcut olumsuz bir risk faktörünün etkisini gidermektedir [50,51].

2.4. KORONER ARTER HASTALIKLARI

Ateroskleroz sonucunda koroner arterlerde oluşan darlık ve sertleşme miyokarda giden kan akışını durdurur ya da azaltır ve oluşan iskemi koroner arter hastalıklarına neden olur [47].

Koroner arter hastalıkları, hastada değişik klinik formlardan herhangi biri olarak ortaya çıkabilir :

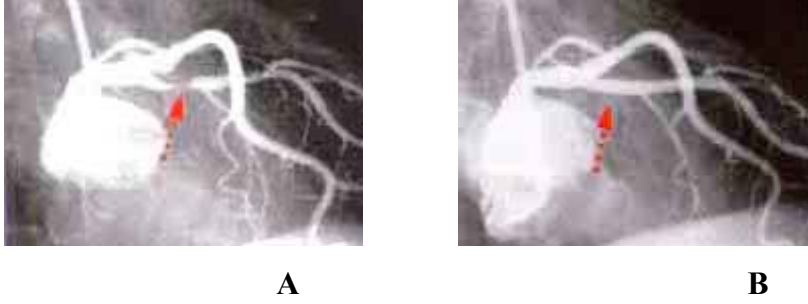
- Semptomsuz koroner arter hastalığı (sessiz iskemi)
- Ani ölüm
- Stabil angina pectoris
- Anstabil angina pectoris
- Akut miyokart infarktüsü (MI)
- Kalp yetmezliği
- Aritmi (ritim bozukluğu) [52]

2.5. KORONER ANJİOGRAFİ

Koroner damar hastalığında asıl önemli olan, koroner damarlardaki darlıkların infarktüse yol açmadan tedavi edilmesidir. Bu da öncelikle koroner damarların durumunun görülmesi ile mümkün olmaktadır. Bu amaç için kullanılan farklı yöntemler olmakla birlikte (efor testi, miyokart sintigrafisi vs), damar hastalığı olduğundan şüphe edilen hastalarda halen uygulanmakta olan en iyi tanı yöntemi koroner anjiografidir [53].

Bu işlem kasıktan veya koldan atardamar yoluyla özel bir kateterin kalbe kadar ilerletilip koroner damarların çıkış deliklerine yerleştirilerek buradan radyoopak

maddenin koroner damarlar içine verildikten sonra damarların görüntülerinin filme kaydedilmesi ile yapılır. Aynı işlem sırasında kalbin sol karıncığına (sol ventrikül) da opak madde verilerek kalp fonksiyonları ile mitral ve aort kapaklarında yetmezlik olup olmadığı araştırılır. Anjiyo işlemi ile koroner damarlardaki daralmalar veya tıkanıklıklar izlenebilmektedir [54].



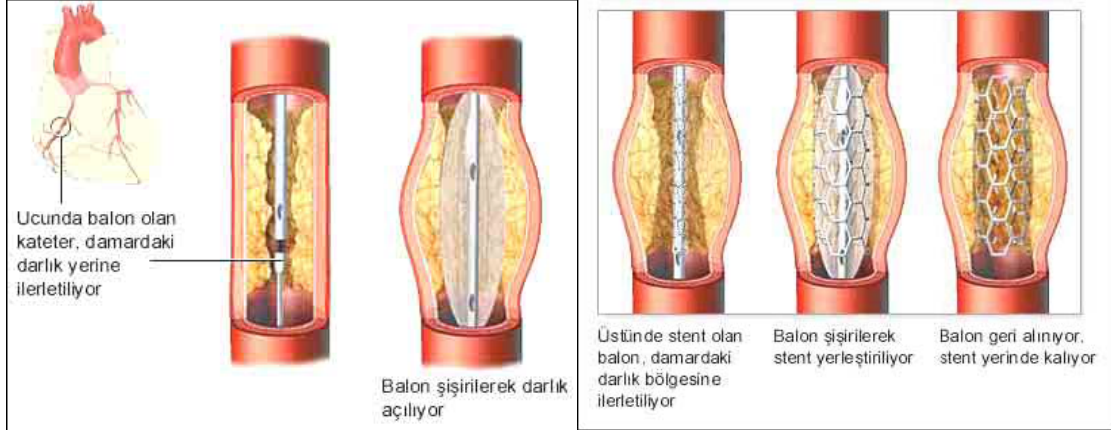
Resim 4 : Koroner anjiyografi ile koroner damarların görünümü.

A: Koroner damardaki bir darlık. **B:** Balon anjioplasti ile açıldıktan sonra [53]

Anjiyografi sonucuna göre ilaçla tedavi, koroner anjiyoplasti veya ameliyat kararı verilmektedir [54].

2.6. KORONER ANJİOPLASTİ (BALON VE / VEYA STENT İŞLEMİ)

Koroner damarlarda önemli darlık ve/veya tıkanıklık görüldüğünde, eğer uygunsa, aynı seansta veya daha sonra balon anjioplasti yapılabilir. Balon anjioplastide, damar içindeki dar olan bölgede, özel olarak yapılmış balon, kısa süreli olarak şişirilerek darlık genişletilir. Balon, aynı damarda birden fazla darlığa veya birden fazla damardaki darlıklara aynı seansta veya farklı seanslarda yapılabilmektedir. Gerekli durumlarda balona ek olarak o bölgeye, yine balon yardımıyla stent (kafes) konulmaktadır [53].



Şekil 11 : Balon ve Stent işleminin şematik olarak gösterimi [55]

İşlemden sonra dışarıdan girişimin yapıldığı bölgeye, kanama olmaması için 4-5 saat süreyle bir ağırlık konulur. Hasta bu süre boyunca yatakta yatar. Daha sonra gerekli kontroller yapıldıktan sonra hasta kalkabilir ve dolaşabilir.

Son yıllarda daralmayı önleyici veya azaltıcı özel bir ilaç ile kaplı stentler çıkarılmıştır (kaplı veya ilaçlı stent). Stent yerleştirildikten sonra aynı yerde ilk 6 ay içinde tekrar müdahale gerektirebilen yeniden daralma görülebilir. Tekrar daralmanın, hastanın yapısından mevcut diğer hastalıklarına (şeker hastalığı gibi) kadar uzanan çok değişik nedenleri vardır. İlk 6 ay içinde stent bölgesinde tekrar daralma (restenoz) oranı, kaplı olmayan stentlerde %20-30, kaplı olanlarda ise %5-10 oranındadır. Anjiyografi gibi anjioplasti işlemlerinin de bir takım riskleri bulunmaktadır. Bunların en önemlileri binde dört (4/1000) oranında acil bypass ameliyat gereksinimi, yüzde bir (1/100) oranında ise ölümdür. Koroner bypass ameliyatlarında ise ölüm oranı %1-3 arasındadır [55].

Anjioplasti işleminin uygulanabilmesi için bazı şartların uygun olması gerekir:

- Stenoza olan damar sayısı (genellikle anjioplasti işlemi az sayıda damarda stenoza olan hastalarda uygulanır)
- Darlıkların damardaki yerleri (özellikle soldaki damarların yukarı kısmındaki ve önemli dalların ayrışım yerlerine çok yakın olan darlıkların balon anjioplasti ile açılmaları tercih edilmez. Bu şekildeki darlıklarda balon yapılırsa yan dalın tıkanma riski veya damarın yukarıdan tıkanarak geniş infarktüs geçirme riski vardır.)
- Darlığın yapısı ve şekli (her darlık balonla açılmaya uygun değildir. Bazı darlıkları açmaya çalışmak damarda sorunlar yaratabilir. Hekim darlığın derecesi ve şekli

konusunda emin olmak istediğinde IVUS denilen damar içi ultrasonografi tekniği ile darlık hakkında çok kesin bilgi edinebilir.)

d. Balon anjioplasti işlemi sırasında acil durumlara karşı ameliyat ekibinin her an hazır olması ve bir sorun ortaya çıktığında hastanın acilen ameliyata alınabilmesi gereklidir.

Anjiyoplasti yukarıdaki uyarılara dikkat edilerek uygulandığında çok başarılı sonuçları olan bir yöntemdir. Ayrıca kalp krizi sırasında uygulandığında hayat kurtarıcı olabilmektedir [54].

2.7. ANTIAGREGANT İLAÇLAR

Aspirin (Asetil salisilik asit ASA), Ticlopidine ve Clopidogrel, Sulfinpyrazone ve Dipyridamole gibi az kullanılan diğer ajanlar ve Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri antiagregant ilaç olarak çeşitli hastalıklarda kullanılmaktadır [42].

2.7.1. Aspirin (Asetil Salisilik Asit (ASA))

Geri dönüşümsüz olarak siklooksijenazı (COX) asetilatlar ve yeni trombosit oluşumuna kadar aktivite düzelmez. Siklooksijenaz izoformu olan COX-1 in inhibisyonu hem iyileşmede fayda sağlar hem de toksik gastrik bölge etkileri meydana getirir. ASA inflamatuvar cevabı başlatan prostoglandinleri üreten siklooksijenaz -2 (COX-2) yi güçlü olarak inhibe etmez. COX-1 inhibisyonuyla ASA, trombosit aktivasyon siklusunda önemli olan protrombotik tromboksan A₂ (TXA-2) sentezine engel olur. Bu fayda antitrombotik etkili prostasiklinin inhibisyonunun mümkün olan ters etkisinden daha ağır basar. Çok basit hücreler olan trombositler yeni protein sentezleyemezler. Bu, ASA'nın trombosit ömrü boyunca tüm trombosit COX-1 aktivitesini engelleyeceği anlamına gelir. Böylece ASA proagregatör TXA-2 nin üretimini durdurur ve sonuçta indirekt bir antitrombotik ajan olarak etki eder. ASA kullanımının negatif etkisi ise gastrik irritasyona ve gastrointestinal kanamaya neden olmasıdır [42,56].

