

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA ROSUVASTATİN KULLANIMININ ENDOTEL
İŞLEVİNE ETKİSİNİN AKIM BAĞIMLI GENİŞLEME ÖLÇÜMÜ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HAKSUN EBİNÇ**

KIRIKKALE

2009

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Kardiyoloji Ana Bilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:21/07/2009

Doç. Dr. Haksun EBİNÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. M. Tolga DOĞRU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Murat TULMAÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Üyesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Doç. Dr. HAKSUN EBİNÇ olmak üzere tüm değerli hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık Eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu yoğun günlerimde sonsuz sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşime, büyümeye çalışan, varlığından büyük mutluluk duyduğum oğlum Egemen Deniz'e ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Endotel vücutta endokrin aktivite gösteren önemli bir organdır. Endotel'in koagülasyon ve fibrinolizisin kontrolü, vasküler yatakta dolaşan hücre işlevlerinin düzenlenmesi ve damar tonusunun ayarlanması gibi önemli görevleri vardır. Endotel işlev bozukluğu tanımı ile bu işlevlerde ki dengesizlik belirtilmektedir. Çalışmamızda hiperlipidemi hastalarında aterosklerozun öncü göstergelerinden biri olan endotel işlev bozukluğunu bir ultrasonografi tetkiki olan Akım Bağımlı Genişleme (ABG) yöntemi ile ortaya koymayı ve rosuvastatinin endotel işlev bozukluğuna etkilerini göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya yaşları 27-68 arasında olan 39 hiperlipidemili olgu ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hiperlipidemili guruba 4-6 haftalık rosuvastatin 20 mg/gün verildi. Hiperlipidemi grubunun tedavi öncesi ABG değerleri, tedavisi sonrasında ölçülen ABG değerleri ve kontrol gurubu ABG değerleri ile karşılaştırıldı.

Hiperlipidemi grubu tedavi öncesi ABG değerleri $9,51 \pm 5,24$, tedavi sonrası $13,70 \pm 5,98$ iken kontrol gurubunda bu oran $14,02 \pm 5,75$ olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ile kontrol gurubu arasında ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası ABG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,001$). Tedavi öncesinde tüm bireyler alındığında total kolesterol ve LDL ile ABG arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ancak LDL düşüş miktarı ile ABG değerlerinin düzelişi arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki tespit edilmedi.

SONUÇ: Hiperlipidemi; sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında endotel işlevlerinde bozulmaya neden olmaktadır. Hiperlipidemili hastalar rosuvastatin tedavisini iyi tolere etmişler, tedavi sonucunda lipid profillerinde ve endotel işlevlerinde anlamlı düzelme sağlanmıştır. Endotel işlevlerinin düzelmesi, aterosklerotik hastalıkların ilerlemesinin engellenebileceğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

Endothelium is an important organ which shows endocrine activity in the body. Endothelium has important functions such as controlling of the coagulation and fibrinolysis, regulation of vascular tonus and the cell functions that are present in the circulation. The disorder of these functions is termed as endothelial dysfunction. In our study we aimed to evaluate the endothelial dysfunction that is one of the atherosclerotic precursors in patients with hyperlipidemia by Flow-Mediated Dilatation (FMD) that is an ultrasonographic technique and to demonstrate the effects of the rosuvastatin on endothelial dysfunction.

Thirty-nine patients with hyperlipidemia and 20 healthy volunteers, all ages among 27-68 were included in the study. Hyperlipidemia group was treated with 20 mg/day rosuvastatin for 4-6 weeks. Pretreatment FMD values were compared with both post treatment FMD values of the hyperlipidemia group and the control group.

In hyperlipidemia group; pretreatment FMD values were $9,51\pm 5,24\%$ and post treatment values were $13,70\pm 5,98\%$. In the control group FMD values were $14,02\pm 5,75\%$. There were significant differences between the FMD measurements of control group and hyperlipidemia group before treatment and between the pre-treatment and post-treatment hyperlipidemic groups ($p=0,007$ and $p=0,001$ respectively). A correlation could not be found between the amplitude of LDL reduction and elevation of FMD values in the correlation analysis.

RESULT: When compared with healthy individuals, hyperlipidemia causes impairment of endothelial function. The patients with hyperlipidemia have tolerated rosuvastatin treatment well, and there has been a significant recovery in their lipid profiles and endothelial functions. The recovery of endothelial functions with rosuvastatin suggests the possibility of preventing progression of atherosclerotic diseases.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Normal Endotel ve İşlevleri	2
2.1.1. Damar tonusunun ayarlanması	3
Nitrik oksit	3
Prostaglandinler	4
Anjiyotensinler ve kininler	4
Endotelinler	4
2.1.2. Vasküler yatakta dolaşan hücre işlevinin düzenlenmesi	5
2.1.3. Koagülasyon ve fibrinolizisin kontrolü	5
2.2. Endotel işlev bozukluğuna yol açan durumlar	6
2.2.1. Hipertansiyon	6
2.2.2. Diyabetes mellitus	6
2.2.3. Sigara	6
2.2.4. İleri yaş	7
2.2.5. İnsülin direnci	7
2.2.6. Homosistein	7
2.2.7. Fibrinojen	8
2.2.8. C-Reaktif Protein	8
2.2.9. Lipoprotein (a)	8
2.2.10. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1	8
2.2.11. Hiperlipidemi	9

2.3. Endotel İşlev Bozukluğunun Tedavisi	9
2.4. Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi	12
2.4.1. Endotel işlevinin dolaşımdaki belirteçleri	13
Asimetrik dimetilarjinin	13
Endotelin-1	13
Von Willebrand faktörü	13
Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)	14
Adezyon molekülleri	14
2.4.2. NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevsel testler	14
İnvazif koroner testler	14
İnvazif ön kol pletismografi yöntemi	15
Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın invazif olmayan yöntemle değerlendirilmesi	15
Ultrasonografik yöntem	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi	17
3.2. Çalışma Yöntemi	17
3.3. Endotel İşlevinin Ölçümü	18
3.4. İstatistiksel İncelemeler	21
3.5. Etik Kurul Onayı	21
4. BULGULAR	22
4.1. Çalışma Grubunun Demografik Verileri	22
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABG: Akım Bağımlı Genişleme (Flow Mediated Dilatation: ABG)

EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme

ABGY: Akım Bağımlı Genişleme Yanıtı

NBGY= Nitrat Bağımlı Genişleme Yanıtı

BÇ: Bazal Çap

Hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

ACE: Anjiotensin Converting Enzim (Anjiotensin dönüştürücü enzim)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü

CPK: Kreatinin Fosfokinaz

NO: Nitrik Oksid

NOS: Nitrik Oksid Sentaz

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PGI₂: Prostosiklin

ADMA: Asimetrik Dimetilarjinin

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

ŞEKİLLER

Şekil

- 2.1. a)** Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yeri,
b) Propun sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, brakial arter trase boyunca kıvrılmanın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden uzunlamasına olarak görüntünün alınışı.....16
- 3.1. a-b)** Brakiyal arter dopler görüntülemesi ve otomatik akım ölçümleri
c-d) Brakiyal arter 2D görüntülemesi ve damar çapı ölçümü.....20
- 4.1.** Tüm çalışma grubunda tedavi öncesi ABG ile total kolesterol ve LDL arasındaki korelasyon.....25
- 4.2.** Kan lipit düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası dağılımı.....26
- 4.3.** Tedavi öncesi kontrol gurubu ile hiperlipidemi gurubu'nun ve tedavi sonrası hiperlipidemi gurubu'nun ABG değerleri.....27

TABLÖLAR**Tablo**

2.1. NO salınımına neden olan uyarıcılar	3
2.2. Endotelin sentezinin düzenlenmesi	5
2.3. Endotel işlev bozukluğunu düzelten tedaviler	10
4.1. Hiperlipidemi grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri	23
4.2. Tedavi öncesi hiperlipidemi ile kontrol grubunda ABG ve EBG değerleri	24
4.3. Hiperlipidemi grubunda tedavi öncesi, tedavi sonrası ABG ve EBG değerleri	28
4.4. BÇ ve Nitrat Öncesi BÇ değerleri arasındaki fark	28

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endotel tek katlı basit yapısına rağmen, vücut dengeleşiminin sağlanmasında, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma, inflamasyon, vasküler geçirgenlik, hücre göçünün ve çoğalmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan önemli bir organdır (1). Yetişkin bir insandaki endotelin toplam alanı yaklaşık 5500 m²'den fazla yer kaplar ve yaklaşık 1kg ağırlığındadır (1). Yapılan çalışmalarda endotel işlevini düzenleyen endotel kaynaklı kasıcı ve gevşetici faktörler olarak iki ana gruba ayrılan birçok molekül tespit edilmiştir. Bunlardan biri olan nitrik oksitin endotel işlevlerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan molekül olduğu düşünülmektedir (2). Endotel işlev bozukluğu tanımı ile genel anlamda bu gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki dengesizlik belirtilmektedir (3). Endotel işlev bozukluğu, aterosklerozun başlangıç lezyonu olduğunun düşünülmesinden dolayı önemlidir (4). Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında statinler, son yıllarda giderek artan sayıdaki araştırmalarda da ortaya çıkarıldığı üzere antienflamatuar ve pleiotropik etkileri, aterom plağı stabilizasyonuna olan katkıları ve endotel işlevleri üzerindeki olumlu etkileri ile ön plana çıkmışlar, bu nedenle hiperlipidemi tedavisinin başlıca ajanları olmuşlardır. Yapılan çalışmalar aynı zamanda koroner arter hastalığı (KAH) bulunanlarda kan lipid düzeyleri ne olursa olsun statin kullanımının önemini vurgulamakta ve bu ilaçları sadece antilipidemik kullanım alanından, KAH bulunan hastaların değişmez ilaçları konumuna getirmiştir. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik lezyon tespit edilmeyen ancak risk faktörleri olan hastalarda endotel işlev bozukluğu tespit edilmiş bunun da ateroskleroz gelişiminin öncüsü olduğu gösterilmiştir (5). Endotel işlev bozukluğunun tespiti ve tedavisi, toplumda önemli mortalite ve morbidite nedeni olan hastalıklar meydana getiren aterosklerotik sürecin klinik bulgu vermeden önceki erken dönemlerinde ilerleyişini durdurmaya yönelik tedbirlerin alınmasını kolaylaştıracaktır.

Çalışmamızın amacı hiperlipidemi hastalarında ateroskleroz öncü göstergelerinden biri olan endotel işlev bozukluğunu basit bir ultrasonografi tetkiki ile ortaya koymak ve rosuvastatinin endotel işlev bozukluğu üzerine olan etkilerini göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Endotel ve İşlevleri

Endotel sadece damar duvarının iç yüzeyini döşeyen su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan basit bir bariyer değil tek katlı basit yapısına rağmen, önemli otokrin, parakrin, endokrin işlevlere sahip vücut dengeleşiminin sağlanmasında, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma, inflamasyon, vasküler geçirgenlik, hücre göçünün ve çoğalmasının düzenlenmesinde önemli rolü olan bir organdır (6).

Endotel bu genel işlevlerine ek olarak çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü görevlerin yerine getirilmesinde rol alabilir; örneğin dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri, akciğerde gaz değişimini sağlayan alveoler endotel hücreleri ve kalpte miyokard hücrelerinin kontrolü gibi çeşitli özellikler gösterirler (3). Endotel pek çok aracı salgılar, endotelin salgıladığı araçlar ve işlevleri aşağıda sıralanmıştır.

