



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

CİNNAMON (TARÇIN)'UN KOLESTEROL PROFİLİ VE ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Alper KARAGÖZ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet AKSOY**

Ağustos-2008

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**CİNNAMON (TARÇIN)'UN KOLESTEROL PROFİLİ VE
ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper KARAGÖZ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet AKSOY

Bu tez, Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 2008-2 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ile örnek olan, eğitimimde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet AKSOY'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışkanlığı ve idealizmiyle hepimize örnek olan değerli hocam Doç. Dr. Vedat DAVUTOĞLU'na asistanlığım ve tez dönemim boyunca olan katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarının yanı sıra kendisini bizlere bir hoca yanında bir ağabey gibi de hissettiren kıymetli hocam Doç. Dr. Serdar SOYDİNÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimleriyle sürekli yanımda olan, tez dönemim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. H. Orhan ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım. İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran kıymetli hocalarım Doç. Dr. İlyas AKDEMİR, Yrd. Doç. Dr. İbrahim SARI, Yrd. Doç. Dr. Murat SUCU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteğini ve yardımlarını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Mehmet ÖZASLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel bir uyum dahilinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Zor günlerimde sürekli yanımda olan ve bundan sonra da birlikte yürüyeceğimiz; tez çalışmam boyunca da yardım ve desteğini sürekli hissettiğim sevgili eşim Işık Didem KARAGÖZ'e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Alper KARAGÖZ

Gaziantep, 2008

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.1. Ateroskleroz Oluşum Hipotezleri.....	4
2.2. Aterogenezde Temel Basamaklar.....	7
2.2.1. Endotel Disfonksiyonu.....	8
2.2.2. LDL'nin Oksidasyonu.....	12
2.2.3. Köpük Hücre Oluşumu.....	13
2.2.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu.....	13
2.2.5. Fibröz Kılıf Oluşumu.....	13
2.3. Aterosklerozda Risk Faktörleri.....	14
2.3.1. Klasik Risk Faktörleri.....	15
2.3.1.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri.....	15
2.3.1.1.1. Yaş.....	15
2.3.1.1.2. Cinsiyet.....	15
2.3.1.1.3. Aile Öyküsü.....	15
2.3.1.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	15
2.3.1.2.1. Sigara.....	15
2.3.1.2.2. Hipertansiyon.....	16
2.3.1.2.3. Hiperlipidemi.....	17
2.3.1.2.4. HDL Kolesterol Düşüklüğü.....	22

2.3.1.2.5. Metabolik Sendrom- İnsülin Direnci-Diabetes Mellitus.....	22
2.3.1.2.6. Hareketsiz Yaşam ve Obezite.....	23
2.3.1.2.7. Psikososyal Stres- Depresyon.....	23
2.3.2. Yeni Risk Faktörleri.....	24
2.3.2.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	24
2.3.2.2. Homosistein.....	25
2.3.2.3. Fibrinojen ve Fibrin D- Dimer.....	25
2.3.2.4. Lipoprotein (a).....	26
2.4. Antioksidanlar.....	26
2.5. Fitoterapi.....	27
2.5.1. Tarçın (Cinnamon).....	29
2.5.1.1. Tarihçesi.....	29
2.5.1.2. Tarçın'ın Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Gönüllü Seçimi.....	31
3.2. Tarçın ve Plasebo Kaşelerinin Hazırlanışı.....	32
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler.....	32
3.3.1. Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	32
3.3.2. Total Antioksidan Seviye (TAS)'nin Değerlendirilmesi.....	32
3.3.3. Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Değerlendirilmesi.....	33
3.3.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Değerlendirilmesi.....	33
3.3.5. VCAM-1 ve ICAM-1 Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	33
3.4. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Gönüllülerin Demografik Özellikleri.....	35
4.2. Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	36
4.3. Total Antioksidan ve Oksidan Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....	38
4.4. VCAM-1 ve ICAM-1 Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	39
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	47

ÖZET

CİNNAMON (TARÇIN)'UN KOLESTEROL PROFİLİ VE ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Alper KARAGÖZ
Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet AKSOY
Ağustos 2008, 54 Sayfa

Kardiyovasküler hastalıklar endüstrileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin başta gelen nedeni olup tüm dünyada epidemik hal almıştır. Genetik yatkınlık ateroskleroz için bir risk faktörü olsa da çoğu önlenebilir patoloji ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Dislipidemi koroner arter hastalığı patogenezinde yer alan major önlenebilen risk faktörüdür. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun temel basamağını oluşturur.

Dislipidemi ve ilişkili koroner arter hastalığının şiddet ve insidansında diyet önemli rol oynar. Bu nedenle günlük diyetinde tüketebileceğimiz besin maddelerinin lipid düşürücü ve ateroskleroza karşı koruyucu etkileri önem kazanmaktadır. Çalışmamızın amacı; halk arasında yaygın tüketime sahip olan *Cinnamomum zeylanicum* (Seylan Tarçını)'un sağlıklı bireylerde lipid düşürücü etkisini, endotel fonksiyonları ve total antioksidan kapasite üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamız çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak dizayn edilmiştir. Çalışmamıza 20-35 yaş arası, sigara kullanmayan, sağlıklı 26 kadın, 34 erkek olmak üzere toplam 60 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 60 bireyden 40'ı çalışma grubunu, 20'si kontrol grubunu oluşturmak üzere 2 Grup oluşturulmuştur. Gönüllüler çalışmaya dahil edildikten sonra, tüm gönüllülerin boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerden hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır. Çalışma grubuna günde 3 kez 750mg'lık tarçın (2.25gr/gün) kaşe formunda, kontrol grubuna ise aynı dozda buğday unu yine kaşe formunda plasebo olarak oral yolla verilmiştir. Uygulama 30 gün sürdürülmüş ve 0. ve 30. günlerde toplanan kan örneklerinden lipid profili total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit ile, endotel fonksiyonları VCAM-1, ICAM-1 ile, oksidan ve antioksidan kapasite TAS, TOS ve OSİ parametreleri ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda tarçının total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, toplam antioksidan kapasite, toplam oksidan seviye, oksidatif stres indeksinin ve endotel fonksiyon parametreleri olan VCAM-1 ile ICAM-1 seviyeleri üzerine plasebo ile karşılaştırıldığında olumlu etkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Tarçın, Antioksidan Kapasite, Endotel Disfonksiyonu, Dislipidemi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF CINNAMON AGAINST CHOLESTEROL PROFILE AND ENDOTHELIAL FUNCTIONS

Dr. Alper KARAGÖZ
Residency Thesis, Department of Cardiology
Supervisor: Prof. Dr. Mehmet AKSOY
August 2008, 54 Pages

Cardiovascular disease is a main reason for mortality and morbidity in the industrialized countries and becomes epidemic in a worldwide. Although genetics tendency is a risk factor for atherosclerosis most of pathology which can be prevented has an important role of atherosclerosis development. Dislipidemia is a major risk factor which can be prevented for pathogenesis of coronary artery disease. Endothelial dysfunction forms main step of atherosclerosis.

Diet plays an important role for incidence and severity of dislipidemia and coronary artery disease related with. For this reason, decreasing effect in lipid levels and protector effect against to atherosclerosis of daily nourishment materials becomes important. We aimed to investigate the effects of *Cinnamomum zeylanicum* which has widespread consumption among the people against lipid parameters, total antioxidant status and endothelial dysfunction in healthy individuals.

Our study was designed as double blind, randomized and placebo controlled. Total 60 healthy volunteers who were 20-35 ages and non-smoker were involved in this study: 26 female and 35 male. The volunteers were divided to 2 groups: experimental group (n: 40) and control group (n: 20). Following to the involving volunteers in the study, height and weight measurements of all volunteers was performed. Body mass index (BMI) was calculated from these measures. 750mg cinnamon (2.25gr/day) cachets was given per orally to the experimental group three times in a day and as the same way and the same doses wheat flour was given to the control group as placebo. Experiment was continued during 30 days and blood samples were collected from all volunteers at the beginning and the end of the study. From collected blood samples, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL and triglyceride as lipid profile; VCAM-1 and ICAM-1 as endothelial functions; TAS, TOS and OSI parameters as oxidant and anti-oxidant capacity were evaluated.

At the result of this study, it was not determined that positive effect of cinnamon on the levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, total anti-oxidant capacity, total oxidant capacity, oxidative stress index and VCAM-1, ICAM-1 as compared with the placebo.

Keywords: Cinnamon, Antioxidant Status, Endothelial Dysfunction, Dislipidemia.

KISALTMALAR

ABTS	: 2,2' - azinobis - (3-ethylbenzothiazoline-6- sulfonic acid)
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
EDRF	: Endotel Kaynaklı Relaksasyon Faktörü
EGAŞ	: Eczane Gereçleri Anonim Şirketi
ESH/ESC	: Avrupa Hipertansiyon Birliği/ Avrupa Kardiyoloji Birliği
ET-1	: Endotelin-1
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
hsCRP	: Hassas C-Reaktif Protein
ICAM-1	: İnterselüler Hücre Adezyon Molekülü
IDL	: Orta Dansiteli Lipoprotein
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LOOH	: Lipid Peroksidaz
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MCP	: Monosit Kemotaktik Protein
M-CSF	: M-Koloni Stimülan Faktör
MI	: Miyokard Enfarktüsü
NCEP-ATP III	:Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Heyeti III
NO	: Nitrik Oksit
OSİ	: Oksidatif Seviye İndeksi
Ox-LDL	: Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
PECAM	: Platelet Endotel Adezyon Molekülü
PGI ₂	: Prostatiklin
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

TAS	: Total Antioksidan Kapasite
TF	: Doku Faktörü
TFPI	: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
TG	: Trigliserid
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TK	: Total kolesterol
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TOS	: Total Oksidan Kapasite
TPA	: Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
vWF	: von Willebrand Faktör

TABLO LİSTESİ**SAYFA**

Tablo 1. Endotelden Salgılanan Bazı Mediyatörler.....	11
Tablo 2. Aterosklerozla İlgili RiskFaktörleri.....	14
Tablo 3. Majör Lipoprotein Sınıfları.....	19
Tablo 4. Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması	20
Tablo 5. Çalışma Popülasyonunun Özellikleri	35
Tablo 6. Tarçın Kullanım Öncesi ve Sonrasında Lipid Parametrelerindeki Değişimler.....	37
Tablo 7. Tarçın Kullanım Öncesi ve Sonrasında Antioksidan Parametrelerindeki Değişimler.....	39
Tablo 8. Endotel Fonksiyonunu Gösteren Parametrelerin Sonuçları.....	40

ŞEKİL LİSTESİ**SAYFA**

Şekil 1. Hasara Yanıt Hipotezi.....	5
Şekil 2. Retansiyona Yanıt Hipotezi.....	6
Şekil 3. Oksidatif Modifikasyon Hipotezi.....	7

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) endüstrileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalite'nin başta gelen nedenidir. Dünya çapındaki tüm ölümlerin %30'unun kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Gelişen dünyadaki yaşam şekli değişikliklerine bağlı olarak KVH insidansı arttığından bu rakamın daha da yükseleceği düşünülmektedir.

Yirminci yüzyılda aterosklerozun patogenezinine yönelik büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (1). Yüzyılın başlarında yapılan hayvan deneylerinde arterlerdeki yağlı lezyonların diyetle değiştiği ve sonuçta kolesterolün suçlu olduğu bulunmuştur. Ardından yüzyıl ortalarında insanda lipoprotein partikülleri tanımlanmıştır (2).

Ateroskleroz hem kronik hem de akut belirtiler göstermektedir. Sinsi seyrine rağmen miyokard enfarktüsü, kararsız anjina veya inme gibi aniden ortaya çıkmaktadır (1).

KVH tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır. Aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedenlerdir. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşın ilişkili hastalıkların çoğu sonradan edinilir; yani aterosklerozun genellikle hayatın ileri dönemlerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenemez (3).

Dislipidemi Koroner Arter Hastalığını (KAH) öngören düzeltilebilen önemli bir faktördür. Toplam kolesterol veya düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesiyle KAH atak riski arasında güçlü, bağımsız, sürekli ve yüksek bir ilişki vardır. Bu ilişki kadınlar ve erkekler ile tüm yaş gruplarında açıkça gösterilmiştir.

Endotel hücreleri aterogenezde rol oynayan çok sayıda maddenin ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur.

KVH nedenleri multifaktöriyel olmasına rağmen, bu hastalıkların şiddeti ve insidansında diyet önemli rol oynar. Günümüzde gerek ilaç alımı-hasta uyumu gerekse antihiperlipidemik ilaçların yüksek maliyeti ve ilaç yan etkileri

nedenleriyle hedef kolesterol seviyelerine ulaşmak pek mümkün olmamaktadır. Bu sebeple günlük diyetle tüketebileceğimiz besin maddelerinin lipid düşürücü etkileri önem kazanmaktadır. Günlük diyetimize ek olarak alınan baharatların insan sağlığı açısından farklı olumlu etkileri yapılan çalışmalarla ortaya konmaya çalışılmaktadır. Lezzet ve aromatik koku verici olarak mutfaklarımıza giren tarçının çok eskilerden beri tedavi amaçlı olarak kullanımının bilinmesiyle bu baharatın üzerine odaklanan çalışmaların sayısı artmıştır. Yapılan çalışmalar tarçının antimikrobiyal, antipiretik, diüretik, antidiyabetik, antioksidan ve lipid düşürücü etkilerini göstermiştir. Ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğu hayvan deneyleri olup, plasebo kontrollü insan çalışmaları yok dencek sayıda olup, olan çalışmalar ise doğrudan tarçının etkinliğini araştırmamıştır.