2.7.2. Ticlopidine ve Clopidogrel

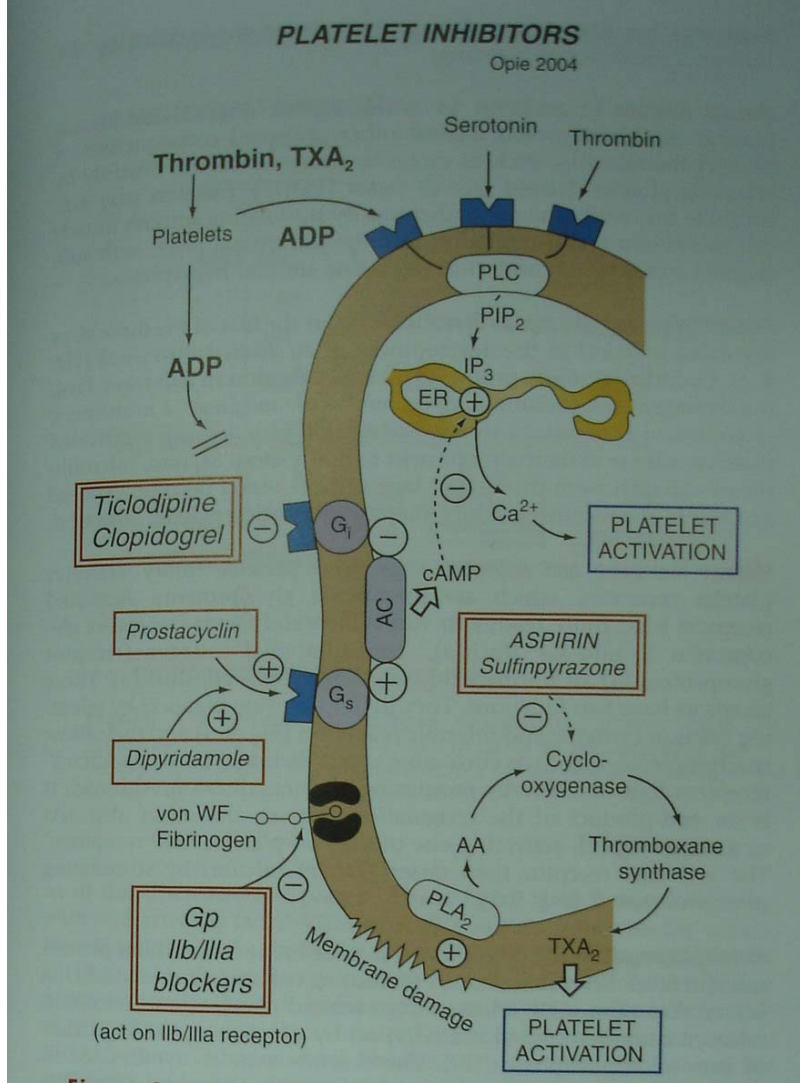
ADP nin trombositteki reseptörüne bağlanmasını ve bu yolla selektif olarak glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin ADP uyarımlı aktivasyonunu, bunun sonucu olarak da trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Clopidogrelin ASA ya benzer gastrointestinal etkileri yoktur ve düşük miyelotoksitesi nedeniyle ticlopidineden daha üstündür. Aynı zamanda ticlopidine gibi nötropeni ve trombositopeniye neden olmaz. Ayrıca clopidogrel, trombosit aktivasyonunun salgılanan ADP ile artmasını engelleyerek diğer agonistlerin yol açtığı trombosit agregasyonunu inhibe eder. Clopidogrel trombosit ADP reseptörünü geri dönüşümsüz olarak modifiye etmek yoluyla etki gösterir. Dolayısıyla, clopidogrele maruz kalan trombositler geri kalan yaşam süresinde de etkilenirler ve normal trombosit fonksiyonuna geri dönüş trombosit siklusu ile tutarlı bir hızda gerçekleşir [42,56].

2.7.3. Diğer Antiagregantlar

Spesifik endikasyonları olduğundan az kullanılırlar. Örneğin Sulfinpyrazone ASA da olduğu gibi siklooksijenazı inhibe ederek etki eder fakat ASA dan çok daha pahalıdır [42].

2.7.4. Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör Antagonistleri

İçinde abciximab, tirofiban ve eptifibatide bulunan bu bloker ailesi trombosit agregasyonunun son basamağını bloklayarak etki eder. Akut koroner sendromlarda sıkça kullanılır. MI' da ise büyük risk taşır [42,56].



Şekil 12 : Trombosit inhibitörlerinin etki mekanizmaları [42]

2.7.5. Clopidogrel - Aspirin (Asetilsalisilik asit ASA) karşılaştırması

Stent uygulanan hastalarda Clopidogrel + ASA tedavisi, ASA tedavisine göre üstün olmaktadır. Fakat diğer bazı kardiyovasküler rahatsızlıklarda Clopidogrel + ASA tedavisinin, ASA tedavisine göre herhangi bir üstünlüğü yoktur. Clopidogrel, stent bulunan bölgede antiagregant etkisi sayesinde trombus oluşumunu engeller. ASA'nın tercih sebeplerinden birisi antiagregant etkisi yanında antienflamatuar etkisindedir. Buna rağmen ASA gastrointestinal kanamalara ve peptik ülserle neden olmaktadır. Clopidogrel' in ise böyle bir etkisi mevcut değildir. Stent uygulanan hastalarda ASA ya karşı alerjisi bulunan ya da ülseratif sıkıntıları olan hastalarda Clopidogrel tek başına kullanılmaktadır. Stent' in 6 ay ya da 1 yıllık bir sürede

endotelizasyonunun olması nedeniyle tedaviye yalnızca ASA ile devam edilmektedir. Bunun sebebi hem ekonomik hemde bu noktadan sonra Clopidogrel 'in gereksiz olmasıdır. Çünkü endotelizasyon meydana geldiğinde stent bölgesinde trombus oluşumu olmamaktadır. Oluşma riskini engellemeye ise ASA tek başına yeterlidir. Clopidogrel kullanan hastalarda kanama riski yüksektir; bu yüzden bu hastalara herhangi bir cerrahi müdahale risk taşımaktadır. Böyle bir durumun 6 ay ya da 1 senelik zamandan sonra hayat boyu devam etmesi bu nedenle uygun değildir [6,42,57].

3- MATERYAL - METOD

Çalışma protokolü İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi (TÖTM) Etik Kurulu tarafından onaylandı (10.08.2005; Protokol No:2005/81). Etik kurul onayı alındıktan sonra TÖTM Kardiyoloji Anabilim Dalına koroner arter hastalığı problemi ile başvuran veya diğer sağlık kuruluşlarından ileri tetkik ve tedavi için sevk edilen hastalardan anjiyografi endikasyonu olan toplam 61 hasta (yaş aralığı 38-72 yıl olan 48 erkek ve 13 kadın) çalışmaya dahil edildi. Koroner anjiyografi sonuçlarına göre koroner anjiyoplastiye gerek görülmeyen 24 hasta kontrol grubu olarak ve koroner anjiyoplasti yapılan 37 hasta anjiyoplasti grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışmada, hastalar hazırlanan bilgi formu yardımıyla yapılacak olan rutin dışı işlemlerden haberdar edildi ve oluşturulan hasta rıza formu ile bu işlemler için rızaları alındı.

Teknik

Koroner anjiyografi 6-7 F diagnostik kateterler kullanılarak JUDKINS yöntemiyle yapıldı. Koroner anjiyoplastiye uygun görülen hastalarda, işlem aynı seansta devam edilerek perkutan girişim uygulandı. Hastaların koroner anjiyoplasti' den 12-24 saat önce aspirin 325 mg/gün almasına dikkat edildi, Ca kanal blokerleri, beta blokerler ve nitratların kullanımına klinik durum gerektiriyorsa devam edildi. Girişim öncesi hastalara 150 mg clopidogrel yükleme dozu verildi. 10000 U heparin IV olarak yapıldı. Koroner anjiyoplasti işlemi için 6-7 F guiding kateter ve 0,014 inç lik floppy guide wire kullanıldı. Lezyona, uygun boyutta balon anjiyoplasti kateteri içi dilate edildikten sonra, kontrol anjiyografi yapıldı. Suboptimal sonuç, diseksiyon ve proksimal lezyonlarda lezyon ve damar çapına göre intrakoroner stent yerleştirildi. Şişirme işlemi sırasında 20-30 sn süre ile 12-20 atm arasında değişen basınçlar uygulandı. İşlem sonrası hastalar 12 saat süre ile intravenöz (IV) heparin infüzyonuna devam edildi. Hastalara daha sonra, aldığı medikal tedaviye ilaveten clopidogrel 1x1 75mg 3 ay süre ile verildi.

Ölçümler

Kontrol, Anjiyoplasti Öncesi ve Sonrası gruplarına ait hastalardan total kan viskozitesi ve plazma viskozitesi çalışılmak üzere heparinle yıkanmış 20'lik enjektörlerle 22 ml ve ayrıca rutin biyokimya ve CBC tetkikleri için yeterli düzeyde kan

vacutainer tüpler yardımıyla alındı. Kan alma işlemi, kontrol grubu hastalarından koroner anjiyografi öncesinde, anjioplasti grubu hastalarından ise koroner anjiyografi öncesinde ve anjioplasti işlemi takip eden 1 aylık tedavi süresi sonrasında gerçekleştirildi.