- Antikoagülan: Heparin benzeri proteoglikan, trombomodulin
- Antiplatelet: Prostaglandin, NO (nitrik oksit), ecto ADPase
- Profibrinolitik: tPA (doku plazminojen aktivatörü), ürokinaz
- Antifibrinolitik: PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü)
- Vasküler tonusun düzenlenmesi: Prostaglandin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör), ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim), endotelin
- Düz kas hücre büyümesinin kontrolü: Heparin benzeri moleküller, NO, TGF β (transforme edici büyüme faktörü β), platelet kökenli büyüme faktörü
- Selektif geçirgen bariyer özelliği: Endositik reseptörler, hücre yüzeyi glikokaliksi
- İnflamasyon ve hücre adezyonu: Selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), IL-8 (interlökin-8)

Endotel işlevleri temel olarak şunlardan oluşur:

2.1.1.Damar tonusunun ayarlanması:

Damar tonusunun ayarlanması endotelin en önemli işlevlerinden biridir. Arteriyal sistemin görevi; her kalp atımı sırasında kan basıncındaki ve akımındaki değişiklikleri dengelemek, yeterli doku perfüzyonunu sağlamaktır. Dokularda kapiller damarlar düzeyinde kan akımı arteriol ve postkapiller venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Akımın bu şekilde düzenlenmesi vasküler yatağın direncin değiştirilebilmesine bağlıdır (7). Endotel yerel olarak etki eden ve böylece vasküler tonüsün ayarlanmasını sağlayan nitrik oksit (NO), prostasiklin, anjiyotensin II, endotelin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi birçok aracı üretebilir ve bu araçlara tepki verebilir (8).

Nitrik oksit

NO endotelial hücre yüzeyine etki eden uyarıcılara yanıt olarak L-arjininin guanidin nitrojen ucundan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tarafından üretilir (9). Tablo 2.1’de NO salınımına neden olan uyarıcılar gösterilmiştir.

Tablo 2.1. NO salınımına neden olan uyarıcılar.

Katekolaminler	Trombin
Asetilkolin	Platelet aktive edici faktör
Kan akımı (shear stress)	Histamin
Bradikininler	Substance P
Serotonin ADP, ATP	Kalsiyum gen ilişkili peptid

NO sentezinden sorumlu olan enzim hücre içinde kaveoline bağlı olarak inaktif şekilde bulunur. Hücre içi kalsiyum düzeyinde bir artış kalmodulin oluşumuna, bu da enzimin kaveolinden ayrılarak aktif hale gelmesine neden olur (10). Hücre içi Ca⁺² artışı olmadan da NO üretilebilir. “Shear stress” NO fosforilasyonu aracılığı ile NO düzeyini kontrol edebilir. NO serbest olarak geçebilen bir gazdır. NO damar lümeni yanı sıra çevreleyen düz kas ve dokularda da etkiye sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerine giren NO guanilat siklaz aktivitesini ve sonucunda sıklık 3’5’ guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerini artırır. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve bunun sonucunda

potasyum kanalları fosforile, Ca⁺² kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca⁺² miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (11).

Prostaglandinler

Endotel hücreleri çeşitli prostaglandin moleküllerini üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya bağlıdır. Prostaglandin (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) endotelin ürettiği başlıca prostaglandinlerdir. PGI₂ hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak siklik AMP düzeylerini artırır ve böylece damar genişlemesine yol açar (12). Ek olarak PGI₂ trombosit agregasyonunun potent bir inhibitörüdür. TXA₂ tam tersi olarak damar kasıcı ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda prostasiklinin etkisi daha belirgindir (13).

Anjiyotensinler ve kininler

Renin-anjiyotensin sistemi; sistemik vasküler etkilerinin yanında, yerel damarsal kontrolün sağlanmasında da önemli role sahiptir. Protrombotik, damar kasıcı, oksidan ve aterojenik etkileri olan anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından damar duvarında oluşturulan bir peptittir. Anjiyotensin II etki ettiği reseptör tipine (AT₁ ya da AT₂) göre aynı zamanda tam tersi etkiler göstererek kendi etkisini dengeleyici özelliğe de sahiptir. Sağlıklı işlev gören bir endotelin anjiyotensinin fizyolojik etkilerini düzenlediği söylenebilir. Bradikinin, kininojenden endotel tarafından da salınan, kallikrein tarafından üretilir. Bradikinin metabolizması ACE tarafından gerçekleştirilir. Hornig ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ACE inhibisyonu ile radyal arterde NO bağımlı damar genişlemesinin arttığı gösterilmiştir (14).

Endotelinler

Endotel kaynaklı gevşetici faktörle (EDRF) ilgili çalışmaların yoğunlaşmasından sonra, damar kasıcı bir peptidin de olabileceği ihtimali göz önüne alınarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların sonunda endotel hücrelerinin damar kasıcı bir peptit salgıladıkları bulunmuştur. İlk kez 1988'de Yanagisawa ve arkadaşları izole ettikleri bu peptide 'endotelin' adını vermişlerdir (15). Endotelinler (ET) parakrin aktiviteleri ve potent damar kasıcı özellikleri olan bir grup moleküllerdir. Şimdiye kadar ET-1, ET-2, ET-3 ve ET-4 tarif edilmiştir. Bilinen en kuvvetli damar kasıcı (3) ET-1'dir ve bu grubun en önemli izoformudur (endotelin olarak adlandırılır). Endotelin üretimi gen düzeyinde kontrol edilir, hücreler endotelin depolayamazlar. Endotelin sentezi uyarıcı bir etken olduğunda dakikalar

içinde transkripsiyon başlayarak gerçekleşmektedir. Endotelin sentezini uyaran ve inhibe eden nedenler Tablo.2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Endotelin sentezinin düzenlenmesi

Endotel sentezini uyaran nedenler				Endotel sentezini inhibe eden nedenler
Hormonlar	Peptidler	Fiziksel/kimyasal uyarılar	Diğerleri	
Adrenalin	Sitokinler	Düşük ‘ <i>shear stress</i> ’	Glikoz	Prostasiklin
Anjiyotensin	Endotoksin	Hipoksi	Okside	Nitrik oksit
İnsulin	Büyüme faktörleri	Ozmolarite	LDL	Heparin
Kortikosteroidler			Trombin	Yüksek ‘ <i>shear stress</i> ’
Vazopressin				Atriyalnatriüretik peptid

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

2.1.2.Vasküler yatakta dolaşan hücre işlevinin düzenlenmesi

Kanda dolaşan hücreler ve çevreleyen dokular arasında bir sınır oluşturan endotel aynı zamanda dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek veya lokal aktif moleküller sentezleyerek dolaşan hücrelerin işlevlerini de kontrol eder. Sağlıklı bir arterde eritrositler, lökositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal işlevli bir endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü düzenler. Fakat bu mekanizma bozulup, yanlış işlemesi durumunda aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (16).

2.1.3. Koagülasyon ve fibrinolizisin kontrolü

Trombüs oluşumu dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır (17). Akut koroner sendromların oluşumunda, aterosklerotik durumun ilerlemesinde trombozun merkezi bir rolü vardır ve akut arteriyal tıkanmaya yol açarak buna neden olur. Trombüs oluşumu çok basamaklı bir olaydır. İlk olarak trombosit agregasyonu oluşur daha sonra trombin ve fibrin oluşumu ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatır. Bu olaylar sırasında endotel tabakasının birçok yerde düzenleyici rolü bulunmaktadır. Fibrinolitik sistem fibrini parçalar ve pıhtı oluşumunu azaltır. Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve PAI-1 arasındaki denge kanın fibrinolitik aktivitesini belirler. Endotel tarafından sürekli olarak salınan bazal bir tPA aktivitesi ve çabuk aktive olabilecek sekreteruar bir depo da bulunmaktadır. Normal koşullarda endotel hücresinin PAI-1 üretimi kısıtlıdır. Son dönemde yapılan çalışmalarda nitrik oksit ve bradikininlerin de yerel koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerine düzenleyici etkilerinin olduğunu göstermiştir (18,19).

2.2.Endotel işlev bozukluğuna yol açan durumlar

2.2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyonu olan kişilerde endotel işlev bozukluğu tespit edilmiştir. Bu durumun altında yatan sebepler arasında endotelin-1 üretiminde artışa bağlı olarak NO üretiminin azalması ya da NO üretimi artmış olmasına rağmen beraberinde artan superoksit anyonları üretimine bağlı olarak NO aktivitesinin azalması sayılabilir (20). Yine artmış anjiyotensin II ve azalmış bradikininin seviyeleri hem NO üretimini, hem de aktivitesini baskılar (6).

Arteryal hipertansiyonu olan hastalarda hem önkol dolaşımında (21), hemde koroner vasküler yatakta (22) asetilkoline yanıt olarak ABG bozulmuştur. ABG insan önkolunda ve koroner vasküler yatakta birbiriyle kuvvetli biçimde koreledir (23). Hipertansif hastalarda bazal NO aktivitesi azalmıştır (24). Bununla birlikte endotel işlev bozukluğu sadece artmış kan basıncının bir sonucu olmayıp, kısmen genetik faktörlere de bağlı gibi görünmektedir. Hipertansif ebeveynlerin normotansif çocukları asetilkoline bozulmuş endotel ilişkili yanıt gösterirler (25).

2.2.2. Diyabetes mellitus

Diyabetli hastalardaki endotel işlev bozukluğunun asıl nedeni dislipoproteinemi ve reaktif oksijen radikallerindeki artmadır (26). Ek olarak glikozun enzimatik olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri de LDL oksidasyonunu artırır ve sonuçta endotel işlev bozukluğuna yol açar (27).

2.2.3. Sigara

Çeşitli çalışmalarda kronik sigara içiminin endotelial işlev üzerine olumsuz etkisi olduğu ve KAH ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir (28). Sigara dumanında birçok kimyasal madde arasında bulunan serbest radikallerin ve aromatik hidrokarbonların sigara içimine bağlı endotel işlev bozukluğunun oluşmasında ana rol oynadıkları düşünülmektedir. Bir çalışmada sigara içenlerde L-arjinin ve tetrahidrobiopterin tedavileri uygulanmış ve endotel işlevlerinin düzeldiği gösterilmiş. L-arjinin ve tetrahidrobiopterin NO sentezini uyaran moleküller olduğundan sigara içenlerde ki endotel işlev bozukluğunun NO sentezinde ki bozukluğa bağlı olabileceği yönünde yorumlanmıştır (29).

2.2.4. İleri yaş

Shirasaki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada damar endotelinin, vasküler düz kasının nitratlara olan cevabını azaltan etkilerinin olduğunu rapor etmişler ve bu negatif etkinin ileri yaşla birlikte daha belirgin hale geldiğini ortaya koymuşlardır (30). Yaşlanmayla birlikte nitrik oksit üretiminde azalma veya inaktivasyonunda artış olduğu, damar endotelinin asetilkoline olan cevabının azaldığı ve endotelin reseptörlerinde azalma olduğunu gösteren veriler mevcuttur (31,32). Ayrıca siklooksijenaz yolu tarafından üretilen superoksit radikallerinin de birlikte olduğu, endotel kaynaklı kasıcı faktörlerin üretimi de ileri yaşlarda artmadır (33) ve yaş ile endotel işlev bozukluğu arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (34,35).

2.2.5. İnsülin direnci

İnsülinin metabolik etkilerinin yanında sempatik sistem ve NO yolu ile kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır. Normal fizyolojide insülinin insan iskelet kası damarlarında genişleme yapıcı etkisi vardır. Bu hemodinamik etki, vasküler tonusun düzenlenmesinde ve sustrat emiliminde önemlidir. İnsülin direncinde NO sentezinde oluşan bozukluk sonucu endotel işlev bozukluğu oluşmaktadır (6).