Çalışmamızda halk arasında yaygın tüketime sahip olan *Cinnamomum zeylanicum* (Seylan Tarçını)'un sağlıklı bireylerde lipid düşürücü etkisini, endotel fonksiyonları ve total antioksidan kapasite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Planladığımız bu çalışma tarçının toplam antioksidan kapasite (total antioxidant status,TAS), toplam oksidan kapasite (total oxidant status,TOS) ve endotel fonksiyonları üzerine etkisinin ölçüldüğü ilk çalışma olmasından dolayı orjinal referans niteliğindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz; arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerde endotel fonksiyon bozukluğu ile başlar ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olmaktadır (4).

Ateroskleroz, Batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye sebep olur. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte, tüm dünyada, mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir (5).

Ateroskleroz hem geniş hem de orta boy arterleri tutmaktadır (6). Damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır (7). Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu intima tabakası, lipitler ve enflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (8). Aterosklerotik süreç intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücre kaybı ile birlikte atrofi görülür. Mediyal atrofi sonucu arter dilate olur (7). Postmortem ve intravasküler ultrasonografi çalışmaları aterosklerotik hastalarda yaygın intimal kalınlaşmayı göstermiştir. Asemptomatik hastaların çoğunun koroner veya karotis arterlerinde yaşamlarının ilk on yılında bile intima lezyonları bulunmaktadır (6). Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde, başladığı biliniyor (9). Dolayısıyla bu hastalığın ve tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu çaba sarf edilmelidir (3).

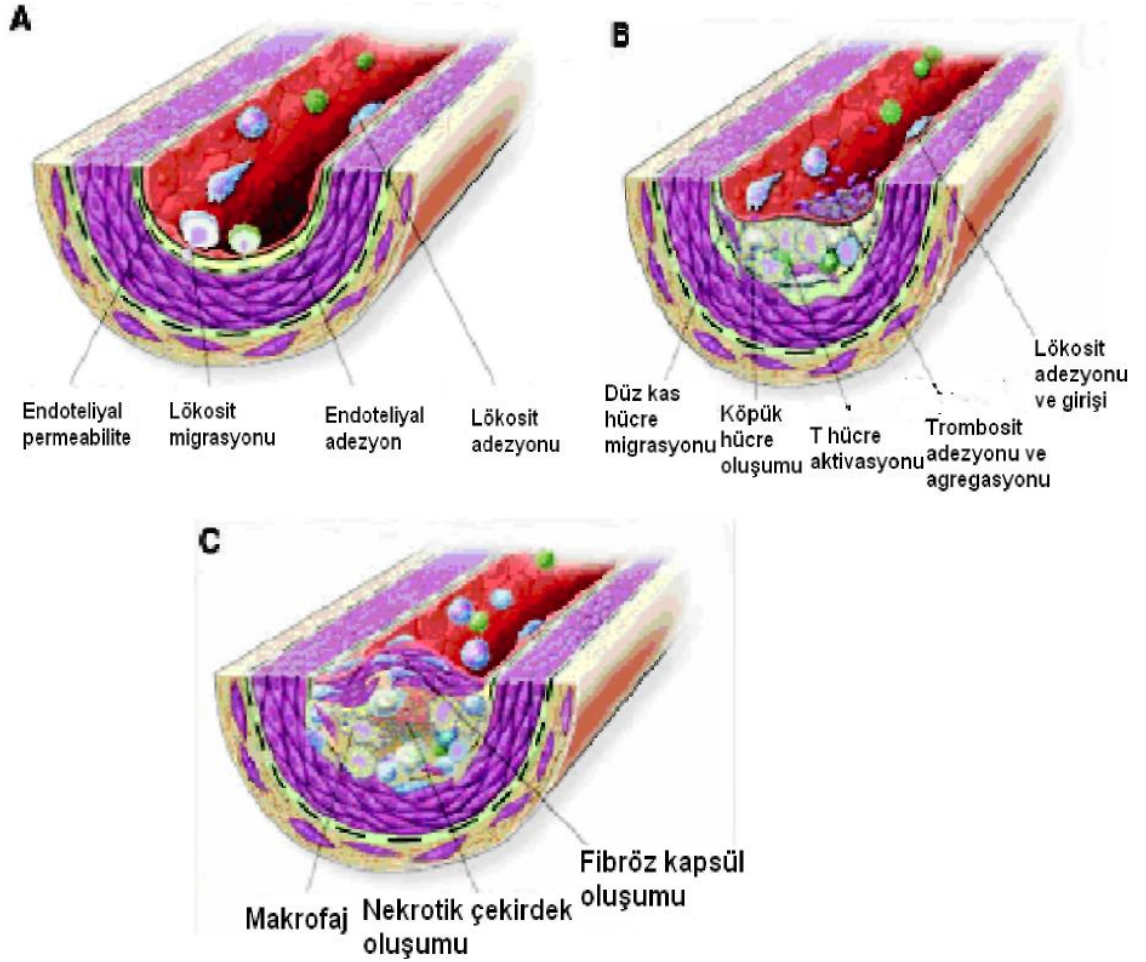
2.1.1. Ateroskleroz Oluşum Hipotezleri

Ateroskleroz gelişimiyle ilişkili kompleks olayları açıklamak için üç farklı hipotez ortaya atılmıştır (10). Bunlar;

- 1) Hasara yanıt hipotezi
- 2) Tutulmaya (retention) yanıt hipotezi
- 3) Oksidatif modifikasyon hipotezi

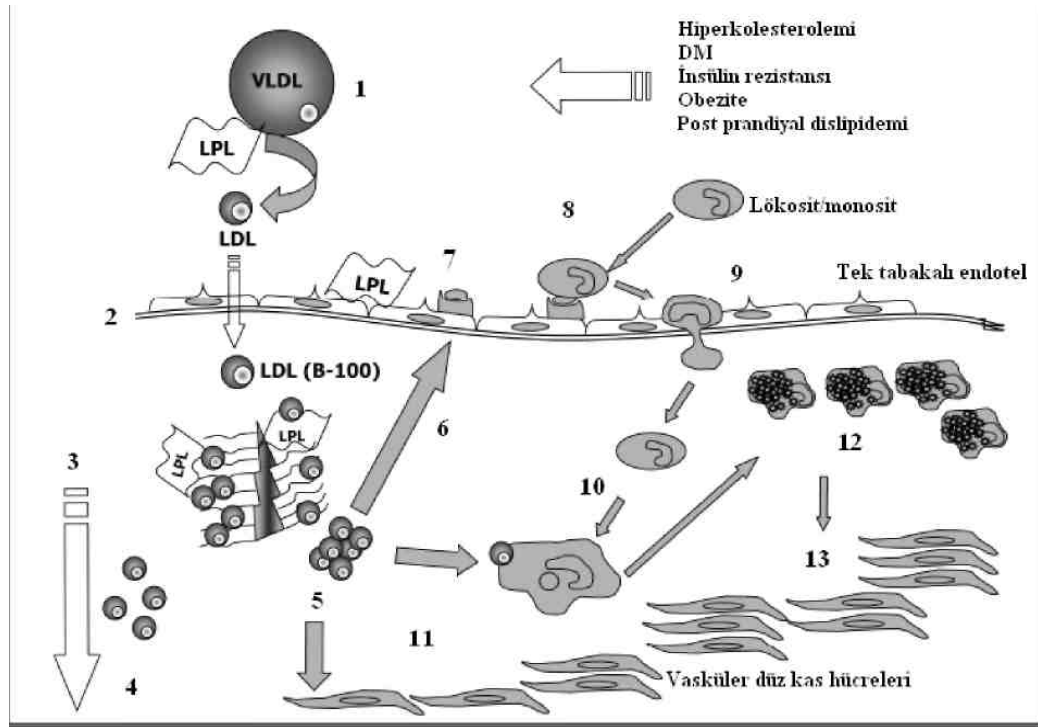
1) Hasara Yanıt Hipotezi: Bugün hala aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu anlamda en fazla kabul gören görüş Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki (“response to injury”) hipotezidir. Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır (11). Endotel hasarı, normal vasküler özellikleri değiştiren bir takım kompensatuvar cevaplara yol açar. Örneğin, hasar, lökosit ve trombositlerin endotele adezyonunu artırır ve lokal vasküler antikoagulan çevreyi prokoagulan bir çevreye dönüştürür. Toplanan lökosit ve trombositler, sitokin, vazoaaktif ajanlar ve büyüme faktörlerini salgırlar ve intima içerisine düz kas hücre migrasyonunu ve onların proliferasyonu ile karakterize olan inflamatuvar cevabı artırırlar (10).

İnflamatuvar cevabın bir diğer komponenti arter duvarı içerisine makrofajların toplanmasıdır. Bu makrofajlar düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerini alarak içi lipid dolu köpük hücrelerini oluştururlar. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşum süreci inflamatuvar cevapla devam eder. Süregelen inflamasyon olayını, sitokin, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin salınımı ile birlikte olan hücresel nekroz izler. Lezyonun otokatalitik olarak genişlemesiyle lezyon lümenine doğru ilerler ve sonunda kan akımını bozar (10) (Şekil 1).



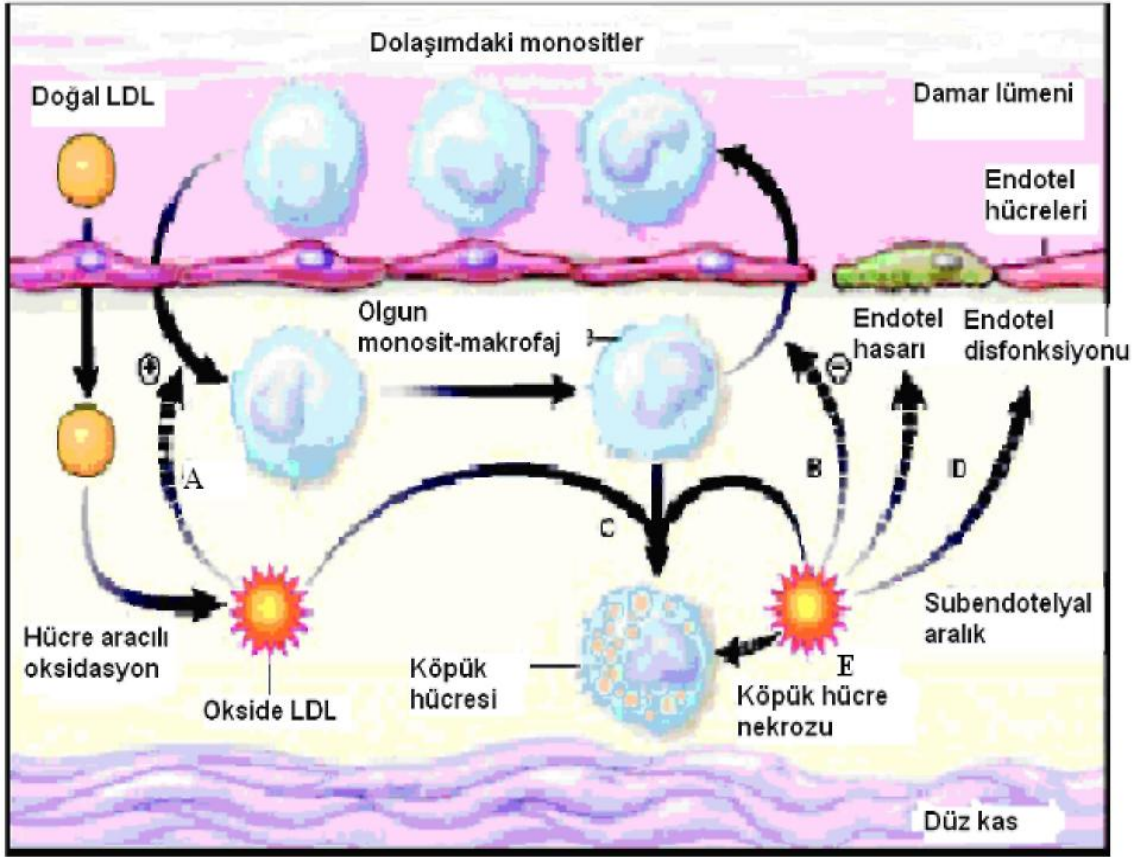
Şekil-1: Hasara yanıt hipotezi (10) (A: Artmış endotel geçirgenliği ve subendotel aralığına LDL birikimi. Endotele lökosit adezyonu ve transmigrasyonu B: T hücre aktivasyonu, lökosit adezyonu, trombosit adezyon ve agregasyonu ile köpük hücre oluşumu C: Süregelen makrofaj birikimi, fibröz kapsül oluşumu ve lezyonun merkezinin nekrozu)

2) Retansiyona Yanıt Hipotezi: Bu hipoteze göre aterosklerozu başlatan olay lipoprotein retansiyonudur. Arter duvarına lipoprotein retansiyonu, ekstrasellüler matriks componentleriyle sıkı olarak bağlantılı gibi görünmektedir. Özellikle, apolipoprotein B-100 içeren lipoproteinlerin, damar duvarına birikiminin inflamatuvar kaskadı tetiklediği düşünülmektedir (10) (Şekil 2).