Biyokimya ve CBC Ölçümleri

Rutin Biyokimya ve CBC değerleri, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya ve Hematoloji Anabilim Dalları Laboratuvarlarında çalışıldı. Biyokimya değerleri Biyokimya Laboratuvarına ait MISHIMA OLYMPUS AU 2700 ve AU 640 JAPAN 2004 aletlerinde, CBC değerleri ise Hematoloji Laboratuvarına ait COULTER LH 750 ve AC T5 diff AL MIAMI 2004 aletleri ile yapıldı.

Viskozite Ölçümleri

Total kan ve Plazma Viskoziteleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, 100 ml' den 10 ml numune ile ölçüm yapmak üzere modifiye edilmiş CETI NDJ-1 Rotational Viscometer (BELGIUM) aletiyle 0 nolu rotor kullanılarak yapıldı. Ölçümler sıcak su banyosunda 37 C° derecede gerçekleştirildi ve ölçüm yapılmadan önce numunelerin 37 C° sıcaklığa ulaşmaları için 1 dakika beklendi. Total kan ve plazma viskozitesi ölçümü için 60 rpm'de ve 30 saniyelik rotasyon süresi beklenerek yapıldı. Her numune için 3-5 arası seri ölçümler alındı ve daha sonra alınan bu seri ölçümlerden aynı olan ve/veya 0,1-0,2 birim farklılık gösteren değerlerin ortalaması alınarak aletin modifikasyon katsayısı ile çarpıldı. Hesaplanan değer miliPaskal.saniye (mPa.s) birimi cinsinden viskozite değeri olarak kaydedildi.

Total Kan Viskozitesi Ölçümü

Heparinli 22 ml kanın 10 ml si, kan alındıktan sonra kısa bir süre içerisinde enjektör içerisinde hafif bir şekilde alt üst edilmek suretiyle karışması sağlanarak viskozimetre aletinin ölçekli kabına boşaltıldı ve ölçüm işlemleri yukarıda anlatıldığı sıra ile yapıldı. Ölçüm sonunda kan, geri kalan 12 ml lik kısmıyla birlikte 10 ml'lik cam tüplere alındı ve ölçekli kap temizlenerek bir sonraki ölçüme hazır hale getirildi.

Plazma Viskozitesi Ölçümü

10 ml' lik cam tüplere alınan kanlar 3500 rpm' de 5 dakika süre ile santrifüj edilerek plazma'nın ayrışması sağlandı. Elde edilen plazma'nın 10 ml'si alındıktan sonra total kan viskozitesi için uygulanan işlem sırası aynen takip edilerek plazma viskozitesi ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrik ölçümlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro Wilk normallik testiyle tespit edildi. Yaş, cinsiyet, sigara, diabet, hipertansiyon, aile öyküsü, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler rahatsızlıkların risk faktörleri yönünden gruplar arası karşılaştırmalar Ki-kare testi ile değerlendirildi. Kontrol grubu ve Anjioplasti Öncesi grubu hastalarının parametrik değerleri karşılaştırılırken Unpaired-t testi, Anjioplasti Öncesi ve Sonrası parametrik değerlerin karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyonlar ise Pearson ve Sperman korelasyon testleri kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

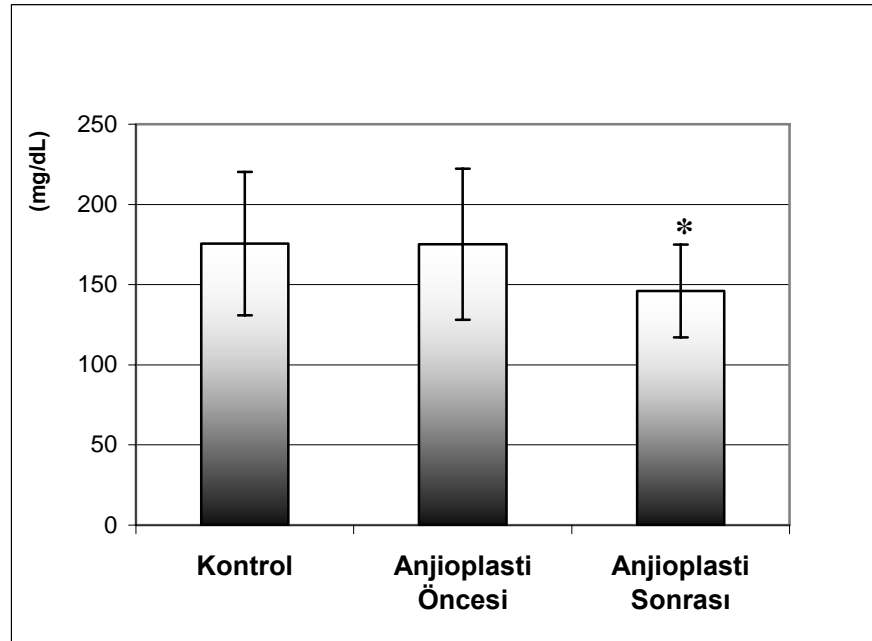
Çalışmamıza dahil ettiğimiz kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması 61,7 anjioplasti yapılan hastaların yaş ortalaması ise 60,3 yıl olarak bulundu. Kontrol grubu hastalarla anjioplasti yapılan hastalar arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastalar arasında diabet, hipertansiyon, aile öyküsü, hiperlipidemi bakımından anlamlı bir fark bulunamadı ($p < 0,05$).

Koroner anjiografi yapılan kontrol grubu hastalarla anjiografi sonrası anjioplasti yapılan hastaların anjioplasti öncesi ve anjioplasti sonrası ölçülen **Total Kolesterol, Trigliserit, LDL - Kolesterol, HDL - Kolesterol, Hemoglobin, Hematokrit, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC), Trombosit Sayısı (PLT), Total Kan Viskozitesi, Plazma Viskozitesi** değerlerine ait ortalama ve standart sapma (SD) değerleri Tablo 2-12'de gösterilmiştir. Bu değerlere ait istatistiksel karşılaştırmalar ve anlamlılık değerleri ise Grafik 1-11' de belirtilmiştir.

Tablo 2. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Total Kolesterol** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti Sonrası
175,5 ± 44,7	175,18 ± 47,0	146 ± 28,9

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **Total Kolesterol** değerleri kontrol grubu hastalara göre farklı bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **Total Kolesterol** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Grafik 1).



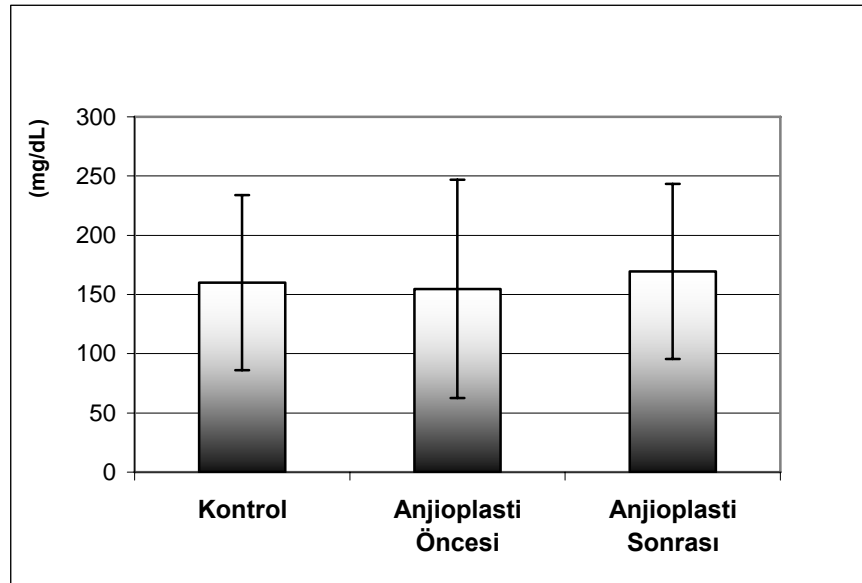
Grafik 1. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Total Kolesterol** düzeylerinin karşılaştırılması

(* Tedavi öncesine göre fark $p < 0,01$)

Tablo 3. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Trigliserit** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti Sonrası
159,9 ± 73,9	154,7 ± 92,1	169,5 ± 73,9

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **Trigliserit** değerleri kontrol grubu hastalara göre farklı bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **Trigliserit** düzeylerinin tedavi öncesi düzeylerine göre artmış olması anlamlı bulunmamıştır (Grafik 2).

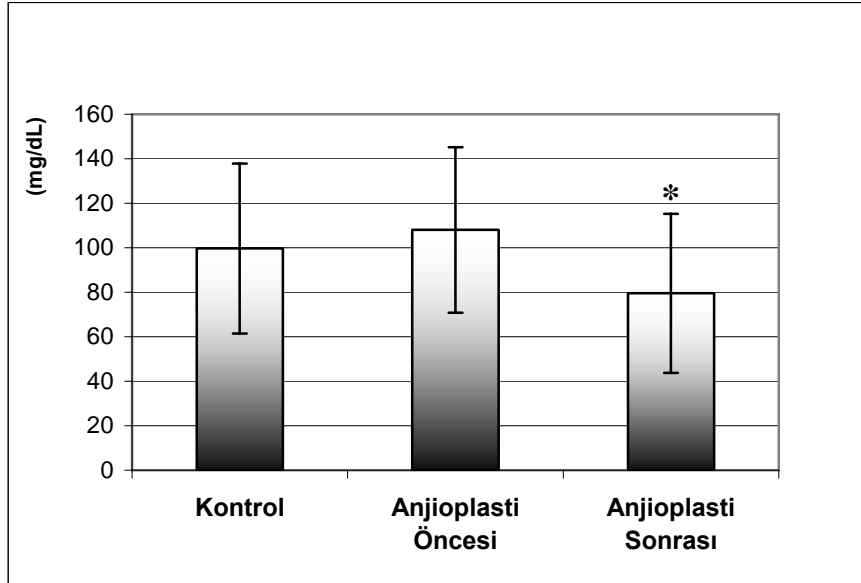


Grafik 2. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Trigliserit** düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **LDL - Kolesterol** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
99,7 ± 38,2	108 ± 37,2	79,5 ± 35,7

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **LDL - Kolesterol** değerleri kontrol grubu hastalara göre artmış olması anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **LDL - Kolesterol** düzeylerinin tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Grafik 3).