2.2.6.Homosistein

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma homosistein seviyelerinde yükselmenin endotelde işlev bozukluğuna neden olduğu belirtilmektedir (36). Plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile inme, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir öngördürücüsü olduğu anlaşılmıştır (37). Homosisteinin, kardiyovasküler hastalıklara yol açma mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte, ağırlıklı olarak endotel hücre hasarına neden olarak ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda, hücre kültürlerine eklenen homosisteinin endotel hücrelerinde hasara, nitrik oksit salgılanmasında bozukluğa yol açtığı; hayvan çalışmalarında, sürekli homosistein ile beslemenin vasküler endotelde kayıba, vazomotor işlevinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (38).

2.2.7.Fibrinojen

Trombusun yapısını oluşturan fibrin proteinin temel maddesidir. Karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen düzeyi her ne kadar hipertansiyon, yaş, sigara ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile beraber bulunursa da KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (39). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak

üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin ılımlı yüksek olduğu bulunmuştur (40).

2.2.8.C-Reaktif Protein

Koroner kalp hastalıklarının sadece yarısında hiperlipidemi görülmesi nedeni ile ateroskleroz başlangıcında ve gelişmesinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (41,42). Yüksek duyarlılıklı CRP de kardiyovasküler hastalık öngörüsünde kullanılabilecek bir inflamasyon göstergesi olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (41,43). CRP'nin plazminojen aktivatör inhibitör-1, kompleman aktivasyonu ve hücrel adezyon moleküllerini arttırdığı, eNOS sentezini azalttığı, bu şekilde tromboz, inflamasyon ve endotel işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (44).

2.2.9.Lipoprotein (a)

Yeni risk faktörlerindedir. Lp (a)'nın aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmektedir (4). Lipoprotein (a) karaciğerde sentezlenir. Majör lipid içeriği kolesteroldür ve iki komponenti vardır. Bunlardan birincisi LDL'ye benzer ve apo B100 molekülü ile bağlıdır. Diğer apo (a) glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a)'nın önemi plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogenezde kolesterol uptake'i yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (45).

2.2.10.Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Bir çalışmada da KAH bulunanlarda plazma PAI-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (46). Fibrinolitik aktivitenin azalması plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma trigliserid düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (47).

2.2.11. Hiperlipidemi

Vasküler dengeleşimde hiperkolesterolemi birçok değişikliğe yol açar. Süperoksit üretimini artırır, NO biyoaktivitesini azaltır ve endotelin reaktivitesini artırır (48). Ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan tüm olaylarda NO'in katkısı söz konusudur. NO aktivitesinde azalma hiperkolesterolemide çok erken dönemde, henüz damar duvarında

yapısal değişiklikler oluşmadan ortaya çıkmakta ve ABG'nin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca adezyon moleküllerinde artışa ve ABG'de azalmaya (49) neden olduğu da gösterilmiştir. Hiperlipidemi, öncelikle endotel işlev bozukluğuna, ilerleyen dönemde ateroskleroz oluşumuna neden olduğundan (50) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (51). Lipid metabolizma bozukluğunda endotel işlev bozukluğu sık görülmekle birlikte, mekanizma bilinmemektedir. Birçok çalışmada damar duvarının okside LDL ye maruz kalma süresi arttıkça ABG'nin bozulduğu gösterilmiştir (52). Asetilkolin verilmesi sonrasında okside olmamış LDL'nin NO salınımı üzerine herhangi bir inhibitör etkisi gözlenmemişken, okside LDL asetilkolin sonrası gevşemede bozulmaya neden olmaktadır. Ayrıca LDL partikülünün boyutu ve yoğunluğu önemli gibi görünmektedir. Ortamda küçük yoğun LDL hakimiyeti varsa hem KAH, hemde ABG'de yetersizlik yani endotel işlev bozukluğu daha belirgin olmaktadır (53).

LDL den farklı olarak, yüksek HDL de ise insanda asetilkoline yanıt olarak normal ABG oluşmaktadır (54). İzole tavşan aortunun HDL ile inkübasyonu, fizyolojik HDL konsantrasyonların da okside LDL ile oluşan ABG'deki azalmayı normale çevirmektedir (55). HDL'nin bu etkiyi ne şekilde gerçekleştirdiği çok açık değildir. Ancak HDL bunu NOS'ın anormal lokalizasyonunu önleyerek (56), okside LDL'nin majör komponenti olan lisofosfotidilkolinin okside LDL'den endotel hücrelerine transferini engelleyerek (57) ve prostasiklin sentezini artırarak (58) yapabileceği belirtilmektedir.

2.3.Endotel İşlev Bozukluğunun Tedavisi

Son 10 yıldır çeşitli tedavi girişimleriyle endotel işlev bozukluğunu azaltabilen çalışmalar gösterilmiştir. Bugüne kadar endotel işlev bozukluğunu düzeltmek için yapılan girişimlerin çoğunda hipertansiyon (ACE-inhibisyonu), hiperkolesterolemi (lipid düşürücü ajanlar), sigara (bırakma), sedanter yaşam (artmış fiziksel aktivite), menopoz (hormon replasman tedavisi) ve diabetes mellitus (eşlik eden metabolik anormalliklerin kontrolü) gibi endotelial zedelenmeye yol açabilen çeşitli risk faktörlerinin bir veya birden fazlası hedef alındı. Vasküler korumayı sağlayabilmek amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılır.

Yapılan çalışmalarda endotel işlev bozukluğunun hayvan modelleri ve insanlarda bazı girişimlerle düzeltilebileceği gösterilmiştir (59). (Tablo 3).

Keaney ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneylerinde probukol ve antioksidan vitamin tedavisinin LDL kolesteroldeki azalmanın ötesinde endotel işlevlerinde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (60). Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda C vitamini bir antioksidan olarak ABG'yi düzeltmektedir (61).

Tablo 2.3. Endotel işlev bozukluğunu düzelten tedaviler.

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

Hormon replasman tedavisi ile de endotel işlev bozukluğunun düzelebileceği gösterilmiştir. Östrojen replasman tedavisi ile LDL oksidasyonunu azaltarak endotel işlev bozukluğunda düzelmeye sağlamıştır (62). Postmenapozal kadınlarda yapılan çalışmalar asetilkolinle oluşan vazokonstriksiyonun, intrakoronar östrojen enjeksiyonundan sonraki 10 dakika içerisinde düzeldiğini göstermiştir (63).

Çeşitli antihipertansif ilaçlarla endotel işlev bozukluğu üzerinde farklı sonuçlar alınmıştır. Metoprolol ve Carvedilol ile karşılaştırmalı bir çalışmada Carvedilol endotel işlev bozukluğunu düzeltirken, benzer etkiyi Metoprolol'nun sağlayamadığı bildirilmiştir (64). Schiffrin ve ark. ise anjiyotensin-II (ATII) reseptör blokerleri olan Losartan endotel işlevlerini düzeltmede beta-blokerlerden daha iyi olduğunu iddia etmişlerdir (65). Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörlerinin de endotel işlevleri üzerinde olumlu rolleri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. ACE inhibitörleri ABG'yi ATII ve bradikinin etkileyerek sağlamaktadır. ATII'nin vazokonstriktif etkisini bloke ederken angiotensin I'in endopeptidaz metaboliti olan anjiyotensin (66,67) düzeyini arttırarak bradikininin etkisini güçlendirir. ACE inhibisyonu ayrıca kanda bradikinin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Bradikinin artışı endotelial B2-kinin reseptörlerini aktive ederek NO salınımını arttırır (67,68). ACE inhibitörlerinin doku etkilerindeki potansiyel farkları ortaya koymak ve bradikinin etkisini anlamak için KAH olan 80 hastada losartan, quinapril, amlodipin ve enapril karşılaştırılmış. Sekiz haftalık tedavi sonunda ABG'de düzelmeye sadece quinapril grubunda görülmüştür. Bu durum vazoaaktif tedaviler arasındaki potansiyel farklılığı göstermektedir (69). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan farklı bir grup olan kalsiyum

antagonistlerinden özellikle “dihidropridin” grubunun da ABG’yi düzeltebileceği gösterilmiştir (70).

Endotel işlev bozukluğunda önemli bir diğer tedavi kolesterol düşürücü tedavidir. Hiperkolesterolemi tedavisi ile endotel işlev bozukluğunun düzeldiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ohara ve arkadaşları kolesterolden zengin beslenen tavşanların aortlarında superoksit oluşumunun arttığını göstermişlerdir (71). Dietle alınan kolesterol miktarının azaltılması ABG’yi düzelttiği gibi, süperoksit anyonlarının oluşumunu da azaltmıştır. Endotel işlev bozukluğunun önemli bir özelliği, nitrik oksid (NO) sentez, salınım ve aktivitesinin de ki bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan asetilkolinin oluşturduğu paradoksal damar kasılmasıdır. Akut plazma LDL kolesterol aferezi damar kasılmasını tersine çevirir (72), bu durum hiperlipidemi tedavisinde günümüzde sık olarak kullandığımız statinlerin pleotropik etkileri dışında endotel işlevini iyileştirici etkilerinin doğrudan serum kolesterol düşürücü etkilerinden de kaynaklanabileceğini düşündürür. Statinlerin endotel işlev bozukluğu üzerine olan etkilerini doğrudan LDL azaltıcı etkilerinden başka NOS (nitrik oksit sentetaz)’un endotel izoformunun aktivitesini artırarak ve CRP azaltılması yoluyla inflamasyonu önleyerek de göstermektedirler (73). HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri endotel kaynaklı vazoaaktif bir faktör olan ET-1 üzerinde de olumlu etki göstermektedir. Atorvastatin ve simvastatin tedavisi ile pre-proendotelin mRNA ekspresyonunda ve endotelin sentezinde azalma saptanmıştır (74). Benzer şekilde hiperkolesterolemili hastalarda üç aylık statin tedavisi sonuncun da TX-A2’nin üriner metabolitinde azalma saptanmıştır (75). Statinlerin başka bir etkisinde serbest oksijen radikallerini azaltarak endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmesidir (76). Statinlerin direkt kolesterol düşürücü etkileri dışında pleotropik etkileri ile kolesterol düşürücü diğer ajanlar ile karşılaştırıldıklarında aynı seviyede kolesterol azalmalarında bile miyokard enfarktüsü riskini daha fazla azalttıkları görülmüştür (77).

Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri “statinler” günümüzde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların başında gelmektedir. Bu ilaçlar, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan HMG-CoA redüktazı parsiyel olarak inhibe ederek endojen kolesterol sentezinde azalmaya yol açarlar ve bu sayede LDL reseptörlerinin sayısını arttırmakta, LDL özütlemesi ile yıkımına katkıda bulunmaktadır (78). Plazma LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde artırarak düzenlemeye yol açarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL (çok düşük densiteli lipoprotein) alımını artırır.

Statinlerin maksimum LDL düşürücü etkinlikleri 3–4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL kolesterolde ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir (79). Toksisite ve doz arasındaki ilişki ise doğrusaldır ve doz artırılırken buna dikkat edilmelidir (80).

Rosuvastatin LDL kolesterolü en fazla azaltan statindir (81), daha fazla hastayı LDL hedefine ulaştırır (82,83) ve HDL kolesterolü etkili biçimde artırır (82).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri efikasitelerinin yüksek oluşu ve diğer ilaçlara göre yan etkilerinin daha az oluşu nedeni ile genellikle belirgin bir uyum sorunu yaratmazlar.

Karaciğer işlev bozukluğu genellikle tedavinin ilk 4 -12. haftalarında ya da doz ayarlanması döneminde görülür. AST ve ALT düzeylerinde normalin üst sınırının 3 katını aşan artışlar genellikle doza bağımlı olup, %0,5–2 oranında görülür (84).

Miyopati, statin monoterapisinde doza bağımlı olarak ve oldukça nadirdir (85). CK düzeylerinde normalin 10 katından fazla yükselme rosuvastatin 20 mg da %0.3 oranlarında ortaya çıkmıştır (85). Kreatin kinaz (CPK) artışının olmadığı nonspesifik kas ve eklem ağrıları görülebilir. Plasebo kontrollü çalışmalarda bu şikayetler'in sıklığı plaseboya benzer bulunmuştur (86,87).