Şekil 2: Retansiyona yanıt hipotezi (10) (1. Lipoprotein sekresyonu ve lipoliz 2. Artere geçiş 3. Bağlanma ve tutulma 4. Dışarı sızma (efflux) 5. Birikme 6. Kemotaksis 7. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu 8. Eklenme 9. Damar dışına atılma 10. Farklılaşma 11. Modifiye LDL'nin içeri alınması 12. Köpük hücre oluşumu 13. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu)

3) Oksidatif Modifikasyon Hipotezi: Aterosklerozda oksidatif modifikasyon hipotezi, Goldstein ve arkadaşlarının költüre makrofajların kimyasal olarak modifiye olmuş LDL (Ox-LDL) varlığında lipit yüklü hücelere dönüştüğü görüşü ile ortaya çıkmıştır (12). Modifiye LDL'nin in vitro düz kas hücresi ve endotel hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Ox-LDL, monosit ve lenfositler için kemotaktiktir ve Ox-LDL'nin düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Ox-LDL, makrofajlar tarafından köpük hücre oluşumu için daha hızlı oranda alınmaktadır. Ayrıca, Ox-LDL endotel hücreleri gibi bir takım hücelere sitotoksiktir (13) (Şekil-3).



Şekil -3: Oksidatif Modifikasyon Hipotezi (A: Ox-LDL monosit kemotaksisini uyandırır. B: Monosit gidişini engeller. C: Köpük hücre oluşumuna aracılık eder. D: Ox-LDL endotel disfonksiyonu ve hasarına yol açar. E: Ox-LDL birikiminden dolayı köpük hücre nekrozu oluşur.)

2.2. Aterogenezde Temel Basamaklar

Normal Arterin Yapısı

Normal arter üç tabakadan oluşur: Arter duvarı ve kan arasında bariyer oluşturan tunika intima; kalın kas tabakası olan tunika media ve çevredeki organların bağ dokusuyla birleşen, bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya.

Tunika adventisya, çevredeki bağ doku stroması içine devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. İç kısmı fibrözdür, kollagen ve elastinden oluşur. Ayrıca fibroblast, adipositler, mast hücreleri ve sempatik sinir uçlarını içerir.

Tunika media, tek bir hücre tipinden, vasküler düz kas hücresinden oluşan arter duvarının en geniş tabakasıdır. Bu hücreler dairesel tabakalar halinde arter duvarını konsantrik şekilde çevrelerler. Çok miktarda elastik lifler

kas hücre tabakaları arasında lameller oluştururlar (7). Bu yapı sol ventrikül sistolü sırasında oluşan kinetik enerjinin büyük arterler tarafından depolanmasına olanak tanımaktadır (1). En dıştaki elastik lamel, media ve adventisya arasındaki sınırı belirleyen, kalın bir membran olan lamina elastika eksternadır. En içteki elastik lamel, media ve intima arasındaki sınırı oluşturan lamina elastika internadır.

Tunika intima, endotel denen sürekli tek hücre tabakası, bunun bazal membranı ve az miktarda primitif mezankimal hücrelerle birlikte bağ dokusu tabakasından oluşur. Bu tabakada yaşam boyunca ilerleyici intimal kalınlaşma olur. Bu durum, proteoglikanlar, bağ dokusu lifleri ve mezankimal hücrelerin sürekli birikmesine bağlıdır (7). İntima, kanla kritik temas yüzeyini oluşturmaktadır. Arter endotel hücreleri vasküler hemostazda çok önemli mekanizmalara sahip olup arter hastalıklarının patogeneğinde sıklıkla hatalı çalışmaktadır (1). İntima kalınlığında artışa bağlı 'yastıklar' ve arteryel dezorganizasyon, arterlerin dallanma noktalarında bulunur. Burada endotel tabakasinda permabilite artmıştır, proliferasyon hızı daha yüksektir. İntima kalınlaşmıştır, medianın lameller organizasyonu bozulmuştur. Düz kas hücreleri daha hızla proliferere olmaktadır. Bu bölgeler, hücre bölünmesi, doku yenilenmesi açısından önemli bölgelerdir ve vasküler kök hücreleri içerebilirler. Ancak, artmış hemodinamik zorlanmaya karşı, doku yanıtını da yansıtabilirler. Çünkü çoğunlukla akımın bozulduğu yerlerde bulunurlar. Yastıkların lezyon oluşumu için substrat oluşturup oluşturmadığı veya yastık oluşumunu uyaran aynı faktörlerin ateroskleroza da uyarıp uyarmadığı bilinmemektedir (14).

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotelium insan vücudundaki en büyük organ sistemidir ve tek tabaka özelleşmiş hücrelerden oluşur. Mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve bazı fonksiyonları gören vazoaktif maddeleri salıverme becerisi bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun idamesi, antitrombolitik ve antienflamatuar süreçler yer almaktadır (15).

Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T-hücrelerinin endotele adezyonunu

düzenlemektedir. İki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır. İmmünglobulin üst ailesi üyeleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir (16,17). Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektinin erken dönem aterogeneze çok az ilgisi vardır. E-selektin tercihen polimorfonükleer lökositleri bir araya toplamaktadır. Nadiren erken dönem ateromlarda saptanmaktadır (18). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşan inflamatuvar hücreleri çeker ve yakalar, bunların subendotelial aralığa göçünü kolaylaştırır (8). Normal endotelial hücreler, bu molekülleri taşımazlar ama anormal arteriyal shear stresi, okside olmuş subendotelial lipid ve diyabetik hastalarda arter duvarında ileri glikolizasyon ürünleri, bunların ortaya çıkmasını uyarabilir. Aterosklerozun gelişmesinde selektinler ve adezyon moleküllerinin önemi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. VCAM-1 ve ICAM-1 endotel disfonksiyonunu belirlemede kullanılan kan parametrelerinden biridir (19). Hayvan modelleri, inflamatuvar hücre toplanmasının, aterosklerozun patogeneziindeki önemini göstermiştir.

Damarlar normal şartlarda büyük ölçüde endotelial nitrik oksit (NO) sentezi ve salınımına bağlı olarak vazodilatasyon durumundadır. NO, endotelde L-arjinin'den NO sentaz ile üretilir (20). Endotel kaynaklı NO bilinen en potent vazodilatördür (21). NO, vazorelaksasyona neden olur, konstriktif faktörlerin (ET-I gibi) salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, platelet agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (20,22). Bu vazoaaktif, antibüyüme, antiinflamatuvar, antitrombotik etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (20). NO aktivitesindeki azalma media tabakasında kalınlaşmaya ve/veya myointimal hiperplaziye neden olur, vasküler lezyonların gelişimi hızlanır ve bu da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (21). Endotel disfonksiyonun da rol alan bir diğer faktör ET-I'dir. ET-I, endotelin polipeptit ailesine ait olan ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen potent bir vazokonstriktör polipeptittir (23-26). İnaktif prekürsörü büyük ET-I tarafından yıkılan ET-I'in plazma yarı ömrü 2-5 dakika gibi kısa bir süredir, çünkü endotelin reseptörlerine bağlanarak dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılır ve enzimatik yıkıma uğrar (23). Büyük ET-I

plazmada ET-I'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve daha yavaş temizlenir, bu nedenle bu peptidin ölçümü ET-I sentezini daha doğru yansıtır. ET-I çeşitli dokularda endokrin, otokrin, parakrin olarak etki eder (25). En potent endojen vazokonstriktör madde olan ET-I'in ayrıca vasküler düz kas hücreleri için büyüme faktörü olduğu ve bu etkilerinden dolayı da vasküler hipertrofi ve aterosklerozda rol aldığı bilinmektedir (25,27-30). Ayrıca ET-I'in vasküler düz kas hücrelerinde NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (31). ET-I'in obezlerde, insülin bağımlı ve bağımlı olmayan diyabet de ve endotel disfonksiyonunun rol oynadığı KAH, esansiyel hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (31-35).

Sağlıklı bireylerde endotel uyarısının baskın etkisi vazodilatasyondur (36). Ancak hipertansiyon, DM, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır (36). Endotel disfonksiyonunun karakteristik özelliği antiaterosklerotik molekül olan NO'nun biyoaktivitesindeki azalmadır (37). Endotelyal disfonksiyonda uygunsuz vazokonstriksiyon oluşur. Endotelyal hasar genellikle yüksek shear stres ve yüksek oksidatif stresten kaynaklanır ve oksidatif stres düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonuna yol açar. Bu ürünler anormal NO sentezine ve eş zamanlı olarak vazokonstriksiyon, inflamasyon ve koagülasyonu arttıran maddelerin salıverilmesine sebep olur. İnflamatuar hücreler okside LDL ile reaksiyon göstererek köpük hücreleri oluştururlar. Bu da endotelyal hücre ölümü ve/veya disfonksiyonu, hücre dışı matriks sindirimi vasküler düz kas proliferasyonuna sebep olur. Endotelyal disfonksiyon daha sonra subklinik ateroskleroza ve nihayetinde akut koroner ve vasküler sendromlara ilerleyebilir.

Endotelyal disfonksiyon genellikle aterosklerotik hastalıktan önce olduğundan endotel disfonksiyonunun erken dönemde belirlenmesi ateroskleroz için yüksek riskli hastalara daha erken tanı konmasını sağlayabilir. Endotel disfonksiyonunun şiddeti ne kadar fazlaysa kardiyovasküler hastalık riski o kadar fazladır. Endotel disfonksiyonu olan hastalarda koroner arterler anjiyografik olarak normal olsa bile miyokard iskemisi gelişebilir (sendrom X) (15).

Birçok araştırmacı endotelial disfonksiyonun genellikle anlamlı aterosklerotik stenotik plakların olmadığı periferik arterlerde değerlendirmiştir. Bu konduit damarlarda vazomotor tonusun kötü olması koroner arteriyal endotelial disfonksiyon ile iyi korelasyon gösterir ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar için prediktiftir. Bu nedenle endotel disfonksiyonu tüm vasküler ağacı etkileyen sistemik hastalığın bir belirteci olarak kabul edilir (15) (Tablo 1).

Tablo-1: Endotelden salgılanan bazı mediyatörler (38)

Vasodilatatörler	Sellüler Adhezyon Molekülleri	Koagulan-Fibrinolitikler
NO (Nitrik Oksit) veya EDRF"Endothelium Derived Relaxing Factor"	VCAM-1 "Vascular Cell Adhesion Molecule"	vWF (Von Willebrand Factor)
Hiperpolarizan Faktörler	ICAM-1 "Intercellular Cell Adhesion Molecule "	TPA (Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü)
PGI ₂ (Prostasiklin)	E-Selektin	PAI (Plazminojen Aktivatör İnhibitorü)
Bradikinin	PECAM "Platelet endothelium adhesion molecule"	TF (Doku faktörü)
Asetilkolin		Protein C ve S Faktör V ve VIII aktivatörü
Vazokonstriktörler	Büyüme Faktörleri	Kemokinler
Endotelin	VEGF "Vascular endothelial growth faktor"	MCP (Monosit kemotaktik Protein)
Anjiotensin II	PDGF "Platelet-derived growth Faktör"	Interlökin - 8
Thromboksan A ₂	TGF "Transforming growth factor "	
	"Heparin-binding epidermal growth faktor"	
	M-CSF "M-colony stimulating faktor"	

2.2.2. LDL'nin Oksidasyonu

Lipoproteinlerin modifikasyonlara uğramasının ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynadığı (39,40), özellikle aterosklerotik lezyon gelişimini hızlandırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklediği, vazodilatasyonu azalttığı ve endotel hücrelerde toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (41). LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (42). Okside LDL (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır (43). Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (44).

Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler (LDL), endotel hücreleri tarafından alınarak oksitlenir. Okside LDL'nin aterogenezdaki etkileri şu şekilde sıralanabilir:

- Çöpçü (scavenger) reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosite edilir.
- Arter duvarında interlökin-1 'in salınımını stimüle ederek aterogenezi artırabilmektedir.
- NO'nun endotel hücreleri üretimini azaltarak, prostasiklin üretimini artırarak, prostaglandin ve prostaglandin prokürsörlerini stimüle ederek platelet adezyonunu ve agregasyonunu stimüle eder.
- Endotel hücreleri ve makrofajları uyararak monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve makrofaj koloni-stimüle edici faktör (MCSF) sentezini indükler.
- Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki gösterir.
- Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.
- Endotel adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve T-lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır.
- Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.
- Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyandır.
- İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler (45).

Günümüzde LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki, endotel hücrelere Ox-LDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ilk olarak ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (46).

2.2.3. Köpük Hücre Oluşumu

LDL molekülünün ilk modifikasyonu endotel hücresinde olur. Okside LDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipoksigenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisiyle tekrar okside edilir. Makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri biçiminde depo eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Düz kas hücrelerinin üzerinde de çöpçü reseptörler vardır. Bu hücrelerde okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur. Erken evrelerdeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir (45).

2.2.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır; dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması yada köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (45).

2.2.5. Fibröz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibroz bir başlıkla örtülüdür. Fibroz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da

artar. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom denir. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz tabakanın miktarı, plağın zedelenebilirliğini belirler (45).