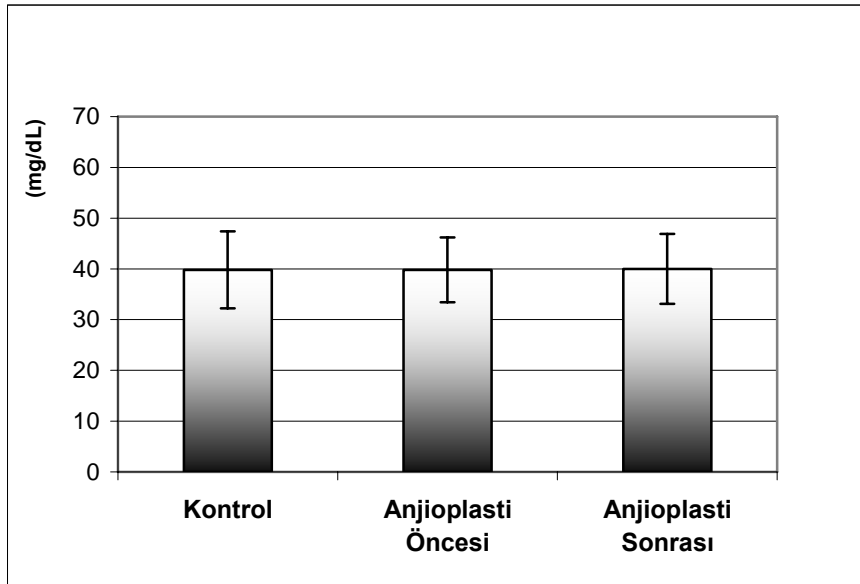
Grafik 3. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **LDL - Kolesterol** düzeylerinin karşılaştırılması

(* Tedavi öncesine göre fark $p < 0,05$)

Tablo 5. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **HDL - Kolesterol** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
39,8 ± 7,6	39,8 ± 6,4	40 ± 6,9

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **HDL - Kolesterol** değerleri kontrol grubu hastalara göre farklı bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **HDL - Kolesterol** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 4).

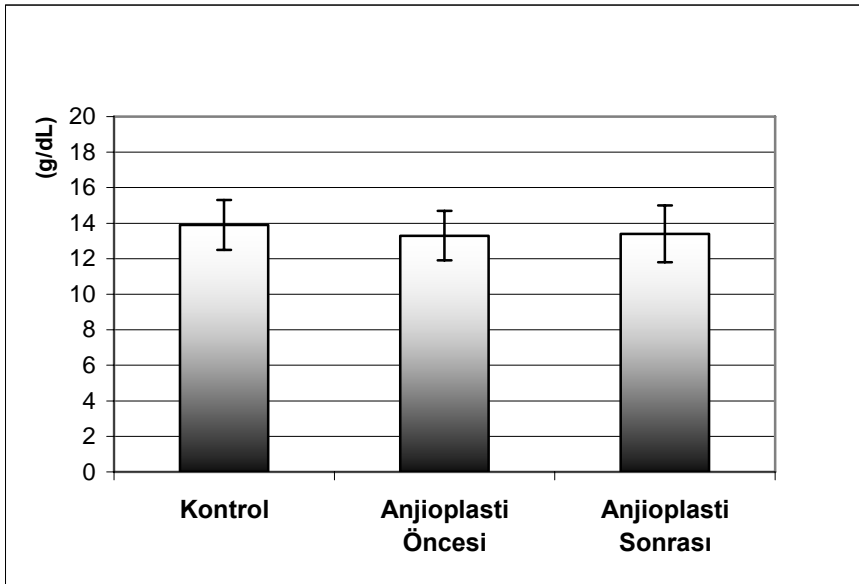


Grafik 4. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **HDL - Kolesterol** düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Hemoglobin** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
13,9 ± 1,4	13,3 ± 1,4	13,4 ± 1,6

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **Hemoglobin** değerleri kontrol grubu hastalara göre farklı bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **Hemoglobin** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı fark bulunmuştur (Grafik 5).

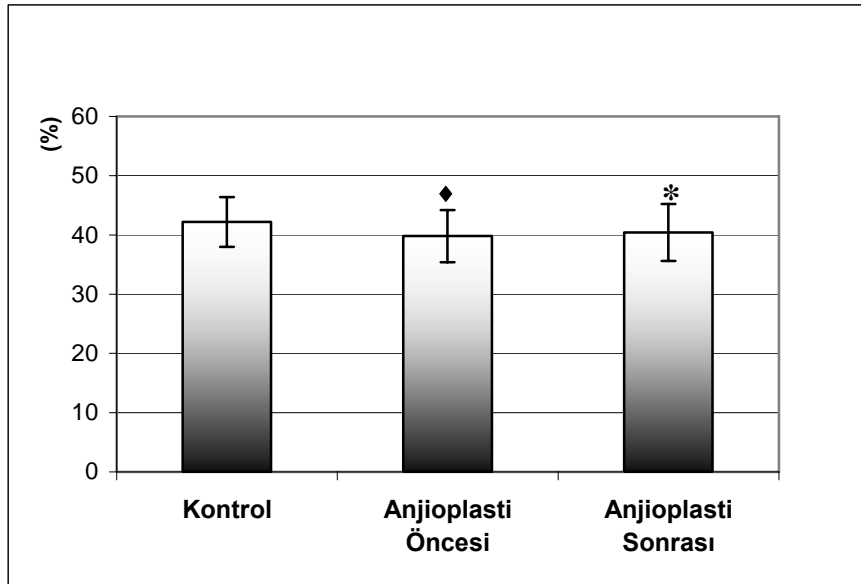


Grafik 5. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Hemoglobin** düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Hematokrit** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
42,2 ± 4,2	39,8 ± 4,4	40,4 ± 4,8

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **Hematokrit** değerleri kontrol grubu hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **Hematokrit** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Grafik 6).



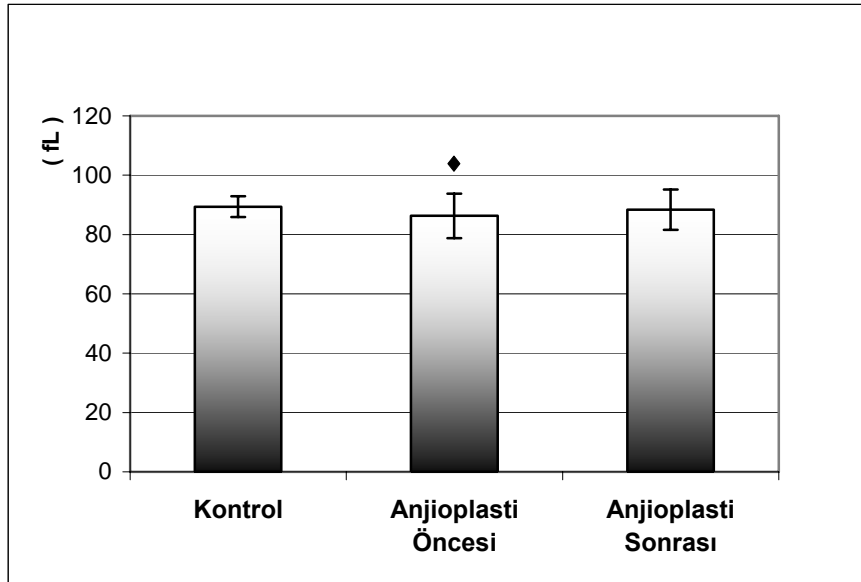
Grafik 6. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Hematokrit** düzeylerinin karşılaştırılması

(♦ Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$; * Tedavi öncesine göre fark $p < 0,05$)

Tablo 8. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **MCV** düzeyleri (Ortalama \pm SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
89,4 \pm 3,5	86,3 \pm 7,5	88,4 \pm 6,8

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **MCV** değerleri kontrol grubu hastalara göre düşük bulunmuştur. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **MCV** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 7).



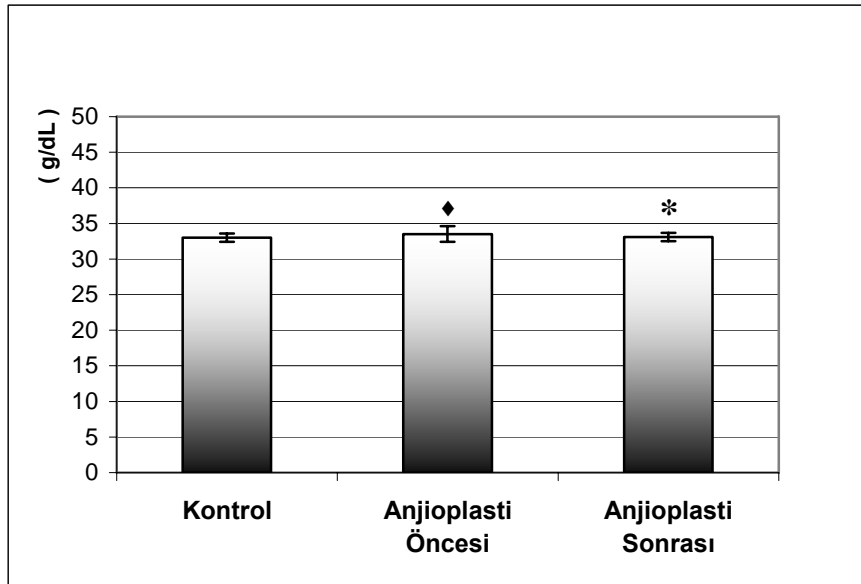
Grafik 7. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **MCV** düzeylerinin karşılaştırılması

(♦ Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$)

Tablo 9. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **MCHC** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
33 ± 0,6	33,5 ± 1,1	33,1 ± 0,6

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **MCHC** değerleri kontrol grubu hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **MCHC** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre düşük bulunmuştur (Grafik 8).