Miyotoksisite kreatin kinazın normalin 10 katının üzerine çıkması ile kendini gösterir. Eğer fark edilmez ve statin tedavisine devam edilirse rabdomiyoliz gelişebilir. Ancak rabdomiyoliz, özellikle bu istenmeyen etkisinden dolayı tedaviden kaldırılmış olan serivastatin dışındaki diğer statinlerle oldukça nadir ortaya çıkmaktadır (88).

2.4.Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi

Aterosklerozun belirtiler başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, belirtisiz vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için yöntemler geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel işlev bozukluğunun aterosklerozda erken bulgu olduğunun düşünülmesi, endotel işlev bozukluğu tanısı için endotele bağlı gevşemenin veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabilmesini düşündürmüştür (89). İdeal olarak endotel işlevini tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik aterosklerozu tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak endotel işlev bozukluğu tek şekilde karşılaşılan bir olay olmadığı için, aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test varolmamakla birlikte çalışmalar endotel işlevinin dolaşan belirteçleri ve NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevel testler üzerine yoğunlaşmıştır (69).

2.4.1.Endotel işlevinin dolaşımdaki belirteçleri

Dolaşımdaki bazı belirteçlerin ölçülmesi endotel işlev bozukluğu hakkında fikir verebilir. Bu belirteçlerden bazıları şunlardır:

Asimetrik dimetilarjinin

NOS'un endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Hiperkolesterolemiklerde, karotis arterlerinde ateroskleoruzu olan ve ABG'si bozulmuş olan hastalarda plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyeleri yüksek bulunmuştur (90). Risk faktörleri ve aterosklerozdaki ADMA yüksekliğinin nedeni bilinmemekle birlikte, özellikle hiperkolesterolemisi olanlarda ADMA parçalayıcı enzim aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır (91).

Endotelin-1

Ateroskleroz, hiperkolesterolemi, sigara içiciliği gibi endotel işlev bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda plazma endotelin-1 düzeyleri yükselmektedir (92). Okside LDL de endotelin-1 üretimi ve salınımını arttırmaktadır. İnvazif koroner testlerle endotel işlev bozukluğu saptanan grupta endotelin-1 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (93). Olasılıkla endotel hücresinin yaralanması endotelin-1 üretimini uyarmaktadır. Mitojenik özelliklerinin yanı sıra endotelin-1'in aterosklerozun başlangıç ve gelişim safhasında da rolü vardır (94).

Von Willebrand faktörü

Von Willebrand faktörü (vWf) başlıca endotel hücrelerinde sentezlenen glikoprotein yapıda bir moleküldür ve pıhtılaşma sisteminde önemli rol oynamaktadır. Son yapılan çalışmalarla yükselen plazma vWf düzeylerinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda, tekrarlayan olay riskini öngördürebileceği düşüncesi ortaya atılmıştır (95). Ayrıca hiperkolesterolemik hastalarda da yükselmiş olarak tesbit edilen vWf, hiperlipidemi tedavisi ile normale düşürülebilmektedir (96).

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

Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda yüksek tPA antijen düzeylerinin miyokard enfarktüsü ve inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (97). İntima-media kalınlığının değerlendirildiği ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında da subklinik

karotid aterosklerozda tPA ve PAI-1 düzeylerinin yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (89). Bütün bunlar erken dönem aterosklerozun ilerlemesinde anormal fibrinolitik dengenin rol oynadığını ve kardiyovasküler komplikasyonların meydana gelmesinden yıllar önce fibrinolitik sistemin aktif hale gelebildiğini göstermektedir.

Adezyon molekülleri

Dolaşan lökositler ve vasküler endotel arasındaki ilişkileri düzenleyen adezyon molekülleri de endotel işlev bozukluğu tanısı için kullanılabilir. Çalışmalar en çok VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin üzerinde yapılmıştır (98,99).

2.4.2.NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlev testler

Bu testler genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan endotelial damar genişlemesi ve dolayısı ile endotelial nitrik oksit salınımını ölçerler.

İnvazif koroner testler

İlk kez insanlarda koroner endotel işlevlerinin değerlendirilmesi Ludmer ve arkadaşlarının yaptığı testlerle gösterilmiştir (100). Bu çalışmada intrakoroner asetilkolin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında anjiyografik olarak koroner arter çapları değerlendirilmiştir. Sağlıklı endotele sahip bir damarda asetilkoline karşı oluşan yanıt NO salınımı ve buna bağlı damar genişlemesidir. Endotel işlev bozukluğu varlığında ise NO salınımı bozulmuş olduğundan asetilkolinin düz kas kasıcı etkisi belirgin hale gelir ve damar çapında azalma gözlenir. Daha sonra bu test endotelden bağımsız bir damar genişleticinin (nitroprussid) eklenmesi ve koroner akımların doğrudan doppler kateterleri ile ölçümü yolu ile geliştirilmiştir (101).

İnvazif ön kol pletismografi yöntemi

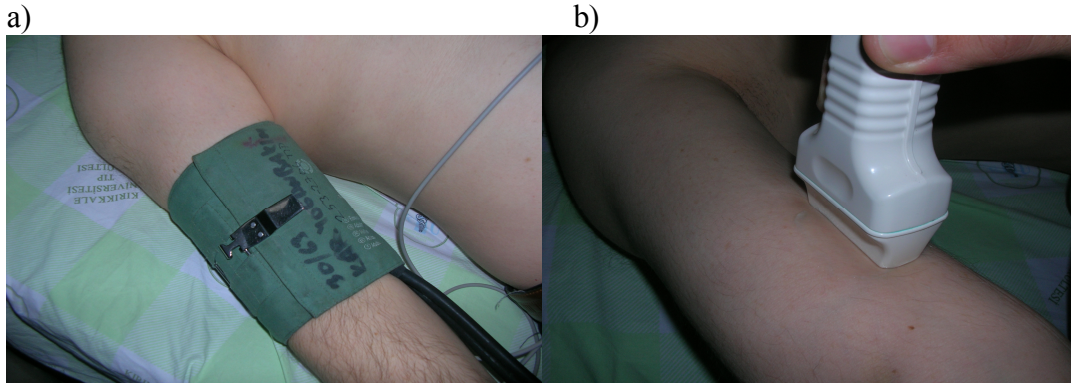
Bu yöntem ön kol arteriyel dolaşımına endotel bağımlı ve endotelden bağımsız damar genişletici madde enjeksiyonu ve daha sonra venöz kapama pletismografi teknikleri ile ön kol akımının değerlendirilmesine dayanır (12). Deneysel olarak elde edilen ile bazal ön kol akımı oranlanarak sonuçlar bulunur. Genel olarak uygulanan yöntemde NO sentezini inhibe etmek için asetilkolin ve L-NMMA karışımı kullanılır. Böylece tam olarak asetilkoline bağlı akımın NO'ya bağlı kısmı değerlendirilebilir. Tek başına L-NMMA infüzyonu ile de NO'ya bağımlı temel akım ölçülür.

Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın invazif olmayan yöntemle değerlendirilmesi

Daha önce bahsedilen intraarteriyel testlerin invazif olmaları ateroskleroz için risk faktörleri olan fakat belirtileri olmayan hastalarda tarama testi olarak kullanımlarını kısıtlar. Miyokard kan akımının invazif olmayan yollarla ölçülebilir değerlendirilmesine Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) olanak verir. Koroner akım yedeği, kan akımının dinlenme halinde, dipridamol veya adenozin gibi farmakolojik bir ajanla stimülasyonundan sonra değerlendirilmesi ile hesaplanabilir. Sınırdaki hipertansiyonu veya hiperkolesterolemisi olanlarda akım yedeğinin işaretli oksijen veya nitrojen molekülleri ile ölçülmesine dayanan yeni çalışmalarda koroner endotel damarsal reaksiyonunda azalma gösterilmiştir (102). Sağlıklı görünen ve ateroskleroz için risk faktörlerine sahip olan bu kişilerde endotel işlev bozukluğunun gösterilebilmesi bu testin risk faktörlerine sahip insanlarda tarama testi olarak kullanılmasını düşündürmüştür. PET ile endotel işlevlerini düzeltmek için yapılan tedavilerin etkinliği de araştırılabilir. Statin tedavisi ve hiperlipidemik hastalarda düşük yağ içerikli diyetle, KAH tanısı konmuş kişilerde endotel işlevlerinin düzeldiği gösterilmiştir (103). Dipridamolle oluşan damar genişlemesine azalmış yanıtın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Düz kas gevşetici etkisinin yanında, dipridamolle artan kan akımının yarattığı artmış 'shear stress'in, endotelden damar genişletici madde salınımını arttırdığı da düşünülmektedir (104). Dolayısı ile dipridamole verilen cevapla; hem damarsal düz kas gevşemesi, hem de endotel işlevleri değerlendirilebilir. PET'in temel zararları; radyasyon etkisi altında kalmak ve yüksek maliyetidir (89).

Ultrasonografik yöntem

Celermajer ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1992'de femoral ve brakiyal arterde akıma bağlı damar genişlemesini değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir (105). Brakiyal arteri uzunlamasına görüntülemek için yüksek çözünürlüklü (>10 Mhz) ultrason probu antekübital çukurun 5-10'cm üzerine konularak görüntüler alınır (Şekil:1). Brakiyal arter çapı başlangıçta ölçülür ve daha sonra ön kol üzerinde tansiyon aleti manşonu şişirilerek 5 dk beklenir (106). Oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra ve diyastolün sonunda yapılır ve Akıma Bağlı Genişleme (ABG) (%)=Arter Çap Değişikliği/Bazal Arter Çapı x100 formülü ile hesaplanır (105). Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı ya da en yoğun eko çizgisi (M mode) ile ölçülür. ABG normal olarak sağlıklı genç bireylerde alt koldan ölçüldüğünde >%6, üst kolda ölçüldüğünde >%10'dur (106).



Şekil 2 1.a) Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yeri b) Propun sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, brakial arter trase boyunca kıvrılmanın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden uzunlamasına olarak görüntünün alınışı.

ABG damar çapı ile ters orantılıdır. ABG'yi değerlendirdikten sonra Endotelden Bağımsız Genişlemeyi (EBG)'yi değerlendirmek için nitrogliserin kullanılır. Nitrogliserin verilmeden önce bazal ve verildikten 5 dakika sonra hiperemi görüntüleri alınır (105). Nitrogliserin brakiyal arteri yaklaşık olarak %20 genişletir (107).

Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan '*shear stress*'e cevaben brakiyal arterde oluşan genişleme asıl olarak NO'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelyal işlevin invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir (108). Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir (89). Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Belirtisiz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve test süresinin nispeten uzunca sürmesidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, Mayıs 2008 – Haziran 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde, daha önce hiç kolesterol düşürücü ilaç kullanmamış veya son iki aydır kolesterol ilacı kullanmayan, dört haftalık birinci basamak diyetine rağmen ilaçla tedavi endikasyonu olan 52 Hiperlipidemili olgu ve 20 sağlıklı gönüllü alındı. Sekiz olgu uyum problemi, 1 olgu hipotroidi tespit edilmesi, 1 olgu yükselen CPK (bazal değer 6,8 katına, normal değer 3,5 katına yükseldi), 3 hasta ilaç kullanımını uyumsuzluğu nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Çalışmayı 39 hiperlipidemili ve 20 sağlıklı gönüllü tamamladı. 70 yaş üzeri ve 18 yaş altı olan, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte alındığında rabdomiyoliz riskini arttırdığı bilinen ilaç kullanımı olanlar, kan basıncı regüle olmayanlar, kardiyak semptomları ve/veya rutin kardiyolojik değerlendirme esnasındaki bulguları nedeniyle KAH olduğu düşünülenler, kalp yetmezliği, sık ritm düzensizliği, diyabet, hipotirodi, hipertirodi, ağır renal yetmezlik bulunan hastalar ve ayrıca çalışmaya kabul edildikten sonra herhangi bir sebeple çalışmadan çıkmak isteyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya uygun olduğu düşünülen hastalara bilgilendirilmiş onay formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan 52 hiperlipidemili ve 20 kontrol hastasının risk faktörlerinin tayini ve metabolik kontrollerinin değerlendirilebilmesi amacıyla anamnezleri alındıktan sonra, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Yaklaşık 10 dk destekli oturur pozisyonda dinlendikten sonra her iki koldan, kolları kalp seviyesinde olacak şekilde tansiyonları ölçüldü ve yüksek olan değer kan basıncı olarak kaydedildi ve EKG'leri çekildi. Kiloları sabah aç, hafifçe giyinmiş, boyları ayakkabılar çıkartılmış olarak ölçüldü. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kilo (kg) / boy² (metre) olarak hesaplandı ve kaydedildi.