2.3. Aterosklerozda Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık gelişmiş ülkelerde ölümün tek ve en sık rastlanılan nedenidir. Kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısı direk koroner arter hastalığı ve diğer %20'si inmenin sonucudur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve sigara gibi birçok risk faktörü değiştirilebilirler ve denemeler bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının vasküler riski azalttığını göstermiştir (1).

Tablo 2. Aterosklerozla İlgili Risk Faktörleri (47)

A) Klasik Risk Faktörleri:	
1 - Değiştirilemeyenler: Yaş, cinsiyet, aile öyküsü	
2- Değiştirilebilenler: Sigara, hipertansiyon, DM, dislipidemi, obezite, fiziksel inaktivite	
B) Yeni Risk Faktörleri:	
1- Koagülasyon eğilimini artıran faktörler:	
Fibrinojen	Faktör VII yüksekliği
PAI-I	Faktör VIII yüksekliği
Hiperhomosisteinemi	Doku plazminojen aktivatörü
Lipoprotein (a) yüksekliği	Von-Willebrand faktör (VWF) yüksekliği
2- İnflamasyon göstergeleri:	
Fibrinojen	İnterlökin-6 (İL-6)
C-reaktif protein	Tümör nekrosis faktör (TNF) alfa
İnterselüler adezyon molekülü I (ICAM-I)	

2.3.1.1. Klasik Risk Faktörleri

2.3.1.1.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

2.3.1.1.1.1. Yaş

Amerikan kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görölmektedir. Avrupa Hipertansiyon Birliği/Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESH/ESC) 2003 Hipertansiyon Kılavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş üstü, kadınlarda ise 65 yaş ve üstü alınmaktadır (48,49).

2.3.1.1.1.2. Cinsiyet

Cinsiyetin erkek olması birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır.

2.3.1.1.1.3. Aile Öyküsü

Ailede veya birinci derecede erkek akrabalarından 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında olanlarda koroner arter hastalığının bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 12 kat daha fazladır. Bu yatkınlığın bir kısmı genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında; tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, DM ve diğer metabolik bozukluklar gibi poligenetik bozukluklar vardır.

2.3.1.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.3.1.2.1. Sigara

Sigara tüketimi koroner arter hastalığı açısından tek, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içmeyenler arasında bile sigaraya pasif maruz kalma ve pipo tüketimi ile inhale edilen dumanın da koroner riski arttırdığını fark etmekteyiz (50). Pasif sigara içiciliği sağlıklı genç sigara içmeyenler arasında bile koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden

olabilmektedir (51). Sigara içiminin kesilmesi, sigara içmeye devam edenlerdeki mortaliteyle karşılaştırıldığında koroner kalp hastalığı mortalitesini %36 azaltmıştır. Bu etkinin derecesi yaş, cinsiyet, ülke ile değişmemektedir (52). Riskteki bu azalma aspirin, statinler, beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı gibi diğer sekonder önleme girişimindeki kadar yüksek düzeydedir (53). Kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve miyokardın oksijen temininin azalmasının ötesinde sigara içmek aterosklerozu çeşitli diğer mekanizmalar ile etkilemektedir. Uzun süreli sigara içimi LDL oksidasyonunu artırabilir ve endotele bağlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar. Akut olduğu kadar kronik sigara tüketimini takiben disfonksiyonel endotelial NO biyosentezi ile bu son etki arasında direk bağlantı kurulmuştur (54). Sigara içmenin ek olarak hassas C-reaktif protein (CRP), çözülebilir ICAM-1, fibrinojen ve homosisteinin düzeylerinin yükselmesi dâhil olmak üzere olumsuz homeostatik ve enflamatuvar etkileri vardır (55). Sigara içmek spontan trombosit agregasyonu (56), monositlerin endotel hücrelerinin adezyonunun artması (57), doku plazminojen aktivatörü ve doku yolu inhibitörü dâhil endotelden türemiş fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerde tersinir değişimlerle ilişkilidir (58). Sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında koroner spazm prevalansı daha yüksektir ve ventrikül aritmileri açısından eşikleri düşüktür (59).

2.3.1.2.2. Hipertansiyon

Sigara tüketiminin aksine hipertansiyon sessiz bir risk faktörüdür ve prevalansı giderek artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda sistolik ve diastolik kan basıncının kardiyovasküler risk gelişimine birlikte katkısının fark edilmesi risk saptamadaki stratejileri değiştirmiştir (60). İzole sistolik hipertansiyon özellikle toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından en azından diastolik kan basıncı kadar önemlidir (61). Bu etkiler yaşlılarda ve kardiyovasküler riski olduğu bilinenlerde en fazladır. Framingham Kalp Çalışmasında normalin üst sınırındaki kan basıncı (sistolik kan basıncı 130-140 mmHg, diastolik kan basıncı 85-89 mmHg) bile düşük seviyeler ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat arttırmaktadır (62).

Damar duvarı sertliğinin potansiyel göstergesi olan nabız basıncı, hem ilk hem de tekrarlayan miyokard enfarktüsünü tahmin eder (63). Sistolik ve diastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı özellikle kalp yetmezliğinde olmak üzere kardiyovasküler olayları bağımsız tahmin ediyor görünmektedir (64). Bu veriler arteriyal kompliyans ve sertliğin sol ventrikül hipertrofisi gelişimi kadar aterogenezdeki önemini de vurgulamaktadır.

Meta analizler kan basıncında 4-5mmHg kadar az düşmelerin inme, vasküler mortalite, konjestif kalp yetmezliği ve toplam koroner kalp hastalığı riskinde orta yaşta, yaşlılar arasında ve diyabet veya periferik arter hastalığı gibi yüksek riskli gruplarda klinik olarak anlamlı ve büyük azalma ile sonuçlandığını göstermektedir (65). Hipertansiyon kontrolüne yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımların uzun dönem başarıları sıklıkla düş kırıklığına sebep olmuştur. 192.000 hastayı kapsayan kırk iki çalışmanın meta analizinde düşük doz diüretiklerin plasebo ile karşılaştırılması toplam koroner kalp hastalığında %21, konjestif kalp hastalığında %49, inmede %29 ve kardiyovasküler mortalitede %19 azalma olduğunu göstermiştir (66). Kombine tedaviler sıklıkla daha üstündür. Üç yüz elli dört çalışmanın meta analizinde düşük dozlarda çoklu ilaç kombinasyonlarının sistolik kan basıncını 20 mmHg ve diastolik kan basıncını 11 mmHg düşürebileceği hesaplanmıştır. Bunlar inmede %63 ve koroner kalp hastalığında %46 azalma ile sonuçlanabilecek etkilerdir (67).

2.3.1.2.3.Hiperlipidemi

Lipoproteinler globuler, lipit ve protein moleküllerinin karışımı olan yüksek moleküler ağırlıklı parçacıklardır (68). Lipidlerin kanda taşınabilmelerini gerçekleştiren lipoproteinler büyüklükleri, yoğunlukları, elektroforetik göçleri, lipid ve protein içeriklerine göre farklı ailelere ayrılabilirler. Lipoproteinler merkezlerinde kolesterol esterleri ve trigliseridler gibi hidrofobik molekülleri, dışa bakan yüzeylerinde ise kolesterol ve fosfolipidler gibi daha hidrofilik lipidleri ve apoproteinleri içerirler (68,69).

Lipoproteinler 5 ana sınıfa bölünen bir heterojen gruptur (Tablo 3). Bu sınıflar;

- Şilomikronlar
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)
- Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL)

- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) (69).

Her sınıf kendi lipit ve apolipoprotein kompozisyonuna, boyutuna ve yoğunluğuna sahiptir. Her apolipoprotein kendi spesifik metabolik fonksiyonlarına sahiptir (68).

Birçok araştırmada koroner arter hastalığı riskinin, serum total kolesterol ve düşük dansiteli kolesterol (LDL) düzeyleri ile doğru ve yüksek dansiteli kolesterol (HDL) düzeyi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Yüksek trigliserit (TG) düzeyi tek başına yalnız orta derecede bir risk faktörü iken yüksek serum kolesterol düzeyi ile birlikte olduğunda önemi artar (70).

Lipoproteinlerin çeşitli reseptörler vasıtası ile dolaşımdan, vücut sıvılarından ve interstisyel boşluklardan alınmalarından sonra, içerdikleri kolesterol ve triasilgliseroller (trigliseridler) farklı yollarla metabolize olurlar. Triasilgliseroller adipoz ve kas dokularına taşınarak yağ asitleri olarak depolanır veya enerji üretimi için okside olurlar. Kolesterol ise karaciğer, barsak ve diğer ekstrahepatik dokular arasında devamlı olarak taşınır (69).

Fazla karbonhidrat karaciğerde TG'e dönüştürülür ve bunlar dışarı çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) olarak salınır; çevre dokularda lipoprotein lipazın etkisiyle TG alınır ve geriye kolesterolden zengin LDL kalır. LDL kolesterolü membran yapımında, steroid üretiminde ve karaciğerde safra asidi üretiminde kullanılmak üzere çevre dokulara taşır. Hücre membranları ve lipoproteinler yıkıma uğradıkça kolesterol plazma içine sağlanır ve HDL üzerinde taşınır (70).

Tablo 3. Majör Lipoprotein Sınıfları (71).

Tip	Yapım yeri	Majör lipitler	Majör Apolipoproteinler
Şilomikronlar	İB	% 85 TG	B48, AI, AIV
Şilomikron artıkları	İB	% 60 TG	B48, E
		% 20 kolesterol	
VLDL	KC	%55 TG	B100, E, CI,CII,CIII
		%20 kolesterol	
IDL	VLDL	% 35 kolesterol	B100, E
		%25 TG	
LDL	IDL	% 60 kolesterol	B100
		%5 TG	
HDL	KC	%25 fosfolipit	AI, AII, CI, CII, CIII, E
	İB	(%50 protein)	
	Plazma		

Kolesterol seviyesi ile ilgili olarak farklı kılavuzlarda farklı değerler sınır olarak belirlenmiştir. Aralarında küçük farklılıklar vardır. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) 2002 Koruma ve Tedavi Kılavuzu, kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile ilgili olarak 2001'de Amerika'da yayınlanan Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Heyeti III (NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III) kriterlerini benimsemiştir. Buna göre lipid düzeylerinin sınıflandırılması Tablo 4'de görülmektedir (4,48).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayınladığı Avrupa Kılavuzu'ndaki lipid değerleri ise biraz daha farklıdır: Toplam plazma kolesterolü <190 mg/dL ve LDL-K <115 mg/dL olmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve diyabetiklerde hedefler daha düşük olmalıdır. Toplam plazma kolesterolü <175

mg/dL, LDL-K <100 mg/dL olmalıdır. Trigliseridlerin >150 mg/dL olması artmış KVH riskini yansıtır (4).

Tablo 4. Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (4,48)

	TK (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	TG (mg/dl)
Optimal	<200	<100	<150
Normal	<200	100-129	<150
Sınırdaki Yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-500
Çok Yüksek		≥190	>500
HDL-K: <40 mg/dl düşük; >60 mg/dl yüksek.			

Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. LDL-K en aterojenik lipoprotein olup HDL-K ise koruyucudur (72).

Kolesterolün %60-70' i LDL şeklinde taşınır ve total kolesterol ölçümleri genellikle LDL düzeylerini yansıtır. Erkeklerde ve kadınlarda koroner kalp hastalığı riski LDL ve total kolesterol düzeyleri ile orantılıdır. Çevre dokulara kolesterolü LDL taşır. Serumda yüksek LDL düzeyleri hasar görmüş endotel ile etkileşerek ateroskleroz oluşumunu hızlandırır. LDL oksidasyonu bunu hızlandırabilir (70). LDL-K ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. LDL-K vasküler düz kas hücreleri için mitojenik ve proapoptotiktir (72). Aterosklerozun patogenezinde LDL-K'ün oksidatif modifikasyonunun da rolü olduğu düşünülmektedir (72,73). LDL-K'ün okside olmasının aterojenitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (74). KAH riski açısından LDL-K'ün içeriği de önemlidir (75). LDL lipoproteinlerin heterojen bir koleksiyonudur ve farklı boyut ve yoğunlukta olan alt tiplere ayrılabilir; LDL'nin en az 15 farklı alt türü mevcuttur. Ama tüm LDL partikülleri aynı aterosklerotik potansiyele sahip değildir. LDL'nin boyutu aterosklerotik risk ile ters orantılıdır. Bu sınıflar arasındaki temel farklılık kolesterol moleküllerinin, apolipoprotein B'ye olan oranıdır (15). Küçük ve yoğun LDL-K oksidasyona daha

yatkın olduğu için daha aterojeniktir. Küçük ve yoğun LDL-K'e LDL-K B paterni, büyük ve daha az yoğun olanlarına LDL-K A paterni denmektedir (75). Yüksek trigliserid (TG), düşük HDL-K, trunkal obeziteli ve hipertansif kişilerde LDL-K B paterni daha sıktır. Ayrıca bu kişilerde insülin direnci daha fazla bulunmuştur.