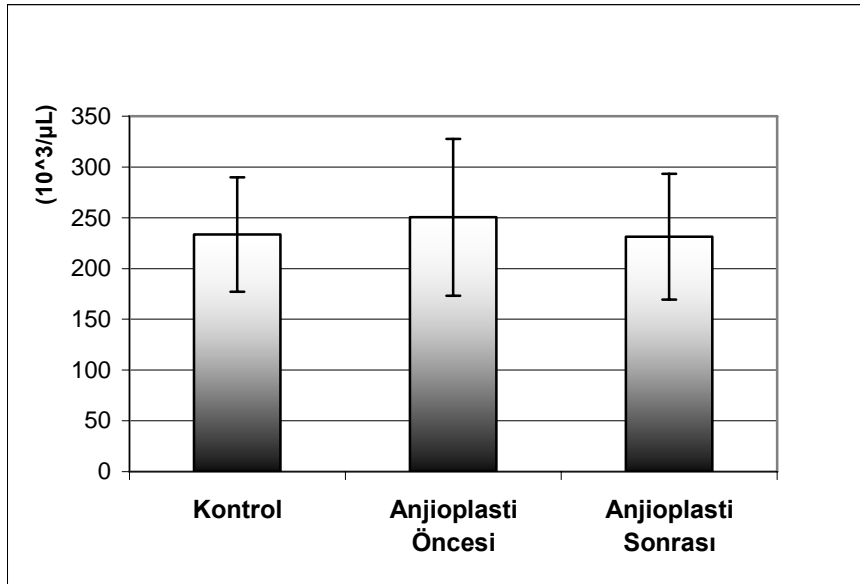
Grafik 8. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **MCHC** düzeylerinin karşılaştırılması

(♦ Kontrol grubuna göre fark $p<0,05$; * Tedavi öncesine göre fark $p<0,05$)

Tablo 10. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **PLT** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
233,5 ± 56,4	250,5 ± 77,3	231,4 ± 62,0

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **PLT** değerleri kontrol grubu hastalara göre anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **PLT** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik 9).

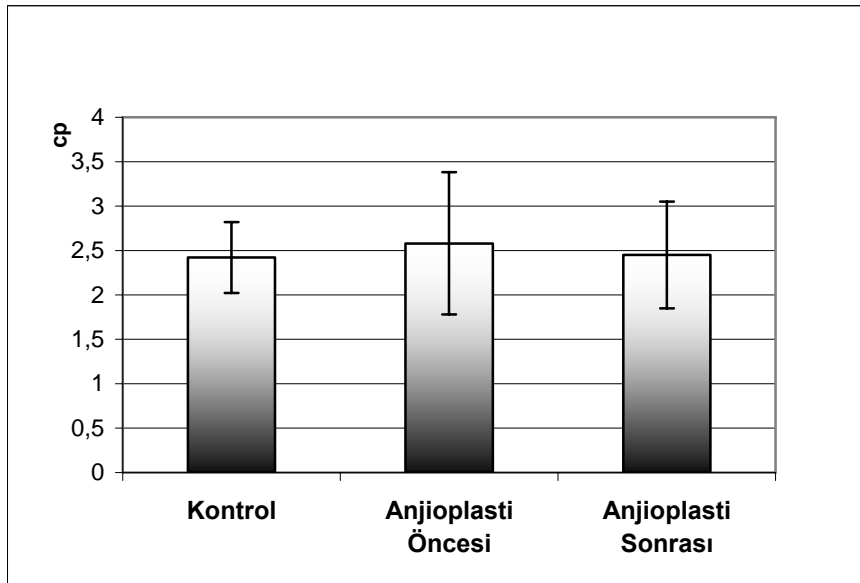


Grafik 9. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **PLT** düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Total Kan Viskozitesi** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
2,42 ± 0,4	2,58 ± 0,8	2,45 ± 0,6

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **Total Kan Viskozitesi** değerleri kontrol grubu hastalara anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **Total Kan Viskozitesi** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (Grafik 10).

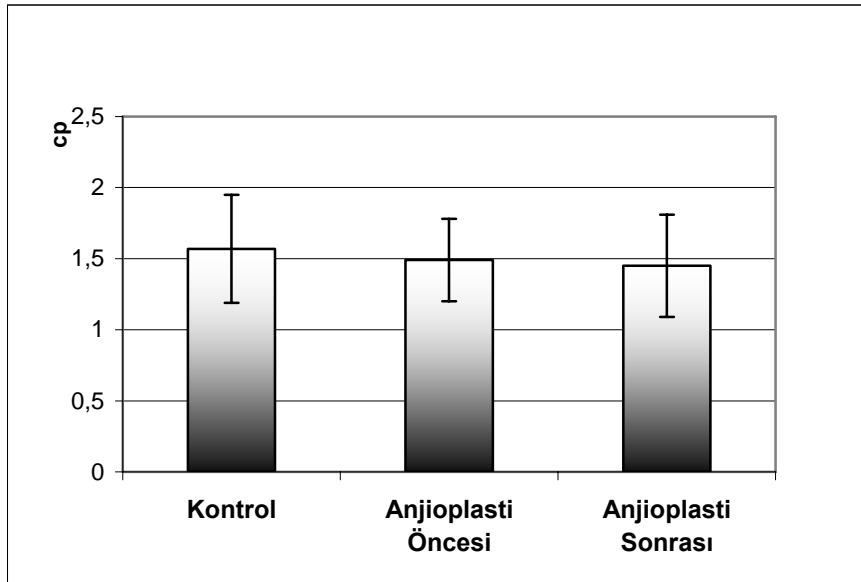


Grafik 10. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Total Kan Viskozitesi** düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Plazma Viskozitesi** düzeyleri (Ortalama±SD).

Kontrol Grubu	Anjioplasti Grubu	
	Anjioplasti Öncesi	Anjioplasti sonrası
1,57 ± 0,38	1,49 ± 0,29	1,45 ± 0,36

Bu bulgulara göre anjioplasti yapılan hastaların **Plazma Viskozitesi** değerleri kontrol grubu hastalara anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası **Plazma Viskozitesi** düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (Grafik 11).



Grafik 11. Kontrol grubu ve anjioplasti yapılan hastaların **Plazma Viskozitesi** düzeylerinin karşılaştırılması

Koroner arter hastalığı olan tüm hastalarda total kan viskozitesinin ve LDL - kolesterol'ün trombosit sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,357$, $p=0,005$; $r=0,319$, $p=0,033$). Total kan viskozitesi ile trombosit sayısı arasındaki pozitif korelasyonlar anjioplasti yapılan hastaların tedavi öncesi değerleri arasında da bulundu ($r=0,450$, $p=0,004$; $r=0,471$, $p=0,031$). Anjioplasti yapılan hastaların tedavi öncesi total kolesterol değerleri ile trombosit sayısı arasında da pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,507$, $p=0,016$). Bu gruptaki hastaların total kan viskozitesi ile plazma viskoziteleri arasındaki pozitif korelasyon ($r=0,463$, $p=0,004$) tedavi sonrası değerleri arasında da mevcuttu ($r=0,525$, $p=0,044$). Anjioplasti öncesi LDL değerleri ile tedavi sonrası ölçülen plazma viskozitesi arasında ise negatif korelasyon saptandı ($r=-0,749$, $p=0,013$).

5-TARTIŞMA

Hemoreolojik parametreler aterosklerozisde [58] ve farklı kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde [59,60] önemli bir rol oynamaktadır. Kanın hemoreolojik özellikleri, kan viskozitesi, plazma viskozitesi, hematokrit, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunu içermektedir [61]. İskemik kalp hastalığı [62]ve miyokard infarktüsü [63] gibi koroner arter hastalığı olan [64,65] kişilerde ve aterosklerotik hastalıklarda [66,67,68] kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit ve trombosit agregasyonu, eritrosit sertliği ve hematokrit gibi reolojik parametreleri ölçen birkaç araştırmacı bu parametrelerin iki yada daha fazlasında artış bulmuşlardır. Hipertansiyonu olan hastalarda ise sağlıklı olan insanlarla kıyaslandıklarında kan ve plazma viskozitelerinde anlamlı olarak bir artış bulunmuştur [59,69,70,71]. Diabetli hastalarda, total kan ve plazma viskozitesi ile hematokritte artış ve eritrosit deformabilitesinde azalma bulunmuştur [72]. Yaşlanma ve sigara kan viskozitesini artıran faktörlerdir [62,73]. Kadınlara kıyasla erkeklerde, kan viskozitesi, fibrinojen seviyesi, hematokrit değerleri daha yüksek bulunmuştur [74]. Buna karşın kadınlarda, premenopozal dönemdeki hemcinsleriyle kıyaslandıklarında aylık kan kaybına bağlı (menstrual siklus) olabilecek kan viskozitesi, eritrosit agregasyonu, ve eritrosit sertliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür [64]. Bütün bu anılan kardiyovasküler risk faktörleri ve hemoreolojik parametrelerle olan ilgileri bu parametrelere bağılılıklarını ifade etmektedir.