Bel çevresi kostalar ve ilak krest arasındaki bölgeden, ayakta durumda en uzun horizontal çevre olarak ölçüldü. Ölçüm yapılan kişilerden karınlarını kasmamaları istenildi ve ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli mezro kullanıldı. Kalça çevresi ayakta trokanter

majorisler üzerindeki en geniş çap olarak ölçüldü. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül ve kapak işlevleri değerlendirildi.

Hastaların kan örnekleri en az 8 saat açlık sonrasında alındı. Kan örnekleri, ön kol antekübital fossadan 20 gauge enjektör *vakutainer* sistemi ile 8,5ml *BD Vacutainer Systems, Preanalytical Solutions* içeren kuru biyokimya tüpüne alınarak; kan şekeri, üre, kreatinin, fibrinojen, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH, AST, ALT, CK '*Roche-Hitachi*' (*New Jersey USA*) otoanalizatörü ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Hemogram için alınan 3ml kan, K 3 EDTA tüpüne alınarak *Beckam Coulter Hmx (Florida USA)* cihazında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü.

Hiperlipidemi grubuna Rosuvastatin 20 mg günde bir tablet tedavisi başlatıldı. Dört-6 hafta sonra, hiperlipidemi grubunda ki hastalara çalışmanın başında yapılan işlemler aynen tekrar edilerek sonuçlar kaydedildi. Kontrol olgularına herhangi bir medikasyon yapılmadığından takip ve ikinci ölçümler yapılmadı.

3.3.Endotel İşlevinin Ölçümü

ABG General Electric Vivid 7 Eko Cihazı ve 12L Prob ile brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. İşlem 21-23 °C sıcaklığında bir ortamda 8-12 saatlik bir açlık dönemi sonrası ve tetkik öncesi 10 dk istirahat ettirilerek yapıldı. Olgulardan testten önceki 12 saat alkollü veya kafeinli içecekleri içmemeleri istenildi. ABG ölçümü öncesi hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüldü. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Ultrasonografi probu sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, trase boyunca kıvrımlılığın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden uzunlamasına olarak öncelikle dopler kayıtları alındı (Şekil 3.1. a-b). Daha sonra lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı EKG moniterizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü (Şekil 3.1.c-d) ve bu üç ölçümün ortalaması, bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için; manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılacak şekilde şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirildi ve ilk görüntülerin alındığı brakial arterin aynı yerinden

longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar dopler ölçümleri alındı, cihazın otomatik ölçüm sistemi ile ölçülerek kaydedildi. Dopler ölçümünün hemen ardından 1.dakikada tekrar 2D görüntüleri alındı. 2D görüntülerinden üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (Akım Bağımlı Genişleme Yanıtı=ABGY) olarak kaydedildi. ABG, bazal damar çapına (BÇ) göre %(yüzde) artış olarak ifade edildi. ABG, $ABG\%=[(ABGY-BÇ)/BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

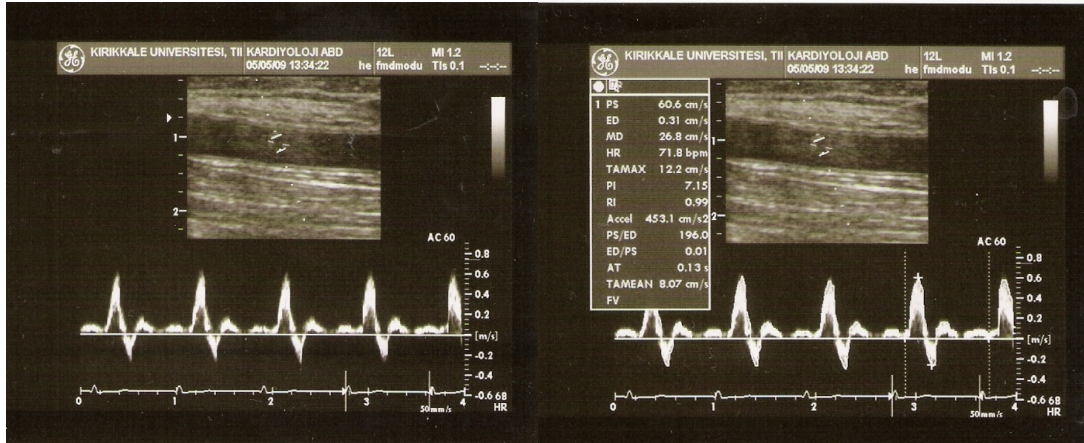
EBG ölçümü için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi amacı ile manşon indirildikten sonra 10 dakika beklendi tekrar bazal ölçümler alındı ve Nitrat Öncesi BÇ olarak kaydedildi. Daha sonra hastalara dilaltı 400 mikrogram Nitrolingual Sprey® verildi ve 3-5dk sonra Nitrat sonrası dopler ve çap ölçümleri tekrarlandı. Lümen çapı üç kez ölçülerek ortalaması alındı ve EBG yüzdesi hesaplandı. Nitrat sonrası ölçülen damar çapı NBGY=Nitrat Bağımlı Genişleme Yanıtı olarak kaydedildi. EBG,

$EBG\%=[(NBGY-Nitrat\ Öncesi\ BÇ)/Nitrat\ Öncesi\ BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

EBG ölçümü için Nitrat Öncesi BÇ yerine test başlangıcında ölçülen BÇ alınarak Düzeltilmiş EBG değeri hesaplandı. Düzeltilmiş EBG, $Düzeltilmiş\ EBG\%=[(NBGY-BÇ)/BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

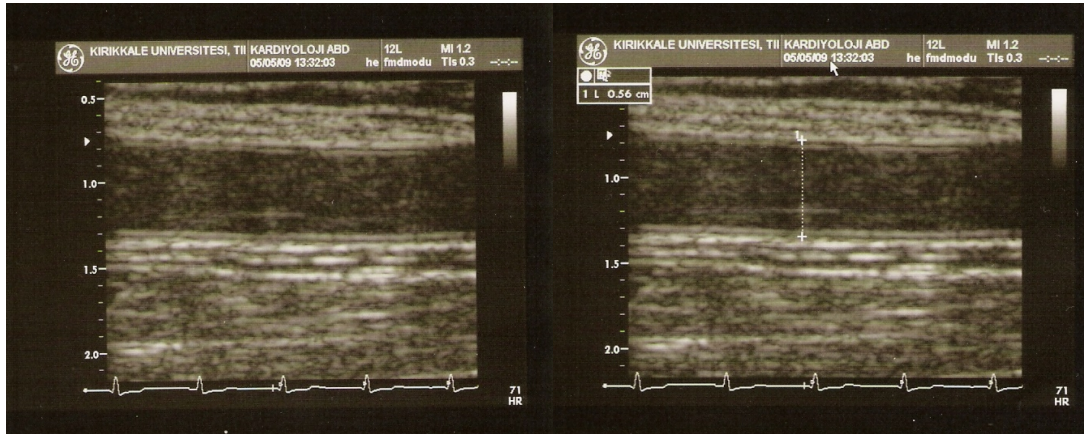
a)

b)



c)

d)



Şekil 3.1.a-b) Brakiyal arter dopler görüntülemesi ve otomatik akım ölçümleri
c-d) Brakiyal arter 2D görüntülemesi ve damar çapı ölçümü.

Hiperlipidemi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası LDL ve ABG değişimi sırasıyla mg/dl ve % değişim olarak hesaplandı.

3.4.İstatistiksel İncelemeler

Verilerin dağılım durumlarının tespiti için shapiro-wilk analizi yapıldı ve tamamının normal olduğu görüldüğünden testler parametrik olarak düzenlendi. Bağımsız değişkenler arasındaki farklılıklar student's t test ile, bağımlı değişkenler paired samples t test ile analiz edildi. Korelasyon analizlerinde pearson'un korelasyon analizi kullanıldı. Farklı değişkenler arasındaki bağıntılar parsiyel korelasyon analizi ile incelendi. Dikotomik veriler ve sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için varyans analizi yapıldı.

3.5.Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 21.04.2008 tarih ve 2008/042 sayılı etik kurul onayı almıştır.

4.BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Demografik Verileri

Olguların yaşları 27 ile 68 arasında değişmekte olup ortalama yaş hiperlipidemi grubunda $49,05 \pm 10,04$ kontrol grubunda $46,35 \pm 8,02$ 'dir. Hiperlipidemi grubundaki olguların 23'ü (%59) kadın; 18'i (%41) erkektir. Kontrol grubunun 12'si (%60) kadın, 8'i (%40) erkekti. İki grup karşılaştırıldığında lipid parametreleri dışında yaş, cinsiyet, VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, sigara içimi, hipertansiyon, aile öyküsü gibi demografik özellikler olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların demografik bilgileri tablo.4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hiperlipidemi ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Hiperlipidemi grubu N=39	Kontrol grubu N=20	P değeri
Yaş (yıl)	49,05±10,04	46,35±8,02	p=0,169
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	23/16	12/8	p=1.0
Bel çevresi (cm)	98,68±15,4	98,89±10,80	p=0,872
Kalça çevresi (cm)	109,29±12,81	112,11±12,18	p=0,351
VKİ	29,43±5,34	30,14±5,7	p=0,629
Bel/Kalça Oranı	0,9±0,08	0,88±0,06	p=0,407
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124,63±15,458	117,21±7,962	p=0,095
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79,89±11,550	76,42±8,662	p=0,339
Hipertansiyon (var/yok)	8/31	2/18	p=0.47
Sigara (kullanan/kullanmayan)	10/29	5/15	p=1.0
KAH Aile öyküsü (var/yok)	5/34	4/16	p=0.47
Kolesterol (mg/dl)	263,99±35,45	183,68±29,52	p=0,000
LDL (mg/dl)	182,79±30,48	103,24±20,56	p=0,000
HDL (mg/dl)	54,84±20,35	45,81±12,1	p=0,028
Trigliserit (mg/dl)	145,75±58,19	175,32±97,18	p=0,222
Açlık kan şekeri (mg/dl)	96,58±9,74	95,84±7,27	p=0,728
Üre (mg/dl)	32,24±8,24	31,57±8,51	p=0,852
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,19	0,82±0,24	p=0,980
AST (u/l)	21,32±5,65	21,5 ± 5,77	p=0,895
ALT (u/l)	22,31±9,52	26,97±20,03	p=0,745
CPK (u/l)	127,5±105,7	104,94±45,51	p=0,760
Hemoglobin (g/dl)	13,92±2,27	14,34±1,51	p=0,617

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CPK: Kreatinin fosfokinaz

Tedavi öncesi hiperlipidemi grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında ABG'de anlamlı derecede azalma belirlendi (sırasıyla %9,51±5,24 ve %14,02±5,75 p=0,007). Hiperlipidemi ile kontrol grubu EBG değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla %11±6,15 ve %8,87±6,24 p=0,233). EBG için nitrat öncesi BÇ yerine hiperemi öncesi BÇ kullanıldığında hiperlipidemi ile kontrol grubu arasında düzeltilmiş EBG değerleri daha