HDL-K ile KAH arasında ise ters ilişki vardır (76). Koroner arter hastalığı olduğu anjiyografi ile kanıtlanmış hastaların daha sıklıkla LDL düzeyleri yüksek değil aksine HDL düzeyleri düşük tespit edilmiştir. Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL-K tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir. HDL kolesterolün periferik katabolizmasını artırır. Ayrıca ateromatöz lezyonlarda aterogenezi arttıracılabilecek okside fosfolipidlerin düzeylerini azaltabilen antioksidan enzimleri de taşır (1). HDL-K'nün plazmadaki her 1 mg/dl'lik artışı kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini %3, erkeklerde %2 azaltmaktadır (72). Düşük HDL kolesterol düzeyine neden olan durumların pek çoğu başka faktörlere sekonder olup sigara kullanımı, obezite ve fiziksel inaktivite sonucunda HDL kolesterol düzeylerinde azalma meydana gelmektedir. Tip II diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve herhangi bir sebebe bağlı hipertrigliseridemi gibi durumların tamamında HDL düzeyleri düşüktür. Beta blokerler, tiazid diüretikleri, androjenler ve projestinler gibi ilaçlar da HDL düzeylerinde azalmaya neden olabilmektedirler. Bununla birlikte HDL düzeyleri düşük olan pek çok kişide düşük HDL düzeyinden sorumlu genetik bir neden bulunmaktadır (19).

Metabolik sendromları olan kişilerde ve diyabetik hastalarda plazma trigliserit düzeylerinde yükselme, en sık viseral (abdominal) obezite varlığında ve kaloriden, karbonhidratlardan ve doymuş yağlardan zengin diyetle birlikte görülür (1). Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek TG düzeyi ile KAH arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri ile trigliserit seviyeleri arasındaki sıkı bağ açısından yükselmiş trigliserit düzeyleri toplam risk değerlendirmesine girmelidir. Bu sıkı bağ trigliserit yükselmesinin nedeninin göz önünde bulundurulması konusunda uyarıcı olmalıdır (1).

2.3.1.2.4. HDL-Kolesterol Düşüklüğü

HDL kolesterolün ateroskleroz gelişmesinde koruyucu bir rolü vardır. Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL-K tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla sağlandığı sanılmaktadır. HDL kolesterolün 60 mg/dL'nin üzerinde olması KVH riskini azaltır ve risk hesaplanmasında bir risk faktörünün düşürülmesini sağlar. HDL-kolesterol düşüklüğü NCEP ATP III kriterlerine göre: kadınlarda <50 mg/dL, erkeklerde <40 mg/dL olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Kılavuzu'na göre ise kadınlarda <46 mg/dL, erkeklerde <40 mg/dL şeklinde belirtilmektedir.

2.3.1.2.5. Metabolik Sendrom - İnsulin Direnci - Diabetes Mellitus (DM)

Ateroskleroz ve DM gelişimi ortak bir enflamatuvar yol üzerinden gerçekleşmektedir. Diyabetli hastaların kardiyovasküler atak geçirme riski diyabetik olmayanlara göre 5 kat artmıştır. Diyabetik hastalardaki ölümlerin yaklaşık 3/4'ü koroner arter hastalığı sonucunda olmaktadır. Diyabetik hastaların majör arterlerinde ve mikrovasküler dolaşımında ateroskleroz gelişimi artmıştır (77). Diyabet'in birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL örüntüsü, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda tromboza eğilim de vardır. DM'de LDL-K düzeyi normal olabilir, fakat küçük yoğun LDL-K yüksek olabilir. Ayrıca lipoproteinler glikolize olabilir ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir. Bunun ötesinde, kalp ve damar hastalık riskinin klinik diyabet ortaya çıkmadan çok önce arttığı gösterilmiştir. Diyabet teşhis edilmeden önce kalp ve damar olayı geçirme riski 3 kat artmıştır. Benzer biçimde, metabolik sendrom ve insülin direnci de majör kalp damar hastalığı risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış koroner arter hastalığına eşit derecede riskli kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda mikroalbuminüri derecesinde nefropati bulunması risk oranını daha fazla artırır. Diyabetik hastalarda inme ve periferik damar hastalığı görülme sıklıkları da anlamlı derecede artmıştır (78).

2.3.1.2.6. Hareketsiz Yaşam ve Obezite

Obeziteyi diğer koroner risk faktörlerinden ayıran başlıca özellik, bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermesidir. Obezite ile koroner arter hastalığı (KAH) riski arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu ve erişkin çağında orta derecede kilo alımının KAH riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu doğrusal ilişki obeziteyle diğer bazı koroner risk faktörleri için de söz konusudur. Obeziteyle diğer koroner risk faktörleri arasındaki sıkı ilişki göz önüne alındığında, değişik obezite gruplarında yer alan KAH olgularında, diğer koroner risk faktörlerinin dağılımının farklılık gösterip göstermemesi hastanın sekonder olarak korunması açısından önem taşıyabilir (79).

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz yağlanmayı engelleyerek, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstererek kalbi korur. Egzersizin kalbi koruyucu etkileri; vücuttaki yağlanmayı, diyabet insidansını, kan basıncını azaltması; vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstermesidir. Egzersiz ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirir; insulin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırır.

Özellikle abdominal obezite fiziksel aktivite düzeylerinden bağımsız olarak kadınlarda ve yaşlı erkeklerde vasküler riski öngördürür. Kilo kontrolü, koruyucu kardiyolojinin en önemli hedeflerinden biridir (78).

2.3.1.2.7. Psikososyal Stres – Depresyon

Psikososyal stres ve depresyon kalp ve damar riskini artırır ve bazı klinisyenler tarafından kalp ve damar risk faktörü olarak kabul edilir. Son çalışmalarda, psikososyal stres ile trombosit ve endotel hücre fonksiyon bozukluğu, metabolik sendrom ve ventrikül aritmileri arasında bağlantılar bulunmuştur. Akut streslerin koroner olay gelişiminde önemli bir faktör olduğu uzun zamandan bu yana bilinmektedir. Son zamanlarda iş hayatına bağlı stresin de miyokard enfarktüsü (MI) ve inme riskini yaklaşık 2 kat artırdığı bulunmuştur. Klinik depresyon koroner arter hastalığı gelişiminde güçlü bir öngördürücüdür.

Son yıllarda yapılan bir meta analizde, klinik depresyon (göreceli risk: 2.7) ve depresif duygu durumu (göreceli risk: 1.5) tanısıyla izlenen hastalarda takipler sırasında koroner arter hastalığı gelişim riskinin arttığı gözlenmiştir. Depresyon aynı zamanda hipertansiyon, sigara kullanımı ve fiziksel inaktivite ile yakın ilişki içindedir. Tüm bu bulgularla birlikte depresyonlu hastalarda trombosit aktivasyonu, CRP düzeylerinin artması ve kalp hızı değişkenliğindeki azalma; depresyonun kalp ve damar olaylarının gelişiminde bağımsız bir öngördürücü olduğunu göstermektedir (80).

2.3.2. Yeni Risk Faktörleri

2.3.2.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Son 10 yıl içinde, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun rolü konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. Aterosklerotik olayın başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır. Aterosklerotik plağın oluşturduğu darlık derecesinden ziyade plak patolojisinin akut iskemik olaylarda belirleyici rol oynadığı görülmüştür. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ile ilişkilidir. C-reaktif protein, karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir ve protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür. Fonksiyonel olarak CRP, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir. C-reaktif proteinin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsan endotel hücre hücrelerinde ise CRP, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi hücre adhezyon moleküllerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlar. C-reaktif protein

okside LDL-K'ye ve kısmi olarak yıkıma uğramış LDL-K'ye bağlanarak kompleman aktivasyonunu gerçekleştirir ve LDL-K'nin makrofajlar tarafından alımını kolaylaştırır (81).

Geniş çaplı birçok epidemiyolojik çalışmada CRP'nin yüksek duyarlılık olarak ölçüldüğü takdirde (hsCRP) sağlıklı bireylerde bile Mİ, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yeni bulunan kalp ve damar hastalık risk faktörleri içerisinde öngördürücü değeri en yüksek olan belirteç "hsCRP"dir. Yapılan çalışmalar, hsCRP düzeylerini düşürmenin kalp ve damar olaylarını azalttığını göstermiştir. Klinik kullanımda en yararlı olan enflamatuvar belirteç hsCRP iken; interlökin-6, intersellüler adezyon molekülleri (ICAM-1), P-selektin, miyeloperoksidaz gibi belirteçlerin de vasküler risk öngördürücüleri olduğu gösterilmiştir (78).

2.3.2.2. Homosistein

Homosisteinin KVH riskini hangi mekanizmalarla artırabildiği tam olarak anlaşılammıştır. Ancak homosistein direkt olarak kan damarı duvarındaki endotel hücrelerine hasar veriyor gibi görünmektedir, böylece her ikisi de aterosklerozun erken belirtileri olan intima-media kalınlığı artışına ve akıma bağlı dilatasyonun azalmasına yol açmaktadır. Homosistein yüksekliğinin vasküler fonksiyon üzerindeki olası etkileri şunlardır:

- Kan damarlarını döşeyen hücreler üzerinde direkt hasar yapar.
- Prooksidan düzeylerini artırır.
- Kanın pıhtılaşmasını artırır.
- Kan damarının esnekliğini azaltır.
- Kan damarının sertleşmesine neden olur. Bu etkiler en sonunda KVH'lara neden olabilecek olan vasküler hasara ve kolesterol birikimine yol açabilir.

2.3.2.3. Fibrinojen ve Fibrin D-Dimer

Fibrinojen, trombosit agregasyonunu ve kan viskozitesini artırır ve trombinle birlikte pıhtı oluşumunun son basamağını meydana getirir. Yaş, obezite, sigara kullanımı, diyabet, yüksek LDL kolesterol düzeyleri ile ilişkilidir. HDL kolesterol, alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve egzersiz düzeyi ile ters

ilişkilidir. Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır. Birçok büyük çalışma, fibrinojen düzeylerinin ileride olabilecek kalp ve damar olaylar ile sıkı bağlantısı olduğunu göstermiştir (1).

2.3.2.4. Lipoprotein (a)

Lp(a)'nın LDL, apolipoprotein B ve plasminojene yapısal benzerliği dolayısı ile aterogenezde rol alabileceği düşünülmüştür. Birçok retrospektif ve kesitsel çalışmada Lp (a) düzeyleri ile kalp ve damar olaylar arasında bir ilişki bulunmuştur. Ancak, öteki risk faktörleri ile birlikte olduğunda daha fazla anlam kazandığından Lp(a) yüksekliği olan bireylerde öteki risk faktörleri mutlaka tedavi edilmelidir (78).

2.4. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Hücrelerin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler (82). Antioksidanların etki çeşitleri şunlardır:

1. Reaktif oksijen türlerinin antioksidan enzimsel reaksiyonlar aracılığıyla veya doğrudan temizlenmesi
2. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun engellenmesi
3. Radikal oluşum reaksiyonlarının metal iyonlarının bağlanması ile engellenmesi
4. Hedef moleküllerin hasar sonrası tamir edilmesi veya temizlenmesi (83).

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (84).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır (85).

Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır(84,85).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (84,86).

2.5. Fitoterapi

Bitkileri kullanarak hastaları tedavi etme yaklaşımı olarak açıklanabilen "fitoterapi" teriminin ilk kez 1870-1953 yılları arasında yaşamış Fransız hekimi Henri Lenclerc tarafından La Presse Medical adlı dergide kullanıldığı iddia edilmiştir. Oysa bu tarihten çok önceleri bitkilerin sağlığı korumak ya da geri kazanmak için tarihin her döneminde, her toplum tarafından kullanıldığını görmekteyiz.

Bu konuda ilk yazılı belge olan M.Ö. 3000 yıllarına ait Ninova tabletleri, Mezopotamya'da kurulan Sümer, Akat, Asur medeniyetlerinde bitkisel ve hayvansal ilaçlarla tedavilerin mevcut olduğunu kanıtlamaktadır. M.Ö. 2500 yıllarında Çin tıbbıyla paralel bir gelişme içinde olan Hint tıbbının önemli

temsilcilerinden Rig Veda, eserlerinde bine yakın şifalı bitkiden bahsetmiştir. Yunan tıbbının önemli isimlerinden Eskulap ve modern tıbbın temeli olarak kabul edilen Hipokrat kitaplarında 400'e yakın bitkisel ürünü anlatmıştır. İslam uygarlığı döneminde, yirmiye yakın şifalı bitkiden bahseden bir kopyası Orhan Gazi kütüphanesi'nde bulunan Kitab-al Saydalafi al Tıp adlı kitabın yazarı Ebu Reyhan, 1650'li yıllara kadar referans kitap olarak kabul edilen 800 hayvansal ve bitkisel tedaviden bahseden "Tıp Kanunu" adlı eseri yazan İbn-i Sina ve Al Gafini bitkisel tıp konusunda önemli eserlere imza atmışlardır.