Bizim çalışmamızda, anjioplasti grubu hastalarının kontrol grubu hastalarına göre total kan ve plazma viskoziteleri anlamlı olmasa da yüksek seyretmektedir. Bu sonuç, koroner arter stenozunun oluşumunda hemoreolojik faktörlerin etkili olduğu sonucunu yinelemektedir. Anjioplasti grubu hastalarının tedavi öncesi hematokrit ve MCV değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, MCHC değerlerinin ise anlamlı olarak yüksek olmasının, artan kan viskozitesini azaltmaya yönelik koruyucu bir mekanizma olarak geliştiği fikrini vermektedir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular anjioplasti yapılan hastalarda uygulanan medikal tedavinin total kolesterol ve LDL düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü göstermektedir. Total kolesterol ve LDL düzeylerindeki bu azalma anjioplasti sonrası uygulanan lipit düşürücü ilaçların direkt etkisine dayalı olarak gerçekleşmektedir. Tedavi sonucu total kolesterol ve LDL düzeylerindeki bu azalmanın total kan viskozitesi ve plazma viskozitesi üzerindeki etkisi ise minimal bir düzeyde gerçekleşmiştir. Bu durum çalışma hipotezimizi desteklemekle birlikte sınırlı bir değişim olarak göze çarpmaktadır.

Hiperlipidemide LDL - kolesterol, kolesterol düşürücü tedavinin temel hedefidir [75]. Tedavide koroner arter hastalığı riskini etkileyen ve LDL - kolesterolü düşüren hayvansal yağ ve kolesterol diyeti, kilo verilmesi, egzersiz ve sigaranın bırakılması gibi lipit düşürücü tedaviyi destekleyen yaşam tarzı değişiklikleri bütün hastalara önerilmektedir [76]. Koroner arter hastalıklarının oranını azaltmada istenilen LDL - kolesterol düzeyine ulaşmak için çoğunlukla 3- hidroksi 3- metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri, yani statinler kullanılmaktadır[77,78]. Statinler, lipit düşürücü tedavide kullanıldıklarında tedavinin temel amacı olan LDL - kolesterolün düşürülmesinin yanında HDL - kolesterol artışı ve trigliserid konsantrasyonunda azalma sağlamaktadırlar [79,80]. Statinler, kolesterol biyosentezinde önemli rolü olan HMG CoA redüktazı geri dönüşümlü inhibe ederek, plazma kolesterol, LDL - kolesterol, apo B ve trigliserid düzeyleri düşürür, HDL - kolesterol düzeyini ise yükseltir. Statinler gece verildiklerinde ise daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar [75].

Akut koroner olaylar aterom plağının çatlaması veya kırılması ile meydana gelir. Hiperkolesterolemili hastalarda doku faktörü, trombosit agregasyonu, fibrinojen ve kan viskozitesi artar, fibrinolitik denge bozulur. Bunun dışında okside LDL, trombositleri direkt olarak aktive edebilir. Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini, dolayısıyla da membranın akışkanlığını değiştirerek agregasyonu azaltır. Statinlere bağlı bu etki lipit düşürücü etkiden daha kısa sürede meydana gelir [81,82]. Statinler endotelial ve düz kas hücrelerindeki tPA'nın üretimini artırırken, plazminojen aktivatör inhibitörü tip -1 (PAI-1)'i inhibe ederek fibrin oluşumunu ve trombüs gelişimini azaltırlar [78,83].

Hiperkolesterolemik hastalarda statin tedavisinin fibrinojen seviyeleri üzerine etkisini de kapsayan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarında farklılıklar bulunmaktadır. Hiperkolesterolemide bazı statinlerin kullanımı (pravastatin, simvastatin) plazma fibrinojen seviyesi üzerine herhangi bir etki yapmazken, lovastatin ve atorvastatin kullanımı plazma fibrinojen seviyesinde bir artışla kendini göstermektedir [43]. Örneğin atorvastatin kullanan hastalarda fibrinojen seviyesi üzerine Banyai ve ark. artış bulurken [84], Carlos ve ark ile Empen ve ark. ise anlamlı bir değişim bulamamışlardır [85,86]. Dolayısıyla statinlerin fibrinojen seviyesine etkisi statinin türüne ve tedavinin süresine göre değişim göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise total kan ve plazma viskozitesindeki azalmanın sınırlı kalmasında, statinlerin fibrinojen seviyesi üzerindeki etkisinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca clopidogrel'in trombosit agregasyonunu önleyici etkisi de total kan viskozitesindeki bu anlamlı olmayan azalmaya katkıda bulunmuş olabilir. Ciuffetti ve ark. subklinik aterosklerotik hastalarda yaptıkları çalışmada, clopidogrel'in bir haftalık kullanımından sonra total kan viskozitesini ve eritrosit deformabilitesini iyileştirdiğini bulmuşlardır [87].

Anjioplasti yapılan hastalarda bir aylık tedavi sonrası hemoglobin, hematokrit, MCV ve MCHC değerlerindeki anlamlı değişimlerin koroner anjiografi ve anjioplasti için yapılan invaziv girişimlere bağlı kan kaybı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. İşlem sırasında kaybedilen yaklaşık 300-500 ml kanın 1 aylık süre içinde tolere edilebilme ihtimali düşüktür. Bu parametrelerdeki değişimlerin tedavi süresince kullanılan antiagregant ve/veya diğer ilaçların farmakolojik özellikleriyle de ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak literatürde bu konu ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Etkeni clopidogrel olan ve etkeni atorvastatin olan ilaçların prospektüslerinde de bu tür etkiler rapor edilmemiştir.

Korelasyonlar açısından bakıldığında, koroner arter hastalığı olan hastalarda total kan viskozitesi, plazma viskozitesi ve trombosit sayısı ile sıkı bir ilişki içerisindedir. Tedavi sonrasında total kan viskozitesindeki değişimler yine plazma viskozitesindeki değişimlerle paralellik göstermektedir. Anjioplasti yapılan hastaların tedavi sonrası ölçülen trigliserit düzeyleri de başlangıç değerleri ile paralel bir değişim

göstermektedir. Ancak, bu hastaların tedavi sonrası plazma viskoziteleri başlangıç LDL değerleri ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu durum statinlerin trigliseritler üzerindeki etkisinin orantısız, LDL düzeyleri üzerindeki etkisinin ise yüksek LDL seviyelerinde daha etkili olduğu sonucunu ortaya koymaktadır. Ancak faz 4 çalışması olarak da değerlendirilebilecek bu sonucun daha geniş hasta gruplarında kontrollü olarak araştırılması gerekir. Örneğin Robert ve arkadaşları karışık tip hiperlipoproteinemisi olan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda atorvastatin ve fenofibrate kullanımında LDL - kolesterol fraksiyonlarının dağılımını karşılaştırmışlar ve atorvastatinin LDL - kolesterol fraksiyonlarını farklı şekilde etkileyerek azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır ($LDL-1 \cong LDL-2 > LDL-3 > LDL-5 > LDL-6 > LDL-4 > LDL-7$) [88]. Bu sonuç, bizim çalışmamızda da statinlerin LDL - kolesterol fraksiyonlarında yaptığı etkinin farklı olabileceği fikrini vermektedir. Ancak, LDL fraksiyonlarına ait LDL düzeyleri belirlenmediği için bizim sonuçlarımızdan bu yargıya ulaşmak olanaklı değildir.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroner anjioplasti yapılan hastalarda kardiyovasküler düzenleme ve bir ay süre ile uygulanan medikal tedavi, hemoreolojik açıdan olumlu etkiye sahip olmaktadır. Total kan viskozitesinde ve plazma viskozitesinde meydana gelen sınırlı azalma, anjioplasti yapılan koroner arterlerin restenozu bakımından koruyucu olmakla birlikte yüksek shear rate şartlarında oluşabilecek etkileşimleri de önlemektedir.

KORONER ANJİOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER DÜZENLEMENİN VE ANTIAGREGANT İLAÇ UYGULAMASININ HEMOREOLOJİK PARAMETRELERE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

7- ÖZET

Kan reolojisi, klinik olarak pek çok patolojik durumu ilgilendirdiğinden çeşitli hastalık gruplarında incelenmektedir. Bu çalışmanın amacı, koroner anjioplasti ve sonrasında hastalara uygulanan tedavi ve antiagregant, antitrombotik ve lipid düşürücü ilaçların, hemoreolojik parametreleri özellikle de total kan viskozitesi ve plazma viskozitesi üzerine etkisini araştırmaktır. 61 hasta üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, (48 erkek ve 13 kadın hasta, yaş 38-72 arasında) koroner anjioplastiye gerek görülmeyen 24 hasta kontrol grubu ve koroner anjioplasti yapılan 37 hasta ise anjioplasti grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplarda, total kan viskozitesi (TKV), plazma viskozitesi (PV), tam kan sayımı (CBC) lipid profili tetkikleri yapıldı.

Koroner arter hastalığı olan tüm hastalarda TKV ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) - kolesterol'ün trombosit sayısı (PLT) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,357$, $p=0,005$; $r=0,319$ $p=0,033$). Tedavi öncesi koroner anjioplasti hastalarında TKV ve PLT ($r=0,450$, $p=0,004$; $r=0,471$, $p=0,031$), TBV ve PV ($r=0,463$, $p=0,004$), kolesterol ve PLT ($r=0,507$, $p=0,016$) arasında pozitif korelasyonlar bulundu. Tedavi sonrası koroner anjioplasti hastalarında ise TKV ve PV arasında pozitif korelasyon vardı. ($r=0,525$, $p=0,044$). Koroner anjioplasti hastalarının tedavi öncesi LDL - kolesterol değerleri ile tedavi sonrası PV değerleri arasında ise negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0,749$, $p=0,013$).