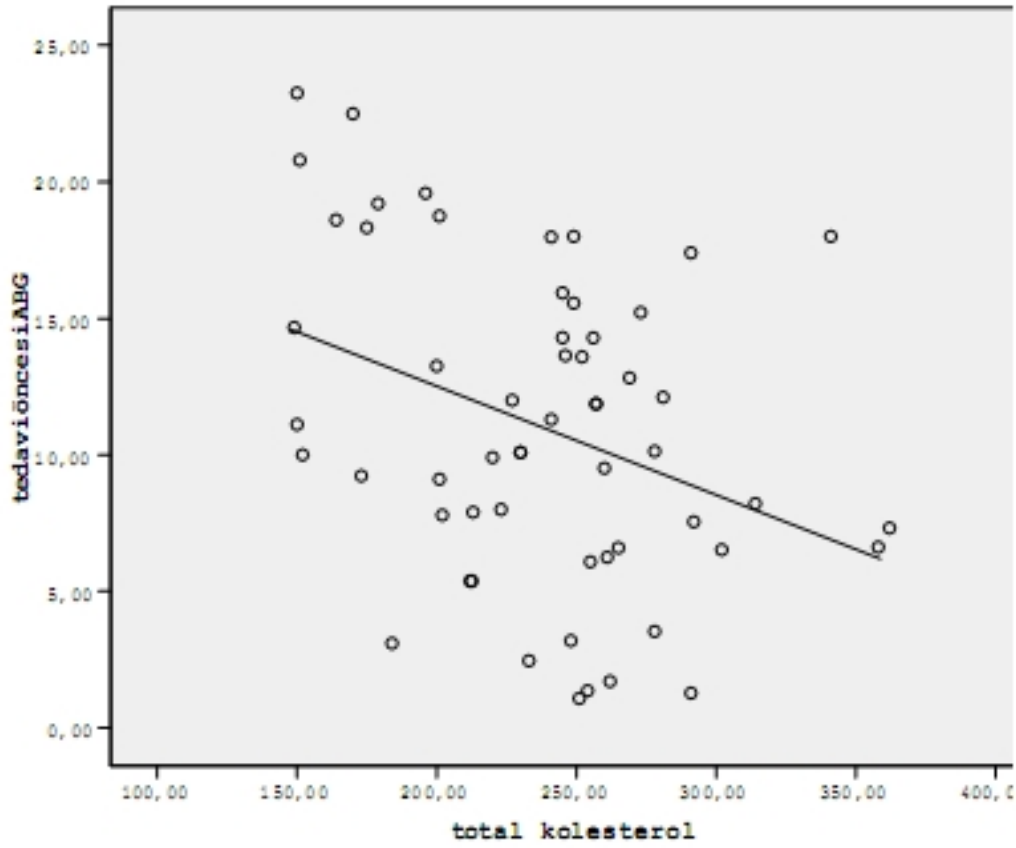
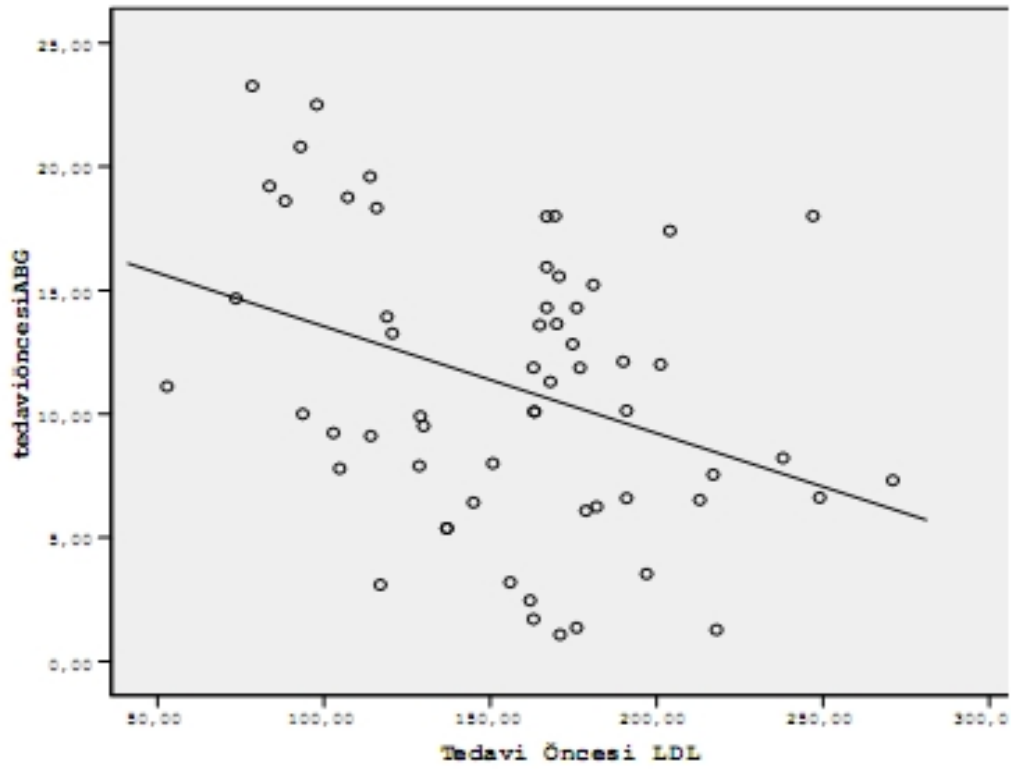
yüksek hesaplandı fakat anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla %14,63±7,23 ve %15,22±6,21 P=0,497). (Tablo.4.2.)

Tablo 4.2. Tedavi öncesi hiperlipidemi ile kontrol grubunda ABG ve EBG değerleri.

	Hiperlipidemi grubu	Kontrol grubu	P degeri
ABG (%)	9,51±5,24	14,02±5,75	p=0,007
EBG (%)	11±6,15	8,87±6,24	p=0,233
Düzeltilmiş EBG (%)	14,63±7,23	15,22±6,21	p=0,497

ABG: Akım Bağımlı Genişleme, EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme

Tüm çalışma grubunda tedavi öncesi ABG ile LDL ve total kolesterol arasında negatif korelasyon saptanırken (sırasıyla $r=-0.3548$ $p=0.007$ ve $r=-0.352$ $p=0.007$) (Şekil.4.1.) diğer değişkenlerin korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı.

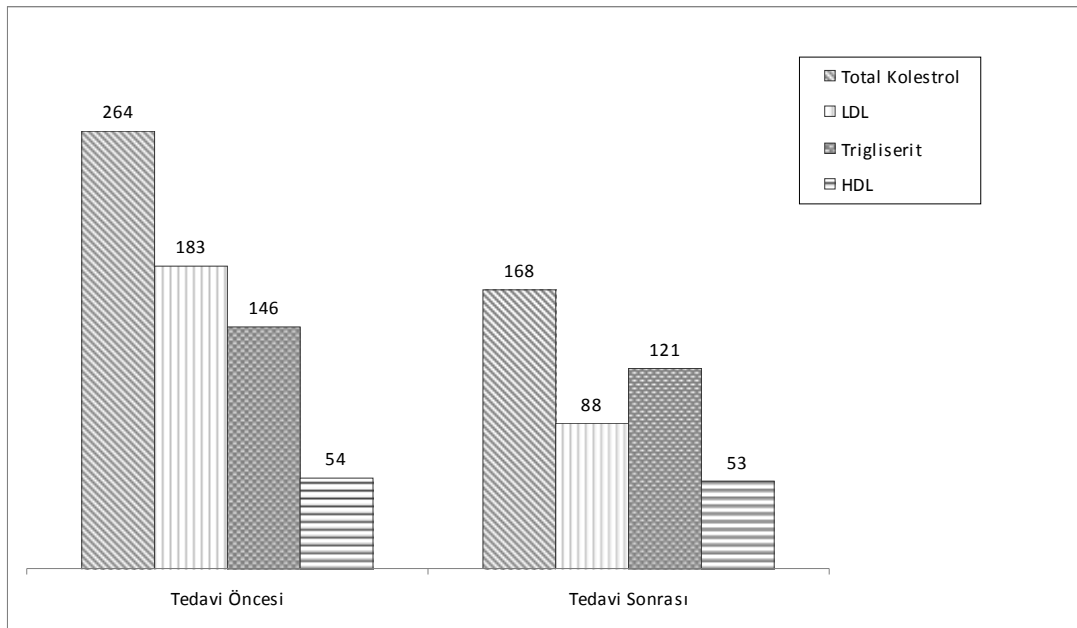


Şekil 4.1. Tüm çalışma grubunda tedavi öncesi ABG ile LDL ve total kolesterol arasındaki korelasyon.

ABG: Akım Bağımlı Genişleme LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

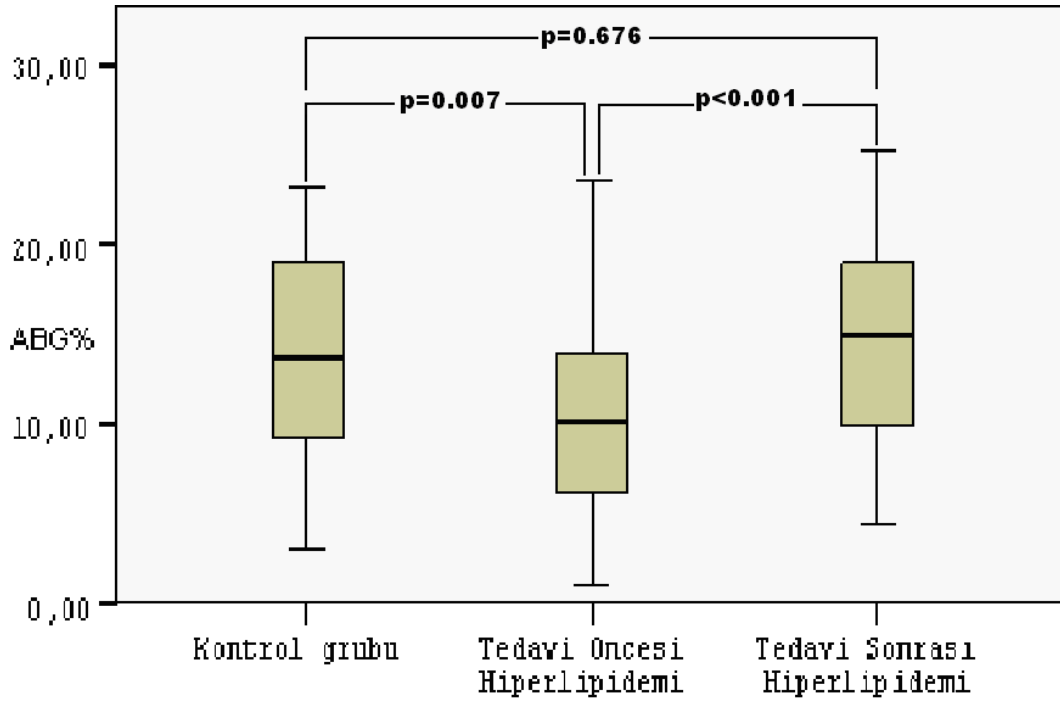
Hiperlipidemi grubunda tedavi sonrası total kolesterol $263,99\pm 35,45$ mg/dl'den $167,97\pm 35,09$ mg/dl'ye, LDL $182,78\pm 30,48$ mg/dl'den $87,98\pm 28,61$ mg/dl'ye, Trigliserit $145,75\pm 58,19$ mg/dl'den $121,41\pm 68,16$ mg/dl'ye istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=,022$). HDL düzeyi $54,84\pm 20,35$ mg/dl'den $53,70\pm 14,33$ mg/dl'ye düştü ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,757$) (Şekil.4.2).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında lipid parametreleri dışında diğer biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmedi.