Günümüzde fitoterapi: 19.-20. yüzyıllarda biyoloji ve biyokimya bilimlerindeki gelişmeler ilaç sanayisine büyük bir ivme kazandırmış, bu sayede etkinlik, zararsızlık ve kalite prensipleri benimsenerek analitik, toksikolojik, farmakolojik ve klinik çalışmalar sonucu, laboratuvarlarda tıbbın gereksinimlerine yanıt veren pek çok ilaç geliştirilmiştir. Mevcut ilaçların 1/4'i bitkisel kökenlidir ve bunların bir çoğunda bitkiden elde edilmek istenen etken madde, laboratuvar ortamında sentezlenmektedir. Son yıllarda sentetik ilaçlarla meydana gelebilen ciddi yan etkilerin yol açtığı medikal ve ekonomik sorunlar, "yaratıcıları" arasında uluslararası İlaç Sanayiinin de yer aldığı, endüstrileşmiş ülkelerdeki çevre kirliliğinin güçlendirdiği ekolojik yaklaşımlar ve hareketler, küratif tedavileri henüz mümkün olmayan bir çok kronik hastalığın oluşturduğu tehdit ve doğallığın her zaman etkili ve yan etkiden arınmış olduğu düşüncesi gibi bir çok etmene bağlı olarak bitkisel tedavi yeniden popüler duruma gelmiştir. 1997 yılında ABD'nde bitkisel ilaçların satışının bir önceki yıla göre %59'luk bir artış göstermiş olması, hastaların %3-5'lik bir bölümünün temel tedavi olarak yalnızca bitkisel tedavi alıyor olması, bu tedaviler için yalnız Amerikada yılda 3.24 milyar dolar, İngiltere'de 40 milyon sterlin harcanması, Dünya Sağlık Örgütü'nün insanların %80'inin doğal tedaviye inandığını açıklaması bu popülaritenin iyi bir göstergesidir.

Son zamanlarda oldukça popüler olan fitoterapi yaklaşımları koroner kalp hastalıklarının tedavisinde de gündeme gelmekte ve rezene, kekik, biberiye, tarçın gibi baharatlar halk arasında kullanılmaktadır (87,88).

2.5.1. Tarçın (Cinnamon)

Halk arasında “Darwin”, “Loğusa”, “Şerbet Kokusu” gibi adlarla bilinen Tarçın, Defnegiller (Lauraceae) familyasına ait yaprak dökmeyen kokulu bir ağaçtır. Türkiye’de yetişmez, anavatanı; Güney ve Güneydoğu Asyadır. Çin Tarçını (*Cortex Cinnamomum cassiae*) ve Seylan Tarçını (*Cortex Cinnamomum zeylanicum* sinonimi *Cinnamomum verum*) olmak üzere başlıca iki cins tarçın kabuğu bulunmaktadır. Her iki tarçın da bileşiminde tanen ve %1-2 oranında uçucu yağ içermektedir. Her iki bitki de Japonya, Seylan, Güney Amerika, Sumatra gibi yerlerde yetiştirilmektedir. Tarçın, kabızlığı önleyici, gaz söktürücü ve antiseptik özelliklere sahiptir. Bunun dışında baharat ve koku verici olarak da kullanılmaktadır. Bileşiminde, cinnamik aldehit ve ogenol içerir. Sağlık açısından binlerce yıldır kullanılmaktadır. Tarçın kabuğunun Türk Kodeksine kayıtlı Tarçın Şurubu (Sirupus Cinnamomi) formülasyonu da bulunmaktadır (89).

2.5.1.1. Tarihçesi

Aromatik kokulu tarçın kabuğuna ait bilgilere eski Mezopotamya, eski Roma, eski Hint, eski Çin, eski Yunan ve Latin yazıtlarında sıklıkla rastlanmaktadır. Bu kabuklar muhtemelen Çin’de bulunmuştur ki Çin Tarçını M.Ö. 2700’den beri bilinmektedir. 13. yüzyıla kadar Seylan’da tarçın yetiştigiine dair bir bulguya rastlanmamıştır. Seylan’da tarçın kültürü yapılması Hollandalıların 1770’deki Seylan’ı işgalinde başlamıştır.

Dioscorides’e göre; bütün tarçın türlerinin sakinleştirici, adet geciktirici, böcek sokmalarına karşı etkisi vardır. Diüretik etkilidir, Lentigo’ya karşı ve güneş yanığına karşı etkilidir. Ayrıca öksürüğe karşı kullanılır (90).

İbn-i Sina, *el-Kanun fit-Tıbb* adlı eserinde; bütün hastalıklara olumlu etki yapan ilaçlar arasına almaktadır. Yara iyileştirici, ödem giderici, nezleye karşı, katarakta ve göz hastalıklarına karşı iyileştirici etkileri vardır (91).

Şerafettin Sabuncuoğlu’nun yazdığı *Mücerreb-name* adlı eserinde tarçın; nezleye, öksürüğe karşı, zihin açıcı, ishale karşı kullanılmıştır (92).

2.5.1.2. Tarçın (Cinnamon) 'ın Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi

Tarçın kabuğundaki uçucu yağda bulunan cinnamaldehit antibakteriyel, fungostatik ve motiliteyi arttırıcı özelliklere sahiptir. Hayvan deneylerinde östrojeni bir miktar arttırıcı etkisi olduğu görülmeye rağmen bu etkiden sorumlu bileşen tespit edilememiştir. Tarçın mide barsak salgılarını bir miktar arttırır ve içeriğindeki cinzeylanin ve cinzeylanol diterpenlerinin insektisit etkisi vardır. İştah kaybında ve dispeptik şikâyetlerde kullanılabilir.

Tarçın kabuklarının dumanının solunması durumunda psikoaktif etki gösterdiği de bilinmektedir. 1950-1970 arasında Amerikan Hippilerinin kullandığı halüsinojenik maddelerden biri olduğu gösterilmiştir (89).

Cinnamon'un yüksek antioksidan etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Farklı in vitro modellerde cinnamon kabuk ekstresinin iyi derecede serbest radikal süpürücü etkisinin olduğu ve doza bağımlı olarak süperoksit radikallerini inhibe ettiği bildirilmiştir (93). 9 farklı baharatın antioksidan etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada cinnamon, karanfilden sonra en yüksek nitrik oksit (NO) süpürücü etkiye ve dolayısıyla in vivo da NO-aracılı sitotoksosite seviyesini düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (94).

Tip II diabetik hastaların günde 1, 3 veya 6 gr tarçın ihtiva edecek şekilde beslenmelerinin kan şekeri, trigliserit ve total kolesterol seviyelerini düşürdüğü rapor edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı risklerin azalmasını sağladığını rapor eden birçok çalışma bulunmaktadır (87,95,96). Benzer bir çalışmada, günlük 3gr olacak şekilde ayarlanmış cinnamon sıvı ekstresinin tip II diyabetlilerde plazma glukoz, HbA_{1C} ve serum lipidleri üzerine etkisi çalışılmış ve cinnamon'un açlık plazma glukoz seviyesinde ciddi bir düşüşe neden olduğu fakat HbA_{1C} ve lipid profilleri bakımından anlamlı bir farklılık sağlamadığı kaydedilmiştir. Ayrıca deneme gruplarında hiçbir yan etki gözlenmemiştir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Tıp Fakültesi etik kurul onayı (Karar no: 03-2008/16) alındıktan sonra, Mart-Haziran 2008 tarihleri arasında çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. Gönüllü Seçimi

20-35 yaş arası, sigara kullanmayan, sağlıklı 26 kız, 34 erkek olmak üzere toplam 60 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 60 gönüllünün 40'ı çalışma grubunu, 20'si ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Gönüllülerin 20-35 yaş arası olması,
- 2) Sigara kullanmaması,
- 3) Kronik yada sistemik bir hastalığı (diyabet, hipertansiyon vb.) bulunmayan sağlıklı bireyler olması,

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1) 20 yaş altı veya 35 yaş üstü bireyler,
- 2) Sigara kullananlar
- 3) Kronik yada sistemik bir rahatsızlığı (diyabet, hipertansiyon vb.) olanlar
- 4) Gebe olanlar.

Gönüllüler çalışmaya dahil edildikten sonra, tüm gönüllülerin boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerden hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Çalışma grubuna günde 3 kez 750mg'lık tarçın (Cinnamon) (2.25gr/gün) kaşe formunda, kontrol grubuna ise aynı dozda buğday unu yine kaşe formunda oral yolla verildi. Uygulama 30 gün sürdürüldü. Sıfıncı ve 30. günlerde toplanan kan örneklerinden total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit, VCAM-1, ICAM-1, TAS, TOS ve OSİ parametreleri değerlendirildi.

3.2. Tarçın (Cinnamon) ve Plasebo Kaşelerinin Hazırlanışı

Tarçın ve buğday unu toz formunda lokal marketten satın alınmıştır ve uygun saklama koşullarında muhafaza edilmiştir. Kaşeler Eczane Gereçleri Anonim Şirketinden (EGAŞ) satın alınmıştır. Her bir kaşe için 750 mg tarçın ve buğday unu hassas terazi kullanılarak tartılmıştır ve kaşelenmiştir. Tarçın ve plasebo kaşeleri 30 günlük doz içerecek şekilde (90 adet) plastik torbalara paketlenmiş ve gönüllülere dağıtılmıştır.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler

Her bir gönüllüden yaklaşık 10 ml kan örneği 0. ve 30. günlerde olmak üzere 2 kez toplanmıştır. Toplanan kan örnekleri 4000rpm'de 5dk santrifüj edilerek ayrılan serumlar çalışılncaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.3.1. Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserit seviyeleri spektrofotometrik olarak Roche Hitachi Modüler DP Sistemleri (Mannheim, Germany) otomatik cihazı kullanılarak çalışılmıştır.

3.3.2. Total Antioksidan Seviye (TAS)'sinin Değerlendirilmesi

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü (63). Bu ölçüm yönteminde 2,2' - azinobis - (3-ethylbenzothiazoline-6- sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsanrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS⁺ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu

ve pH: 3.6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 0.4 mol/L, pH: 5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi Trolox equivalent/L. Spektrofotometrik ayarlardan sonra Aeroset otomatik analizatöre (Abott Aeroset® C8000™ cihazına) uygulanmıştır.

3.3.3. Total Oksidant Seviye (TOS)'nin Değerlendirilmesi

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Prensibi; örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (Birim $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L).

3.3.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Değerlendirilmesi

Total Oksidan Seviye (TOS) / Total Antioksidan Seviye (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanmıştır (Birimi AU).

3.3.5. VCAM-1 ve ICAM-1 Parametrelerinin Değerlendirilmesi

VCAM-1 ve ICAM-1 parametreleri micro ELISA yöntemiyle FlowCytomix Simplex (Bender MedSystems, USA) ELISA kitleri kullanarak Tritrus ELISA cihazında (Germany) çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

“Windows için SPSS 11.5” kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test, çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA

kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Sperman'ın bağıntı analizi yapıldı. Gerekli şekiller ve SPSS for Windows 11.5 ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Mart-Haziran 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yürütülmüştür ve çalışmaya toplam 68 birey dahil edilmiştir. 8 kişi düzensiz kaşe alımı nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. 60 kişi çalışmayı tamamlamıştır. Çalışma çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak dizayn edilmiştir.

4.1. Gönüllülerin Demografik Özellikleri

Gönüllüler tarçın kaşeleri alanlar çalışma grubu (Grup I) ve plasebo alan kontrol grubu (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I'e 40 kişi, Grup II'ye 20 kişi dahil edildi. Grup I 19 kadın ve 21 erkek, Grup II 7 kadın ve 13 erkek gönüllüden oluşmaktaydı. Gruplar arası değerlendirmede cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma popülasyonunun özellikleri

Değişken	Grup I	Grup II	P değeri
n	40	20	
Kadın	19	7	
Erkek	21	13	
Yaş (yıl)	24.5 ± 4.3	22.1 ± 1.3	0.003
Boy (cm)	169.7 ± 9.6	173.2 ± 5.8	0.082
Kilo (kg)	68.0 ± 13.1	64.4 ± 10.1	0.254
VKI (kg/m ²)	23.4 ± 3.3	21.3 ± 2.3	0.08

Gönüllü yaş ortalamaları Grup I ve Grup II'de sırasıyla 24.5±4.37, 22.1±1.35 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Gönüllülerin vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları Grup I ve Grup II'de sırasıyla 23.4±3.34, 21.4±2.39 olup gruplar arası istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.2. Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Gönüllülerin çalışmanın başlangıcında ve sonunda total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K, VLDL-K ve TG parametreleri ölçüldü. Grup I için ölçülen başlangıç ve son TK değeri ortalamaları sırasıyla 144.9 ± 27.2 mg/dl, 136.32 ± 26.2 mg/dl ve Grup II için ölçülen başlangıç ve son TK değeri ortalamaları sırasıyla 144.1 ± 24.8 mg/dl, 128.1 ± 25.3 mg/dl olarak bulundu ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup I için ölçülen başlangıç ve son LDL-K değeri ortalamaları sırasıyla 88.4 ± 22.6 mg/dl, 81.9 ± 21.3 mg/dl ve Grup II için ölçülen başlangıç ve son LDL-K değeri ortalamaları sırasıyla 82.1 ± 18.5 mg/dl, 73.2 ± 19.8 mg/dl olarak bulundu ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup I için ölçülen başlangıç ve son HDL-K değeri ortalamaları sırasıyla 38.4 ± 10.2 mg/dl, 36.1 ± 9.8 mg/dl ve Grup II için ölçülen başlangıç ve son HDL-K değeri ortalamaları sırasıyla 44.8 ± 12.3 mg/dl, 38.1 ± 9.6 mg/dl olarak bulundu ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup I için ölçülen başlangıç ve son VLDL-K değeri ortalamaları sırasıyla 18.1 ± 6.8 mg/dl, 18.3 ± 10.3 mg/dl ve Grup II için ölçülen başlangıç ve son VLDL-K değeri ortalamaları sırasıyla 17.1 ± 8 mg/dl, 16.8 ± 8.3 mg/dl olarak bulundu ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 6. Tarçın kullanım öncesi ve sonrasında lipid parametrelerindeki değişimler.