Sonuç olarak; koroner anjioplasti yapılan hastalarda kardiyovasküler düzenleme ve bir ay süre ile uygulanan medikal tedavi, hemoreolojik açıdan olumlu etkiye sahip olmaktadır. TKV ve PV'de meydana gelen sınırlı azalma, anjioplasti yapılan koroner arterlerin restenozu bakımından koruyucu olmakla birlikte yüksek shear rate şartlarında oluşabilecek etkileşimleri de önlemektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner Anjioplasti, Antiagregan, Hemoreoloji, Kan viskozitesi, Plazma viskozitesi.

**INVESTIGATIONS OF THE EFFECTS OF CARDIOVASCULAR
REGULATION AND ANTIAGGREGANT DRUG ADMINISTRATION ON
HEMORHEOLOGIC PARAMETERS IN PATIENTS UNDERWENT
CORONARY ANGIOPLASTY.**

8- SUMMARY

Blood rheology is investigated in many disease groups since it is clinically related to several pathological conditions. This study aims to research the effects of antiaggregant, antithrombotic, lipid lowering drugs and treatments which are used in coronary angioplasty and afterwards on hemorheological parameters, especially whole blood (WBV) and plasma (PV) viscosity. In this study, the blood parameters such as WBV, PV, CBC and lipid profiles have been measured for 61 patients (48 men and 13 women; age range of 38-72 years) classified as coronary angioplasty group (37 patients) and control group (24 patients).

WBV and Low Density Lipoprotein (LDL) cholesterol are positively correlated with platelets (PLT) for all the patients with coronary artery disease ($r=0,357$, $p=0,005$; $r=0,319$ $p=0,033$). These positive correlations between the WBV and PLT ($r=0,450$, $p=0,004$; $r=0,471$, $p=0,031$), the WBV and PV ($r=0,463$, $p=0,004$), the cholesterol and PLT ($r=0,507$, $p=0,016$) are determined in coronary angioplasty patients before the treatment. There is a positive correlations between the WBV and PV in coronary angioplasty patients after ($r=0,525$, $p=0,044$) the treatment. The LDL cholesterol values before the treatment and the PV values after the treatment in coronary angioplasty patients are negatively correlated ($r=-0,749$, $p=0,013$).

Finally, cardiovascular regulation and medical treatment which applied to the coronary angioplasty patients during one month results in a hemorheologically positive effect. Limited decrease in WBV and PV has a protective effect on restenosis of coronary arteries that have undergone angioplasty and also effects on preventing the interactions occurring in the conditions of high shear rate.

Key words: Coronary Angioplasty, Antiaggregant, Hemorheology, Blood Viscosity, Plasma Viscosity.

9- KAYNAKLAR

- 1) Baskurt, O. K., Meiselman, H.J.: Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 29,(5),435-50, 2003
- 2) Demirođlu, H.: The Importance of erythrocyte aggregation in blood rheology: Considerations on the Pathophysiology of Thrombotic Disorders *Blood* 89,(11), 4236-4242, 1997
- 3) Baim, D.S.: Coronary angioplasty. In: Grossman's Cardiac Catheterisation, Angiography, and Intervention. D.S. Baim and W. Grossman (Editors). Sixth edition, Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 547-599, 2000
- 4) Gordon, D.O.: Rheological influences on thrombosis. *Bailliere's clinical Haematology* 12,(3),435-449, 1999
- 5) Hanson, S.R., Sakariassen, K.S.: Blood flow and antithrombotic drug effects. *Am Heart J* 135,(5 Pt 2 Su),132-145 ,1998
- 6) Daniel, N.G., Gault, J., Bergeron, M., Paquin, R., Landry, P.: Antiplatelet Drugs: Is there a surgical risk?. *J Can Dent Assoc* 68,(1),683-687, 2002
- 7) Robert, M. B., Matthew, N. L.: Principles of Physiology Part IV,Chapter 20, 3th edition, Mosby inc. United States, 227-235, 2000
- 8) Leonard, R. J.: Essential Medical Physiology 3th edition Elsevier Academic Pres, Amsterdam, 157-174, 2003
- 9) Karakoç, Y. : DC Elektrik Akımı ile Hiperhidrozis Tedavisinde Hemoreolojik Değişimlerin İncelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1-13, 1993
- 10) Pocock, G., Richards, C.D.: Human Physiology The basis of medicine Chapter 15 Oxford University Press, Oxford, 295-297,1999
- 11) Bray, J.J., Cragg, P.A., Macknight, A.D.C., Mills, R.G. : Lecture Notes on Human Physiology Chapter 14, 4th Edition Blackwell Science, Madlen, Mass 351- 356,1999
- 12) Foltin, J., Nogueira, I., Ranson, J., Sheinis, L.A.: Review of Medical Physiology. Chapter 30, 20th Edition, Mc Graw Hill Medical Publishing San Francisco, 560 – 563, 2001
- 13) Yiđit, R.: Kardiyopulmoner ve Kan fizyolojisi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 58- 60, 2001
- 14) Lipowsky, H.H.: Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* 12,5–15, 2005
- 15) Topic 4 Viscosity and Fluid Flow
<http://wps.aw.com/wps/media/objects/877/898586/topics/topic04.pdf> 22.05.2006

- 16) Popel, A.S., Johnson, P.C.: Microcirculation and hemorheology. *Annu. Rev. Fluid Mech* 37,43–69, 2005
- 17) Glaser, R.: Biophysics, 5th Edition, Newyork, Springer, 204-227, 2001
- 18) Chapter 3 Rheology of Blood
www.engineering.uiowa.edu/~bme155/rheologynotes.pdf 15.05.2006
- 19) Pehlivan, F.: Biyofizik, Hacettepe–Taş Kitapçılık Kırtasiye, Elektronik Ticaret Ltd. Şti., Ankara, 223- 250, 1997
- 20) Kim, S.: A Study of Non-Newtonian Viscosity and Yield Stress of Blood in a Scanning Capillary-Tube Rheometer. A Doctor of Philosophy Thesis Submitted to the Faculty of Drexel University, 1-49, December 2002
- 21) Reinhart, W.H.: Hemorheology: blood flow hematology. *Schweiz Med Woohenschr*125,(9),387-95, 1995 (Abstract)
- 22) Temel Biyofizik Pratik Notları, Biyofizik Anabilim Dalı Yayını, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 6-8, 2003
- 23) Scott, M.: The modeling of Blood Rheology in small vessels. A thesis presented to the University of Waterloo in fulfillment of the thesis requirement for the degree of Doctor of Philosophy in Applied Mathematics, Waterloo, Ontario, Canada, 1-8, 2005
- 24) Mchedlishvili, G., Maeda, N.: Blood flow structure related to red cell flow: a determinant of blood fluidty in narrow microvessels. *Japanese Journal of Physiology* 51, 19–30, 2001
- 25) Montgomery, R., Conway, T.W., Spector, A.A., Chappell, D.: Biochemistry, çeviri editörü Altan, N., 6. baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 46-50, 2000
- 26) Özkan, A.A., Ersanlı, M.: Lipoprotein (a). *Turkiye klinikleri J Int Med Sci* 2,(7),18-20, 2006
- 27) Gapinska, A.M., Jaroszyk, F., Elikowski, W., Kubisz, L.: The effect of acetylsalicylic acid and acenocoumarin on rheological properties of blood studied on patients after myocardial infarction. *Current Topics in Biophysics* 28,(1),3-8, 2004
- 28) Hadengue, L.A., Del-Pino, M., Simon, A., Levenson, J.: Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid, and cell aging in humans. *Hypertension* 32,324-330, 1998
- 29) Cardoso, A.V., Camargos, A.O.: Geometrical aspects during formation of compact aggregates of red blood cells. *Materials Research* 5,(3),263-268, 2002
- 30) Başkurt, O.K.: Pathophysiological significance of blood rheology. *Turk J Med Sci* 33, 347-355, 2003

- 31) Cicha, I., Suzuki, Y., Tateishi, N., Maeda, N.: Enhancement of red blood cell aggregation by plasma triglycerides. *Clinical Hemorheology* 4,(24), 247-255, 2001
- 32) The zeta potential <http://www.colloidal-dynamics.com/CDEITut1.pdf> 15.06.2006
- 33) Wikipedia the free encyclopedia http://en.wikipedia.org/wiki/Zeta_potential 15.06.2006
- 34) Medical dictionary online <http://www.online-medical-dictionary.org/Erythrocyte+Aggregation.asp?q=Erythrocyte+Aggregation> 15.06.2006
- 35) Fabry, T.L.: Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 70,(5), 1572-1576, 1987
- 36) Caimi, G.: Erythrocyte peroxide metabolism, plasma lipid pattern and hemorheological profile in chronic renal failure. *J NEPHROL* 15,104-108, 2002
- 37) Kon, K., Maeda, N., Shiga, T.: Erythrocyte deformation in shear flow : Influences of internal viscosity, membrane stiffness, and hematocrit. *Blood* 69,(3),727- 734, 1987
- 38) Frojmovic, M., Nash, G., Diamond, S.L.: Cell aggregation and cell adhesion in flow. Posted on ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)Website 19 February, 2002
- 39) <http://www.ruf.rice.edu/~bioslabs/studies/sds-page/rbcmembrane.html> 12.04.2006
- 40) <http://www.ctf.istanbul.edu.tr/farma/tfd/fozdener.pdf> 22.05.2006
- 41) Terzioğlu, M.: Fizyoloji ders kitabı cilt II genişletilmiş 2. baskı İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayını, İstanbul, 182-194 , 1993
- 42) Opie, L.H.: Drugs for the heart Co editor Gersh, B.J. 6th edition Elsevier Inc.China ,275-349, 2005
- 43) Rosenson, R.S., Lowe, G.D.: Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 140,(2),271–280, 1998
- 44) Lowe, G.D.O.: Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33,(5-6),455-457, 2003/2004
- 45) Kroll, M.H., Hellums, J.D., McIntire, L.V., Schafer, A.I., Moake, J.L.: Platelets and shear stress. *Blood* 5,(88),1525-1541, 1996
- 46) <http://medweb.bham.ac.uk/http/depts/path/Teaching/foundat/athero/Athero1.htm> 12.06.2006
- 47) http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Atherosclerosis/Atherosclerosis_WhatIs.html 12.06.2006