Şekil 4.2. Kan lipid düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası dağılımı(mg/dl).
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Hiperlipidemili hastalarda ABG değerleri tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi (sırasıyla $\%9,43\pm 5,26$ ve $\%13,42\pm 5,72$ $p=0,001$). Kontrol grubu ile tedavi sonrası hiperlipidemi grubu ABG değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $14,02\pm 5,75$ ve $13,42\pm 5,72$ $p=0,676$). (Şekil.4.3)



Şekil 4.3 Tedavi öncesi kontrol grubu ile hiperlipidemi grubu'nun ve tedavi sonrası hiperlipidemi grubu'nun ABG değerleri. ABG: Akım Bağımlı Genişleme

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında EBG anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $11,21 \pm 6,08$ ve $9,34 \pm 7,1$ $P=0,246$)

EBG'yi değerlendirmek için Nitrat Öncesi BÇ'lar yerine hiperemi öncesi BÇ'lar kullanıldığında hiperlipidemi grubunda tedavi öncesi değere göre Düzeltmiş EBG tedavi sonrasında yüksek hesaplandı ($14,73 \pm 7,30$ ve $19,00 \pm 12,36$ $p=0,053$) fakat anlamlı değere ulaşmadı. (Tablo.4.3)

Hiperlipidemi grubunda yapılan korelasyon analizinde LDL değişimi ile %ABG değişimi arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0,24$ $p=0,882$).

Hiperlipidemi Grubunda Tedavi Sonrası ABG ile diğer değişkenler arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.3. Hiperlipidemi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ABG ve EBG değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
ABG (%)	9,43±5,26	13,42±5,72	p=0,001
EBG (%)	11,21 ± 6,08	9,34±7,10	p=0,246
Düzeltilmiş EBG (%)	14,73±7,30	19,00 ±12,36	p=0,053

ABG: Akım Bağımlı Genişleme, EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme

Tedavi öncesi ölçümlerde BÇ ile Nitrat Öncesi BÇ arasında (4,25±0,59 mm ve 4,44±0,65mm) ve tedavi sonrası ölçümlerde BÇ ile Nitrat Öncesi BÇ arasında (4,19±0,6mm ve 4,56±0,63mm) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0,0001 ve p=0.0001). (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. BÇ ve Nitrat Öncesi BÇ değerleri arasındaki fark.

	BÇ	Nitrat Öncesi BÇ	P değeri
Tedavi öncesi (mm)	4,25± 0,59	4,44 ± 0,65	p=0.0001
Tedavi sonrası (mm)	4,19 ± 0,6	4,56 ± 0,63	p=0.0001

BÇ: Bazal Çap

5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), sağlık açısından dünya çapında önemli bir yük oluşturur ve önde gelen mortalite nedenidir (90). Endotel işlev bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusu olduğu ve prognozunda da önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içiciliği, kardiyovasküler hastalıklar açısından aile anamnezi ve hiperlipidemi gibi klasik risk faktörlerinin endotel işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (28).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden olan lipoproteinler ve endotel arasındaki etkileşimin anlaşılması aterogenez oluşum nedeninin daha iyi anlaşılmasını ve yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesini sağlamaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kalıntı lipoproteinler, okside-LDL gibi aterojenik lipoproteinlerin endotelle etkileşimi sonucunda, endotel kaynaklı adezyon moleküllerinde, serbest oksijen radikallerinde, selektinlerde ve programlanmış hücre ölümünde artış ve ABG'de bozulma olmaktadır (110).

Bizim çalışmamız da 39 hiperlipidemi hastası ve 20 sağlıklı birey, rosuvastatin tedavisi öncesinde endotel işlev bozukluğu açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında brakıyal arterlerde gözlenen ABG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($P=0,007$). Ayrıca çalışmamıza alınan tüm bireylerde tedavi öncesinde ABG ile LDL ve total kolesterol arasında anlamlı negatif korelasyon bulunurken diğer parametrelerle ABG arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ABG değerlerinin % 10 veya üzerinde olması durumunda endotel işlevlerinin korunduğu kabul edilmektedir, rosuvastatin tedavisi öncesi ABG değeri bizim olgularımızda % 10 sınır değerinin altında $9,51\pm 5,24$ hesaplandı ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Bu sonuç hiperlipideminin endotel işlevini bozduğu görüşünü desteklemektedir.

Kolesterol düşürülmesi ile koroner mortalite ve morbiditede azalma sağlandığı gösterilmiştir (111). Kolesterol düşürülmesi ile koroner ölümler ve major koroner olaylarda azalma olmasına rağmen, birçok çalışmada anjiyografik önemli değişiklik gözlenmemiştir. Her ne kadar bazı çalışmalarda kolesterol düzeylerinin düşürülmesi aterosklerozda regresyon sağlayıp, progresyonu azaltıyorsa da bu yarar büyük çalışmalarda saptanan belirgin klinik yararı açıklamakta yetersiz kalmaktadır (112,113). Dolayısıyla statinlerle sağlanan klinik yarar da koroner olayları azaltan mekanizmanın endotel işlevlerinin düzelmesi ve hassas plağın stabilizasyonu olduğu düşünülmektedir (113).

KAH dışında başka hastalıklarda da statin tedavisinin endotel disfonksiyonunda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Duman D ve ark'larının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili olgularda endotel işlevlerini değerlendirmek için ABG ölçümleri yapmışlar ve ABG değeri düşük olarak hesaplanmıştır. Bu yolla endotel işlev bozukluğu saptanmış olan olgulardan bir kısmına 6 ay süreyle levotiroksin replasman tedavisi verilerek ötiroid duruma getirilmiş, diğer bir gruba ise 6 ay boyunca simvastatin tedavisi uygulanmıştır. Statin tedavisi verilen olgularda endotel işlevinin göstergesi olan ABG'de anlamlı iyileşme gösterilirken Levotiroksin replasman tedavisi uygulanan olguların ABG değerlerinde anlamlı olmayan kısmi bir düzelme olduğu görülmüştür (114).

Kyeong ve ark vasospastik anjinalı hastalarda yapmış oldukları bir çalışma da endoteliyal progenitör hücreler (EPCs) ve ABG değerleri rosuvastatin tedavisinden önce vasospastik anjinasız kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş. Altı ay sonra, rosuvastatin tedavisi alan grup da, EPCs ve ABG değerlerinin anlamlı derecede artmış olduğunu tespit etmişler (115). Kayıkçıoğlu ve ark. sendrom X'li hastalarda kısa süreli pravastatin tedavisi ile ABG ölçerek endotel işlev bozukluğu'nun düzeldiğini göstermişlerdir (116).

Bizim çalışmamızda da Rosuvastatin tedavisi ile total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı düşüş görüldü ve rosuvastatin iyi tolere edildi. Rosuvastatin tedavisi sonrası hiperlipidemili hastalarda ABG değerinde anlamlı düzelme tespit edildi. EBG değerinde ise anlamlı değişim olmadı. Tedavi sonrası ABG değeri anlamlı olarak yüksek ölçüldüğünden, rosuvastatin tedavisinin endotel işlevlerini düzelttiğini söyleyebiliriz ve bu açıdan çalışmamız diğer statinlerle de gösterildiği gibi rozuvastatinin de endotel işlevlerini düzelttiğini göstermektedir.

Çalışmamızda LDL düşüş miktarı ile ABG değerlerinin düzelişi arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu sonuç rosuvastatinin endotel işlevlerine etkisinin sadece LDL düşüşüne bağlı olmayıp, pleotriopik olumlu etkilerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bizim sonucumuza benzer şekilde RECİFE çalışmasında 6 hafta boyunca 40 mg/gün pravastatin verilen akut koroner sendromlu hastalarda plaseboya göre ABG'de iyileşme saptanmıştır (117). ABG değerlerindeki iyileşme total plazma kolesterol düzeyindeki azalma ile korelasyon göstermemiştir.

Statinlerin lipid düşürücü etkileri haricinde başka mekanizmalarla endotel işlevlerinde ki olumlu etkileri olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada kolesterol emilim inhibitörü olan ezetimibe ile rosuvastatin tedavisi verilerek ABG ile endotel işlevleri değerlendirildiğinde,

benzer lipid seviyeleri elde edildiği halde, ezetimibin endotel işlevine etkisiz, rosuvastatinin ise endotel işlevini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgularla araştırmacılar, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda statinlerin lipid düşürücü etkilerinden başka yararlı etkileri olduğunu savunmuşlardır.

Benzer şekilde ezetimib ile yapılan başka bir çalışmada, ezetimib ile simvastatinin LDL-kolesterolü düşürücü etkileri ve endotel işlevi ile endotel progenitor hücre sayısı üzerine olan etkileri karşılaştırılmış (118). Dört haftalık simvastatin veya ezetimib tedavisi sonrasında kronik kalp yetersizlikli tüm hastalarda LDL kolesteroldeki azalma benzer düzeylerde bulunmuş, ancak radyal arter ABG'nin sadece simvastatin alanlarda belirgin olarak düzeldiği görülmüş. Benzer şekilde, hücre dışı süperoksit dismutaz aktivitesi sadece simvastatin alanlarda artmış ve aktif endotelial progenitor hücre sayısı da yine simvastatin grubunda daha yüksek bulunmuş (118).

Bu çalışmalarda olduğu gibi, pek çok statinle endotel işlev bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir bu olumlu etkinin statinlerin lipid düşürücü özellikleri ötesindeki bazı özellikleri ile ilişkili olması olasıdır. Ancak yeni jenerasyon bir statin olan rosuvastatinle yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur. Ayrıca her statin aynı derecede etkili olmayabilir ve endotel işlevleri üzerine etkileri farklı olabilir. Bu nedenle rosuvastatinin endotel işlevlerine olan olumlu etkisinin çalışmamızda gösterilmiş olması bu etkinin bir grup etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bir sınırlılığımız, yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) seviyesinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Yüksek duyarlılıklı CRP'nin kardiyovasküler hastalıklar açısından değerli bir parametre olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir inflamasyon göstergesi olduğu gösterilmiştir (119, 120, 121). Bir primer koruma çalışması olan JUPITER (Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışmasında hsCRP'si yüksek olan ancak yerleşik KKH olmayan bir populasyonda, plaseboya kıyasla rosuvastatin alanlarda, primer sonlanım noktası olan major kardiyovasküler olaylarda %44 azalma ve statinler için benzersiz bir bulgu olarak, total mortalitede %20 azalma gözlenmiştir. Bu çalışma doğrultusunda hastanın risk yükünü göstermede önemli bir belirteç olan hsCRP ile LDL düşüşü değerlerinin ABG değerleri ile birlikte değerlendirilmesi bize daha değerli bilgiler verebilirdi.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir parametrede EBG değeridir. Kontrol ile hiperlipidemi grubu arasında ve hiperlipidemi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında EBG değerlerinde anlamlı farklılık saptamadık. Çalışmamızda EBG değerleri hem nitrat öncesi bazal çap, hemde hiperemi öncesi bazal çap kullanılarak değerlendirildi. Kontrol ve

hiperlipidemi grubu arasında hem nitrat öncesi bazal çap, hemde nitrat öncesi BÇ'lar yerine hiperemi öncesi BÇ'lar alınarak hesaplanan düzeltilmiş EBG'de de anlamlı fark yoktu. Hiperlipidemi grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırıldığında, düzeltilmiş EBG ise istatistiksel anlamlılık sınırına çok yakın olmakla birlikte anlamlı çıkmamıştır ($p=0,053$). Yapılan çalışmaların çoğunluğunda bizim bulgularımızı destekler şekilde statin tedavisiyle ABG'ler de anlamlı düzelmeler bulunurken, EBG'ler de anlamlı değerler bulunamamıştır. Bu sonuçlarla bulgularımız literatürle uyumludur. Bu sonuç rosuvastatin tedavisinin asıl etkisinin endotel işlevlerine olduğunu, EBG'yi ise anlamlı derecede değiştirmediğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda hesapladığımız düzeltilmiş EBG anlamlılık sınırındadır. Bu konuyu değerlendirmek için test grubumuzun sayısı yeterli olmamış olabilir. Daha geniş hasta gruplarının değerlendirildiği ileri çalışmalarda bu konu daha iyi değerlendirilebilecektir.