	Grup I	Grup II	P değeri
T.K. (mg/dl) öncesi	144.9 ± 27.1	144.1 ± 24.7	0.359
T.K. (mg/dl) sonrası	136.3 ± 26.2	128.1 ± 25.2	0.521
T.G. (mg/dl) öncesi	90.2 ± 33.4	86.1 ± 40.3	0.321
T.G. (mg/dl) sonrası	91.6 ± 51.6	84.6 ± 41.7	0.792
LDL (mg/dl) öncesi	88.4 ± 22.6	82.1 ± 18.4	0.48
LDL (mg/dl) sonrası	81.8 ± 21.2	73.2 ± 19.8	0.281
HDL(mg/dl)öncesi	38.3 ± 10.1	44.8 ± 12.2	0.459
HDL (mg/dl) sonrası	36.1 ± 9.7	38.1 ± 9.6	0.987
VLDL (mg/dl) öncesi	18.0 ± 6.7	17.1 ± 8.0	0.379
VLDL (mg/dl) sonrası	18.3 ± 10.3	16.8 ± 8.2	0.777

Grup I için ölçülen başlangıç ve son TG değeri ortalamaları sırasıyla 90.2±33.4 mg/dl, 91.7±51.6 mg/dl ve Grup II için ölçülen başlangıç ve son TG değeri ortalamaları sırasıyla 86.1±40.3 mg/dl, 84.6±41.7 mg/dl olarak bulundu ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

4.3.Total Antioksidan ve Oksidan Seviyelerinin (TAS, TOS) Değerlendirilmesi

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda gönüllülerin TAS ve TOS değerleri ölçüldü, Oksidatif seviye indeksi (OSİ) değeri ise TOS/TAS oranı gözönüne alınarak hesaplandı.

Çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen TAS ortalamaları Grup I için sırasıyla 0.4±0.2 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$, 0.5±0.2 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ ve Grup II için sırasıyla 0.3±0.2 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$, 0.5±0.2 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ olarak hesaplandı ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen TOS ortalamaları Grup I için sırasıyla 5.6±1.3 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$, 5.4±1 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$ ve Grup II için sırasıyla 5.9±1.5 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$, 5±0.9 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$ olarak hesaplandı ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Çalışma öncesi ve sonrası hesaplanan OSİ değerleri Grup I için sırasıyla 14.7±6.8 AU, 11.4±3.8 AU ve Grup II için sırasıyla 21.2±9 AU, 11.9±4.6 AU idi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Tarçın kullanım öncesi ve sonrasında antioksidan parametrelerindeki değişimler.

	Grup I	Grup II	P değeri
TAS Tarçın öncesi	0.44 ± 0.17	0.32 ± 0.15	0.364
TAS Tarçın sonrası	0.52 ± 0.18	0.47 ± 0.16	0.971
TOS Tarçın öncesi	5.56 ± 1.31	5.92 ± 1.47	0.413
TOS Tarçın sonrası	5.42 ± 1.04	5.03 ± 0.93	0.771
OSI Tarçın öncesi	14.66 ± 6.78	21.18 ± 9.02	0.095
OSI Tarçın sonrası	11.41 ± 3.79	11.89 ± 4.56	0.275

4.4. VCAM-1 ve ICAM-1 Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Endotel fonksiyon belirteçlerinden olan VCAM-1 ve ICAM-1 parametreleri de yine diğer parametreler gibi çalışma öncesi ve sonrası ölçüldü.

VCAM-1 parametresinin Grup I için başlangıç ve çalışma sonu değerleri sırasıyla 23±5.1 ng/ml, 23.1±4.9 ng/ml ve Grup II için sırasıyla 20.7±3.8 ng/ml, 22.3 ±4.6 ng/ml olarak ölçüldü.

ICAM-1 parametresinin ilk ve son değerleri Grup I için sırayla 113.3±54.1 ng/ml, 117.2±59.6 ng/ml ve Grup II için sırayla 93.4±29.9 ng/ml, 97.1±33.8

ng/ml olarak ölçüldü ve her iki değer için gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Endotel fonksiyonunu gösteren parametrelerin sonuçları

	Tarçın	Plasebo	P değeri
VICAM Tarçın öncesi	23.03 ± 5.07	20.72 ± 3.76	0.052
VICAM Tarçın sonrası	23.14 ± 4.88	22.31 ± 4.60	0.522
ICAM Tarçın öncesi	113.26 ± 54.08	93.39 ± 29.88	0.072
ICAM Tarçın sonrası	117.17 ± 59.59	97.11 ± 33.76	0.102

5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda, sağlıklı genç gönüllülerde 2.25 gr/gün tarçının 30 günlük kullanımı sonucunda lipid, antioksidan ve endotel fonksiyon parametreleri üzerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olumlu etkisi saptanmamıştır.

Dünyada tarçının kullanılan birçok türü olmasına rağmen en yaygın olanlardan biri gerçek tarçın olarak bilenen *Cinnamomum zeylanicum* ve diğeri de *Cinnamomum cassia*'dır. İçerisindeki etken madde cinnamaldehyttir. Klinik çalışmalarda genellikle *C. cassia* türü kullanılmıştır. *C. zeylanicum* türü etkinlik olarak *C. cassia*'dan daha zayıftır. Ayrıca tarçının öz olarak kullanılmasının kabuk haline göre daha etkili olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda kullanılan ve ülkemizdeki türü ise *C. zeylanicum*'dur.

Tarçının en dikkat çeken özelliği diyabetik hastalardaki kan şekeri üzerine yaptığı olumlu etkileridir. Bu etkisi, içerisinde bulunan metilhidroksi chalcone polimerin insülin benzeri etki göstermesinden kaynaklanmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada açlık kan şekerinde %18-29 arasında düşürdüğü gözlemlenmiştir (99). Açlık kan şekeri üzerine olumlu etkilerini gösteren başka çalışmalar olmasına karşılık hiçbir klinik çalışmada HbA1c üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir (97). Tarçının lipidler üzerine de olumlu etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Total kolesterolü, trigliseridi ve LDL'yi anlamlı oranlarda düşürdüğü ve HDL'yi yükselttiği gösterilmiştir (96).

H. pylori eradikasyonu, Salmonella spp. taşıyıcılarının tedavisi, HIV'li hastalarda oral kandidiazis tedavisinde kullanımı ile antimikrobiyal etkinliği gösteren vaka bazlı yayınlar bulunmaktadır (100). Ayrıca her iki tür tarçının in vitro ve *C. zeylanicum* türünün insan çalışmasında antioksidan özelliği olduğu gösterilmiştir (101).

Vanschoonbeek ve arkadaşlarının (102) yapmış olduğu tip 2 diyabetli 25 postmenapozal kadın üzerinde yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada

1,5 g/gün *C. cassia* türü tarçının 6 haftalık kullanımı sonucunda lipid parametreleri üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. 79 tip 2 diyabetli hastanın yer aldığı diğer bir randomize kontrollü çalışmada, hastalar 3g *C. cassia* türü tarçının 4 ay kullanımı neticesinde açlık kan şekerini plaseboya göre anlamlı olarak düşürmesine karşın total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterolü ve VLDL-kolesterolü içeren lipid parametreleri üzerine olumlu etkileri tespit edilmemiştir (97).

Tarçının kan şekeri ve lipid profili üzerine olumlu etkilerini gösteren en önemli çalışma Khan ve arkadaşlarının (87) yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada tip 2 diyabetli 60 hastaya 40 gün *cassia* türü tarçın 1, 3 ve 6 g olarak 3 ayrı dozda verilmiş ve plaseboyla karşılaştırılmıştır. Her üç doz grubunda açlık kan şekerinin ortalama %18-29, trigliseridlerin %23-30, total kolesterolün %12-26 ve LDL-kolesterolün %7-27 oranında azaldığı gösterilmiştir. Plasebo da ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır ve HDL-kolesterol üzerinde ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Buna karşılık, Baker ve arkadaşlarının (103) yaptığı 282 hastayı içeren, Khan ve arkadaşlarının çalışmasını da kapsayan 5 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı metaanalizde ise tarçının kan şekeri ve lipid profili üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Mevcut çalışmamızda da tarçın alan grupta total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerindeki azalma plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı düzeyde olmamıştır. Trigliserid, VLDL-kolesterol ve HDL-kolesterol seviyelerinde değişim izlenmemiştir.

Vücuttaki oksidan ve antioksidan aktivitenin değerlendirilmesinde değişik parametreler kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda daha basit olması ve kişisel farkları minimize etmek için toplam antioksidan ve toplam oksidan kapasite Erel yöntemi (98) kullanılarak ölçüldü. Bu çalışma, tarçının antioksidan aktivite ve oksidan kapasitenin bu yöntemle değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ranjbar ve arkadaşları (101) regüler çay ile tarçını belli oranda karıştırıp, 2 haftalık kullanım sonunda antioksidan etkinliği su ve regüler çay ile karşılaştırılmış. Antioksidan güçteki artma ve lipid peroksidasyonundaki azalma her iki çay grubunda izlense de, iki grup karşılaştırıldığında tarçın içeren çaydaki anlamlı değişiklik daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tarçının toplam antioksidan

kapasite, toplam oksidan seviye ve oksidan stres indeksi üzerine istatistiksel anlamlı olumlu etkisi saptanmamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla tarçının endotel fonksiyonu üzerine etkisini inceleyen ve literatürde yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmamızda ilk kez tarçının bu etkisi VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Ancak 30 günlük tarçın kullanımı sonucunda istatistiksel anlamlı bir düşüş tespit edilmemiştir. Baktığımız adhezyon molekülleri endotel fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan diyabetes mellitus gibi hastalıklarda artış göstermektedir (104,105). Çalışma kohortumuzu oluşturan sağlıklı gençlerde endotel fonksiyon bozukluğu olmadığı için tarçın kullanımı sonrası VCAM-1 ile ICAM-1'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamış olabilir. Endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Plasebo kontrollü, çift kör yaptığımız çalışmamızın limitasyonları şunlardır;

- 1) Göreceli olarak gönüllü sayının düşük olması çalışmanın gücünü düşürmüştü olabilir.
- 2) Çalışma süresi, tarçının etkisinin oluşması için gerekli zaman dilimini karşılamamış olabilir.
- 3) Etkin dozda tarçın verilmemiş olabilir. Bunun için daha düşük ve yüksek olmak üzere farklı dozlar verilip, birbirleri ile karşılaştırılabilirdi.
- 4) Tarçının türleri arasında etkinlik farkı olduğu için zeylanicum türü etkisiz kalmış olabilir. En etkin tür olan *C. cassia* türünün kullanılması sağlanabilirdi.
- 5) Maliyeti oldukça yükseltmesine rağmen tarçının etken maddesi elde edilip, eşit doz etken madde uygulaması yapılarak kişisel farklılıklardan ortadan kaldırılabilirdi.
- 6) Popülasyon seçiminde genç sağlıklı bireyler yerine dislipidemik hastalar veya endotel fonksiyon bozukluğu olan muhtemel hasta grupları seçilebilirdi.

Sonuç olarak, sağlıklı genç gönüllülerde plasebo kontrollü yaptığımız 2.25 g tarçının 30 gün kullanılması neticesinde lipid parametreleri olarak total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliseridin bakıldığı, toplam antioksidan kapasite, toplam oksidan seviye, oksidatif stres indeksinin ve biyokimyasal olarak VCAM-1 ile ICAM-1'in seviyelerine bakılarak endotelial fonksiyonların değerlendirildiği çalışmamızda plasebo ile

karşılaştırıldığında tarçının mevcut parametreler üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır.

6. SONUÇ

40 çalışma grubunda kaşe formunda verdiğimiz tarçın ile 20 plasebo kontrol grubunun bir ay süreli takipleri sonrası aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

1- Tarçın lipid parametreleri olarak kullandığımız total kolesterol, VLDL, LDL, HDL, TG üzerine plasebo ile benzer etki göstermiştir. Plasebo kontrolü olmayan bazı çalışmalarda her ne kadar tarçın lipid parametreleri üzerinde olumlu etkiye sahip olsa da, plasebo kontrol grubu olan bizim çalışmamızda bu etki izlenmemiştir. Bir aylık süre ile takip ettiğimiz çalışma grubunda lipid düzeylerinde azalma olmuş olsa da bu değerler plasebo alan grup ile kıyaslandığında benzer bulunmuştur.

2- Tarçının; toplam antioksidan ve oksidan kapasite parametresi olarak kullandığımız TAS, TOS, ve OSİ üzerine etkisi plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermemiştir. Tarçının hayvan deneylerinde antioksidan özelliği gösterilmiş olsa da bu konuda yapılan insan çalışması literatürde bir tane olup bu çalışmada tarçın tek başına kullanılmamıştır. Çalışmamız, tarçının antioksidan ve oksidan kapasitesinin TAS, TOS ve OSİ ile değerlendirildiği çift kör, randomize plasebo kontrollü ilk araştırmadır.