- 48) <http://medweb.bham.ac.uk/http/depts/path/Teaching/foundat/athero/athero7.htm>
12.06.2006
- 49) Öngen, Z., Yılmaz, Y.: Aterosklerozun patogenezi. *Turkiye klinikleri J Int Med Sci* 2,(7),1-9, 2006
- 50) http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Dahili_Tip/Kardiyoloji/Ramazan_Topsakal/Koroner%20Arter%20Hastal%C4%B1klar%C4%B1%20D%C3%B6nem-III.pdf
12.06.2006
- 51) Döven, O., Yurtdaş, M.: Hiperlipidemide korunma kılavuzlarına göre tedavi hedefleri. *Turkiye klinikleri J Int Med Sci* 2,(7),44-53, 2006
- 52) http://www.internetdoktoru.com/pages_koroner.htm 12.06.2006
- 53) <http://www.ahmetalpman.com/brosurler/kalpdamarhastaliklariveriskfaktorleri.pdf>
12.06.2006
- 54) <http://www.kalp-damar.com/kh8.htm> 12.06.2006
- 55) <http://www.ahmetalpman.com/brosurler/koroneranjiyografiveanjiyoplasti.pdf>
12.06.2006
- 56) Benito, B., Masotti, M., Betriu, A.: Advances in adjunctive pharmacological therapy for percutaneous coronary interventions. *Rev Esp Cardiol.* 58,(6),729-43, 2005
- 57) Steven, R.S., Eric, J.T.: Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 7,227–231, 1999
- 58) Craveri, A., Tornaghi, G., Paganardi, L., Ranieri, R., Leonardi, G., Di Bela, M.: Hemorrhologic disorders in obese patients. Study of the viscosity of the blood, erythrocytes, plasma, fibrinogen and the erythrocyte filtration index. *Minerva Med.* 78,(13),899-906, 1987 (Abstract)
- 59) Toth, K., Kesmarky, G., Vekasi, J., Nemes, J., Czopf, L., Kapronczay, P., Halmosi, R., Papp, E., Juricskay, I.: Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. *Clin Hemorheol Microcirc* 21,(3-4),209-16, 1999 (Abstract)
- 60) Lee, A.J., Mowbray, P.I., Lowe, G.D., Rumley, A., Fowkes, F.G., Allan, P.L.: Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 97,(15),1467-73, 1998
- 61) Slyper, A., Le, A., Jurva, J., Gutterman, D.: The influence of lipoproteins on whole-blood viscosity at multiple shear rates. *Metabolism Clinical and Experimental* 54,764-768, 2005

- 62) Yarnell, J.W., Sweetnam, P.M., Rumley, A., Lowe, G.D.: Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease : the Caerphilly Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20,(1),271-9, 2000
- 63) Chien, S.: Blood rheology in myocardial infarction and hypertension. *Biorheology.* 23,(6),633-53, 1986 (Abstract)
- 64) Kameneva, M.V., Garrett, K.O., Watach, M.J., Borovetz, H.S.: Red blood cell aging and risk of cardiovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc.*18,(1),67-74, 1998 (Abstract)
- 65) Muravyov, A.V., Yakusevich, V.V., Surovaya, L., Petrochenko, A.: The effect of simvastatin therapy on hemorheological profile in coronary heart disease (CHD) patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 31,(4),251-6, 2004 (Abstract)
- 66) Resch, K.L., Ernst, E., Matrai, A., Buhl, M., Schlosser, P., Paulsen, H.F.: Can rheologic variables be of prognostic relevance in arteriosclerotic diseases?. *Angiology.* 42,(12),963-70, 1991 (Abstract)
- 67) Craveri, A., Tornaghi, G., Paganardi, L., Ranieri, R., Di Bella, M., Gallo, E.: Hemorrhheologic disorders of red cells in subjects at risk for atherosclerosis. *Minerva Med.* 78,(13),893-8, 1987 (Abstract)
- 68) Fisher, M., Meiselman, H.J.: Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke.* 22,(9),1164-9, 1991 (Abstract)
- 69) Letcher, R.L., Chien, S., Pickering, T.G., Sealey, J.E., Laragh, J.H.: Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. *Am J Med.* 70,(6),1195-1202, 1981 (Abstract)
- 70) Letcher, R.L., Chien, S., Pickering, T.G., Laragh, J.H.: Elevated blood viscosity in patients with borderline essential hypertension. *hypertension.* 5,(5),757-62, 1983 (Abstract)
- 71) Tsuda, Y., Satoh, K., Kitadai, M., Izumi, Y., Takahashi, T.: Chronic hemorheological effects of the calcium antagonist nilvadipine in essential hypertension. *Arzneimittelforschung.* 47,(8),900-4, 1997 (Abstract)
- 72) Ercan, M., Konukoglu, D., Erdem, T., Onen, S.: The effects of cholesterol levels on hemorheological parameters in diabetic patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 26,(4),257-63, 2002 (Abstract)
- 73) Craveri, A., Tornaghi, G., Paganardi, L., Di Bella, M., Gallo, E., Stanzani, M.: Increase in erythrocyte and plasma viscosity in patients with atherosclerotic vasculopathy of different sites. *Minerva Med.* 78,(12),815-22, 1987 (Abstract)
- 74) Price, J.F., Lee, A.J., Fowkes, F.G., Housley, E., Riemersma, R.A., Lowe, G.D.: Influence of high-density lipoprotein cholesterol and rheological factors on the sex difference in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Risk.* 7,(1),49-56, 2000 (Abstract)

- 75) Jones, P.H., Hunninghake, D.B., Ferdinand, K.C., Stein, E.A., Gold, A., Caplan, R.J., Blasetto, J.W.: Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 26,(9),1388-99, 2004
- 76) Gotto, A.M.: Statins: powerful drugs for lowering cholesterol advice for patients. *Circulation.* 105,(13),1514-1516, 2002
- 77) Sacks, F.M.: Low-density lipoprotein lowering therapy: an analysis of the options. *Journal of the American College of Cardiology* 12,(40),2135–8, 2002
- 78) Koh, K.K.: Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovascular Research* 47,648–657, 2000
- 79) Faltaos, D.W., Urien, S., Carreau, V., Chauvenet, M., Hulot, J.S., Giral, P., Bruckert, E., Lechat, P.: Use of an indirect effect model to describe the LDL cholesterol-lowering effect by statins in hypercholesterolaemic patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 20,(3),321-30, 2006
- 80) Baldassarre, S., Scruel, O., Deckelbaum, R.J., Dupont, I.E., Ducobu, J., Carpentier, Y.A.: Beneficial effects of atorvastatin on sd LDL and LDL phenotype B in statin-naive patients and patients previously treated with simvastatin or pravastatin. *Int J Cardiol.* 104,(3),338-45, 2005
- 81) Rosenson, R.S., Tangney, C.C.: Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA.* 279,(20),1643-50, 1998
- 82) Koh, K.K.: Effects of HMG-CoA reductase inhibitor on hemostasis. *International Journal of Cardiology* 76,23–32, 2000
- 83) Gupta, S.: Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment?. *International Journal of Cardiology* 96,131– 139, 2004
- 84) Banyai, S., Banyai, M., Falger, J., Jansen, M., Alt, E., Derfler, K., Koppensteiner, R.: Atorvastatin improves blood rheology in patients with familial hypercholesterolemia (FH) on long-term LDL apheresis treatment. *Atherosclerosis.* 159,(2),513-9, 2001
- 85) Dujovne, C.A., Harris, W.S., Altman, R., Overhiser, R.W., Black, D.M.: Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol.* 85,(3),350-3, 2000
- 86) Empen, K., Geiss, H.C., Lehrke, M., Otto, C., Schwandt, P., Parhofer, K.G.: Effect of atorvastatin on lipid parameters, LDL subtype distribution, hemorrheological parameters and adhesion molecule concentrations in patients with hypertriglyceridemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 13,(2),87-92, 2003 (Abstract)

87) Ciuffetti, G., Lombardini, R., Pirro, M., Lupattelli, G., Mannarino, E.: Clopidogrel: hemorheological effects in subjects with subclinical atherosclerosis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 25,(1),31-9, 2001 (Abstract)

88) Frost, R.J., Otto, C., Geiss, H.C., Schwandt, P., Parhofer, K.G.: Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol.* 87,(1),44-8, 2001

10- ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Malatya'nın Yeşilyurt ilçesinde doğdum. İlkokulu Yeşilyurt ilçesinde, Ortaokul ve Lise eğitimimi ise Malatya' da tamamladım. 1998 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünü kazandım. Bir yıllık İngilizce hazırlık eğitimini tamamladıktan sonra 2003 yılında aynı bölümde lisans eğitimini tamamladım. Yine aynı yıl İnönü Üniversitesi Fen-Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans Eğitimi Fizik Öğretmenliği programına başladım. Bir yıl bu enstitüde eğitim gördükten sonra 2004 yılında buradan ayrılarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım. Halen bu bölümde yüksek lisans eğitimine devam etmekte ve Anabilim Dalının tüm Eğitim-Öğretim ve bilimsel faaliyetlerine katılmaktayım.