3- Tarçının, endotel fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan adhezyon molekülleri VCAM-1 ve ICAM-1 plazma seviyeleri üzerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olumlu etkisi saptanmamıştır. Çalışmamız tarçının endotel fonksiyonları üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Sonuçlarımız her ne kadar tarçının endotel fonksiyonları üzerinde plasebo ile benzer etkisi olduğunu gösterse de, endotel disfonksiyonu olan hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla tarçının endotel fonksiyonları üzerindeki etkisinin daha doğru değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

4- Sağlıklı kontrol ve çalışma gruplarında yaptığımız araştırmamızda; tarçının özellikle aterosklerotik damar hastalığı ile yakın ilişkisi bulunan plazma lipid seviyeleri, oksidatif stres ve endotel fonksiyonları üzerinde anlamlı olumlu etkisi izlenmemiştir. Birçok çalışmada yukarıda bahsedilen parametreler üzerine olumlu etkileri gözlenen tarçının, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, metabolik

sendrom gibi patolojileri olan geniş hasta gruplarındaki etkilerinin araştırıldığı plasebo kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald Kalp Hastalıkları. 2007;922-1021.
2. Libby P, Aikawa M, Schonbeck U. Cholesterol and Atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1529:299-300.
3. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ. *Hurst's The Heart*. (1. Baskı) 2002;3.Cilt:1065.
4. Kaş Y, Şahin M. Ateroskleroz, Aterotromboz ve Kardiyovasküler Korunma, İstanbul: Avantis Pharma Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi. 2003.
5. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
6. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: An emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*. 1997;100:61-62.
7. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Kostuk WJ, Carabello BA, Lip GYH, et al. *Crawford Kardiyoloji*. (1.Baskı) 2003;1.Cilt, sayf. 1-1.1-1.2.
8. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
9. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354:1234-1241.
10. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84(4):1381-478.
11. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(7):1-9.
12. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222(3):196-204.
13. Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1997;131:5-7.
14. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental Mechanisms Underling Pathology of Arteries. *Physiol Rev*. 1990;70:1177-209.

15. Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook. 2008;715-1338.
16. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient Mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:842-843.
17. Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, Dichiara M, Medoff BD, et al. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res.* 1999;85:199-200.
18. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med.* 2003;9:263-264.
19. Topol EJ, Califf RM, Thomas JD, Isner JM, Thompson PD, Young JB, et al. *Textbook of Cardiovascular Medicine.* (1. Cilt). 2005;5-56.
20. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of Endothelial Dysfunction With Brachial Artery Ultrasound Scanning. *Am Heart J.* 2003;145:943-951.
21. Çurgunlu A. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA), Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz. *Folia Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi.* 2005;5(1):5-8.
22. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of Tissue Factor Expression in Human Microvascular Endothelial Cells by Nitric Oxide. *Circulation.* 2000;101:2144-2148.
23. Irving RJ, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Walker BR. Activation of the Endothelin System in Insulin Resistance. *Q J Med.* 2001;94:321-326.
24. Juan CC, Fang VS, Huang YJ, Kwok CF, Hsu YP, Ho LT. Endothelin-1 Induces Insulin Resistance in Conscious Rats. *Biochem and Biophys Res Com.* 1996;227(3):694-699.
25. Nagai M, Kamide K, Rakugi H, Takiuchi S, Imai M, Kida I, et al. Role of Endothelin-1 Induced by Insulin in the Regulation of Vascular Cell Growth. *Am J Hypertens.* 2003;16:223-228.
26. Wilkes JJ, Hevener A, Olefsky J. Chronic Endothelin-1 Treatment Leads to Insulin Resistance in Vivo. *Diabetes.* 2003;52:1904-1909.
27. Frank HJL, Levin ER, Hu RM, Pedram A. Insulin Stimulates Endothelin Binding and Action on Cultured Vascular Smooth Muscle Cells. *Endocrinology.* 1993;133:1092-1097.
28. Hu RM, Levin ER, Pedram A, Frank HJL. Insulin Stimulates Production and Secretion of Endothelin From Bovine Endothelial Cells. *Diabetes.* 1993;42:351-358.

29. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: From Physiology to Therapy. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:61-74.
30. Webb DJ. Endothelin: From Molecule to Man. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44:9-20.
31. Ottosson-Seeberger A, Lundberg JM, Alvestrand A, Ahlborg G. Exogenous Endothelin-1 Causes Peripheral Insulin Resistance in Healthy Humans. *Acta Physiol Scand.* 1997;161:211-220.
32. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and Tissue Endothelin Immunoreactivity in Advanced Atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991;325:997-1001.
33. Salomone OA, Elliott PM, Calvino R, Holt D, Kaski JC. Plasma Immunoreactive Endothelin Concentration Correlates With Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Stable Angina Pectoris and Normal Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:14-19.
34. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased Plasma Endothelin-1 in the Early Hours of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:38-43.
35. Yasuda M, Kohno M, Tahara A, Itagane Hi, Toda I, Akioka K, et al. Circulating Immunoreactive Endothelin in ischemic Heart Disease. *Am Heart J.* 1990;119:801-806.
36. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of Endothelin-1 in Genesis of Coronary Artery Disease. *Indian Heart J.* 2005;57:121-127.
37. Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, Grieve DJ, Williams IL, Miell JP, et al. Vascular Endothelial Function and Blood Pressure Homeostasis in Mice Overexpressing IGF Binding Protein-1. *Diabetes.* 2003;52:2075-2082.
38. Sacks FM, Campos H. Clinical review:Cardiovascular endocrinology:Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease:A reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (10):4525-32.
39. Luoma JS, Kareinen A, Narvanen O, Viitanen L, Laakso M, Hertzuala SY. Autoantibodies against oxidized LDL are associated with severe chest pain attacks in patients with coronary heart disease. *Free Radic Biol & Med.* 2005;39:1660–1665.
40. Kovacs IB, Jahangiri M, Rees GM, Görög P. Elevated plasma lipid hydroperoxides in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 1997;134:572-576.
41. Shen L, Sevanian A. OxLDL induces macrophage delta-GCS-HS protein expression:a role for oxLDL-associated lipid hydroperoxide in GSH synthesis. *J Lipid Res.* 2001;42:813–823.

42. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions*. 2001;29(2):358-362.
43. Qiu C, Phung TTT, Vadachkoria S, Mui-Rivera M, Sanchez SE, Williams MA. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Oxidized LDL) and the Risk of Preeclampsia. *Physiol Res*. 2006;55:491-500.
44. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003;168:99-106.
45. Bayram AA. Tanısı yeni konulmuş hipertansiyon, Hiperlipidemi ile hipertansiyon ve hiperlipidemisi birlikte bulunan bireylerin diyet yağ asidi örüntüsü ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üni. Sağlık Bilimleri Ens. Diyetetik Prog. Ankara. 2006.
46. Ndrepepa G, Braun S, Beckerath Nv, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W, et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2005;360:178-186.
47. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner Arter Hastalığı-1. *Gazi Tıp Dergisi*. 2006;17(1):1-33.
48. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu. 2002.
49. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-1053.
50. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 1999;340:920-921.
51. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA*. 2001;286:436-437.
52. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA*. 2003;290:86-87.
53. Van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, Veldkamp RF, van Herwerden LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: A 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:878-879.
54. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003;107:2342.

55. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2003;138:891-892.
56. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res.* 1999;93:271-272.
57. Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells. Reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:491-492.
58. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: An in vitro demonstration. *Circulation.* 2002;106:905-906.
59. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: The key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1044-1045.
60. Glynn RJ, L'Italian GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension.* 2002;39:105-106.
61. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000;355:865-866.
62. Vasan RS, Larson MG, Leip EP. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291-1292.
63. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement.* *Circulation.* 1997;96:4254-4255.
64. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003;138:10-11.
65. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation.* 2003;107:753-754.
66. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:2534-2535.

67. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1428.
68. Akoh CC, Min DB. *Food Lipids Chemistry, Nutrition and Biotechnology*. Marcel Dekker. New York. (2 nd Edition). 2002.
69. Hergenç G. Lipoprotein Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences*. 2005;1(20):1-11.
70. Connor S, Baker T. *Pratik Kardiyoloji: Klinik sorunlar ve Çözüm Yaklaşımı*. Tuzcu M. (Çeviri) Yüce Yayım. İstanbul, 2003.
71. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. *Williams Textbook of Endocrinology*. (9th edition). Tetikkurt C. (çeviri). *Lipit Metabolizması Bozuklukları (bölüm 23)*. Nobel Tıp Kitabevi. 1998.
72. Scheidegger KJ, James RW, Delafontaine P. Differential Effects of Low Density Lipoproteins on Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) and IGF-1 Receptor_Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Biol Chem*. 2000;275(35):26864-26869.
73. Witztum JL. The Oxidation Hypothesis of Atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344:793-795.
74. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Modifications of Low-Density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989;320(14):915-924.
75. Reaven GM, Chen YDI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia in Individuals With Small, Dense, Low Density Lipoprotein Particles. *J Clin Invest*. 1993;92:141-146.
76. Lam JYT. *Arteriyoskleroz: The Merck Manual, Tanı/Tedavi El Kitabı*. Onyedinci baskı. Beers MH and Berkow R (eds). Nobel Tıp Kitabevleri, Türkiye. 2002;1654-1658.
77. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998;21:1138-1139.
78. *Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri*. TKD. 2006.
79. Sönmez K, Akçakoyun M, Demir D, Akçay A, Pala S, Ekşi N, ve ark. Koroner Arter Hastalığı Bulunan Olgularda Obezite Derecelerinin Diğer Risk Faktörleriyle İlişkisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2002;3:203-210.
80. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65:201-202.

81. Yıldırım A. Yeni Bir Risk Faktörü Olarak Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein (hsCRP). Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2005;33:360-371.
82. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayıncılık. 1995;1-64.
83. Yalçın AS. Antioksidanlar. Klinik Gelişim. 1998;11:342-46.
84. Qanungo S, Sen A, Mukherjea M. Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit. Clin Chim Acta. 1999;285:1-12.
85. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. Eur J Clin Nutr. 1999;53:861-4.
86. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. Braz J Med Biol Res. 1996;29:175-83.
87. Khan A, Safdar M, Khan MMA, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People with Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2003;26:3215-3218.
88. Özbek H, Cengiz N, Him A, Uğraş S, Özgökçe F, Erdoğan E. Yüksek Kolesterolü Diyetle Beslenen Sıçanlarda Thymus fallax F. (Kekik) Yapraklarının Kan Kolesterol Seviyesi Üzerine Etkisi. Van Tıp Dergisi. 2006;13 (3):71-77.
89. Gürson O, Özçelikay G. Tarçının Tarih Boyunca ve Günümüzdeki Kullanımı. Ankara Üniv. Otam. 2005;18.
90. Gunther RT. The Grek Herbal of Dioscorides. Hafner Publishing Co, New York. 1959.
91. İbn-i Sina. El-Kanun Fi't-Tıbb (Çev. E. Kahya). Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları No:234. Ankara. 2000.
92. Sabuncuoğlu Ş. Mücerreb-name (İlk Türkçe Deneysel Tıp Eseri, 1468), Hazırlayan:Uzel İ, Süveren K. Atatürk Kültür Merkezi Yayınları No:202. Ankara. 1999.
93. Mathew S, Abraham TE. Studies on the antioxidant activities of cinnamon (Cinnamomum verum) bark extracts, through various in vitro models. Food Chemistry. 2006;94:520-528.
94. Tsai PJ, Tsai TH, Yu CH, Ho SC. Evaluation of NO-suppressing activity of several Mediterranean culinary species. Food Chem Toxicol. 2007;45:440-447.

95. Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV. Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore Med J*. 2006;47(10):858-859.
96. Khan A, Safdar M, Khan MMA. Effect of Various Doses of Cinnamon on Lipid Profile in Diabetic Individuals. *Pakis J Nutr*. 2003;2(5):312-319.
97. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:340-344.
98. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37:277-285.
99. Roy HJ, Lundy S, Eriksen C. Cinnamon and Type 2 Diabetes. *Pennington Nutrition Series*. 2007;3-4.
100. Dugova JJ, Seely D, Perri D, Cooley K, Forelli T, Mills E, et al. From Type 2 Diabetes to Antioxidant Activity: a systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85:837-847.
101. Ranjbar A, Ghasmeinezhad S, Zamani H, Malekirad AA, Baiaty A, Muhammadirad A, et al. Antioxidative stress potential of *Cinnamomum zeylanicum* in humans: a comparative cross-sectional clinical study. *Therapy*. 2006;3(1):113-117.
102. Vanschoonbeek K, Thomassen BJW, Senden JM, Wodzig WKWH, van Loon LJC. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr*. 2006; 977-980.
103. Baker WL, Gutierrez-Williams G, White CM, Kluger J, Coleman CI. The effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diabet Care* Pub Ahead Print. 2007.
104. Brooks BA, McLennan SV, Twigg SM, Yue DK. Detection and characterisation of microcirculatory abnormalities in the skin of diabetic patients with microvascular complications. *Diabet Vasc Dis Res*. 2008;5:1-2.
105. Skrha J, Prazny M, Hilgertova J, Kvasnicka J, Kalousova M, Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1107-114.