Bununla birlikte çalışmamızda EBG'yi değerlendirmek için kullanılacak yöntemle ilgili bir noktada; EBG'yi değerlendirmek için 10 dakikalık dinlenme periyodundan sonra ölçümlerin alınmasıydı. Ölçülen nitrat öncesi BÇ ile hiperemi öncesi BÇ arasında anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Bu da EBG'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası, her iki grupta daha düşük değerler olarak hesaplanmasına neden oldu. Biz bu farkın hipereminin damar genişletici etkisinin tam olarak düzelmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yani nitrat verilerek yapılacak ölçümlerde damarın hipereminin etkisinden tam olarak kurtulması için çalışmalarda sıklıkla kullanılan 10 dakikalık dinlenme süresi sonrası alınması yeterli olmayabilir. Yeterli dinlenme süresinin belirlenebilmesi için bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplumlarda aterosklerotik kalp hastalıkları giderek yaygınlaşmakta olup en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Hiperlipidemi, aterosklerozda önlenilebilen ve tedavi edilebilen bir risk faktörüdür. Yapılan çok sayıdaki çalışma statinlerin hiperlipidemi tedavisinde mortaliteyi ve morbiditeyi azaltıcı etkilerini tartışmasız şekilde ortaya koymuştur. Kardiyovasküler son noktalarda statin tedavisi ile elde edilen bu olumlu sonuçlar sadece LDL-K düzeylerinde düşme ile açıklanamamaktadır. Klinik çalışmaların analizinden statinlerin lipid düşürmenin dışında da etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu anlamda tüm statinlerin etkinlikleri aynı olmayabilir. Bu nedenle her statinin etkinliğinin ayrıca gösterilmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda gösterildiği gibi hiperlipidemili hastalarda endotel işlevleri bozulmaktadır ve Rosuvastatin tedavisi ile endotel işlevlerinde düzelme sağlanabilir. Endotel işlevlerinin düzelmesi kardiyovasküler riskin azaltılabileceğini gösteren bulgulardan biridir. Rosuvastatinin bu konudaki etkinliğini daha iyi gösterebilmek için daha geniş hasta sayısı olan ileri çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

- 1- Fishmann Ap. Endothelium. A distributed organ of diverse capabilities. *Ann NY Acad Sci* 1982; 401:1-8
- 2- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6
- 3- Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001; 8:197-206
- 4- Reddy KG, Nair R, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factor for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:883-43
- 5- Vanhouette PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18(supp E):19-29
- 6- Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Diseas* 2001; 12:485-91
- 7- Griffith TM. Modulation of blood flow and tissue perfusion by endothelium derived relaxing factor. *Exp Physiol* 1994; 79:873-913
- 8- Mombouli J, Vanhoutte PM. Endotherapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:61-74
- 9- Fleming I, Busse R. Control and consequences of endothelial nitric oxide formation. *Adv Pharmacol* 1995; 34:187-206
- 10- Venema RC, Sayegh HS, Arnal JF, Harrison DG. Role of the enzyme calmoduline-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270:14705-711
- 11- Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, et al. Role of the enzyme calmodulinebinding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270:14705-711
- 12- Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86:228-34.
- 13- Duffy SJ, Tran BT, New G et al. Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans. *Am J Physiol* 1998; 274:H1174-83
- 14- Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95:1115-18

- 15- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel patent vasokonstrictor peptide produced by vascular endothelial cells (Nature 332:411-5, 1989.)
- 16- Lefler AM, Lefler DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32:743-751
- 17-Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-32
- 18-Stein CM, Brown N, Vaughan DE et al. Regulation of local tissue type plasminogen activator release by endothelium dependent and endothelium independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:117-22
- 19-Brown NJ, Gainer JV, Murphey LJ et al. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release from human forearm vasculature through B(2) receptor dependent, NO synthase independent and cyclooxygenase independent pathway. *Circulation* 2000; 102:2190-96
- 20- Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141:17-30
- 21- Linder L, Kivoski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:1762-1767
- 22- Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993; 87:86-93.
- 23-Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-1241.
- 24-Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992;10:1025-1031.
- 25-Taddei P, Virdis A, Mattei P, Arzilli F. Endothelium-dependent forearm vasodilatation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S193-S195
- 26- Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978; 30:293-331
- 27- Bucala R, Makita Z, Koschinsky T et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:6434-8

- 28- Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92:1094-100
- 29- Campisi R, Czernin J, Schoder H, et al. L-arginine normalizes coronary vasomotion in long term smokers. *Circulation* 1999; 99:491-7
- 30- Shirasaki Y, Su C, Lee TJ, Kolm P, Cline WH Jr, Nickols GA. Endothelial modulation of vascular relaxation to nitrovasodilators in aging and hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 861-866
- 31- Cosentino F, Osto E. Aging and endothelial dysfunction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; 37:143-147.
- 32- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1981-1987.
- 33- Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:23-37
- 34 Deng YB, Wang XF, Le GR, Zhang QP, Li CL, Zhang YG. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22: 705- 710.
- 35- Saka B, Oflaz H, Erten N, Bahat G, Dursun M, Pamukcu B, Mercanoglu F, Meric M, Karan MA. Non-invasive evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40: 61-71.
- 36- Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al: Major lifestyle determinants of plasma homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1998;67:263-270.
- 37- Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
- 38- Aksoy M, Akdemir İ, Aksoy N, Öç M, Gürsürer M. Homosistein Düzeyi Yüksek Olan Koroner Arter Hastalarında, Tedavi ile Plazma Homosistein Düzeyinde Sağlanan Düşmenin Vasküler Endotel Fonksiyonu ve Miyokardın İskemi Yükü Üzerine Etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:598-606
- 39- Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-81.

- 40- Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2000;28:115-20.
- 41- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 15.edisyon. Çev.ed: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitapevleri 2004;2:2109-2138.
- 42- Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002.
- 43- Ridker PM. Inflammation and atherotrombosis: how to use high sensitivity creactive protein (hs CRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004,2 (4,Suppl 1):4-9
- 44- Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004; 109:II11-II14.
- 45- Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. *Atherosclerosis* 1991; 86:69-83.
- 46- Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991; 1991:351-5
- 47- Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 1985;313:1557-60.
- 48- Lerman A, Webster MWI, Chesebro JH et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993; 88:2923-8
- 49- Davi G, Romano M, Mezzetti A et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97:953-7
- 50- Davis N, Katz S, Wylie-Rosett J. The effect of diet on endothelial function. *Cardiol Rev* 2007; 15: 62-66.
- 51- Hennig B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: Implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 97-105.
- 52- Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakgawa K, Goto C, *Hypertension* 2001 Feb; 37(2Pat2): 651.
- 53- Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA. *J Clin Invest* 1990; 86:75-9
- 54- WattsGF, O'Brien SF, Silvester W, et al. Impaired endothelium dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet treated noninsulin dependent diabetes: role of dyslipidemia. *Clin Sci (Colch)*. 1996;91:567-73

- 55- Matsuda Y, Hirata K, Inoue N, et al. High density lipoprotein reverses inhibitory effect of oxidized low density lipoprotein on endothelium dependent relaxation. *Circ Res.* 1993; 72:1103-1109
- 56- Uittenbogaard A, Shaul PW, Yuhanna IS, et al. High density lipoprotein induced inhibition of endothelial nitric oxide synthase localization and activation in caveolae. *J Biol Chem.* 2000;275:11278-83
- 57-.Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, ET AL. LPC in oxydised KLDL elicits vasocontraction and inhibits endothelium dependent relaxation. *Am J Physiol.* 1994;267:2442-9
- 58-.Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, et al. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high denisty lipoproteins. *J Biol Chem.* 1982;257:6653-5
- 59- Anderson TJ. Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:3:631-8
- 60- Keaney JF, Xu A, Cunningham D, et al. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. *J Clin Invest* 1995; 95:2520-9
- 61- Ting HH, Timimi FK, Haley EA, et al. Vitamin C improves endotheliumdependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95:2617-22
- 62- Sack MN, Rader DJ, Cannon RO, et al. Ostrogen and inhibition of oxidation of low density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343:269-70
- 63- Gilligan DM, Quyummi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:2545-51
- 64- Intengan HD, Schiffrin EL. Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of stroke-prone spontaneously hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 763-8.
- 65- Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653-9.
- 66- Alexander RW, Hennigar RA, Griendling KK. Hypertension: Mechanisms and therapy. In: Braunwald E, Hollenberg N editors. *Atlas of Heart Diseases*. Philadelphia: Current Medicine Inc.; 1995. chapter 4.

- 67- Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 501-6.
- 68- Iakovlev VM, Semenkin AA, Iudin SM, et al. Effect of enalapril maleate on vascular endothelial function and platelet-endothelial interactions in patients with essential hypertension. *Ter Arkh* 2000;72:40-4.
- 69- Anderson TJ, Overhiser RW, Haber HE, et al. A comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:327
- 70- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62: 265-84.
- 71- Ohara Y, Peterson TE, Harrison Dg. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91:2546-51
- 72- Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95:76-82.
- 73- Verma S, Wang CH, Li SH et al: Self-ful-filling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits atherogenesis. *Circulation* 2002;106;913-9
- 74- Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9
- 75- Davi G, Averna M, Catalano I, et al. Increased thromboxane biosynthesis in type a hypercholesterolemia. *Circulation* 1992;85:1792-8
- 76- Kürüm T, Gül Çalışma: Endotel disişlevini düzenleyen ilaçlar. *Türk Kariyoloji Seminerleri* 2004;4;5;550-559.
- 77-Gotto AM. Lipid risk factors and regresion of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;76:3A-7A.
- 78- Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998;97: 1436–1439.
- 79- Gotto AM. Cholesterol management in theory and practice. *Circulation* 1997;96:4424-4430.
- 80- Fisher WR. Heterogeneity of plasma low density lipoproteins: manifestations of the physiologic phenomenon in man. *Metabolism*, 1983, 32, 283–91.

- 81- Larosa JC, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435.
- 82- Rosenson RS. Statins: can the new generation make an impression? *Exp Opin Emerg Drugs* 2004;9(2):268-279
- 83- Jones PH, et al. Rosuvastatin: An Independent Analysis of Risks and Benefits. *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
- 84- Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995;29 :743-59.
- 85- Shepherd J, Vidt DG, Miller Endotel disişlevü, Harris S, Blasetto J, Safety or rosuvastatin: update on 16.876 rosuvastatin treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;107:433-43.
- 86- Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW, Weinstein CE. HMG-CoA reductase inhibitors: anew approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 1988;55:93-100.
- 87- Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arc InternMed* 1991;151:43-9
- 88- Terry A. James M. McKenney Overview: Recommendations of the statin Safety Task Force and Benefit: Rosuvastatin isk Considerations With Statin Therapy, *Medscape CME* 30.11.2006
- 89- Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304
- 90- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:1842-7
- 90- Mackay J, Mensah GA. The atlas of Heart.Disease and Stroke. WHO, Geneva, Switzerland (2004)
- 91- Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginin dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99:3092-5
- 92- Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, et al. Circulation and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Eng J Med* 1991; 325:997-1001

- 93- Lerman A, Homes DRJ, Bell MR, et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92:2426-31
- 94- Mathew V, Hasdai D, Lerman A. The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:769-77
- 95- Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991; 1991:351-5
- 96- Blann AD, Davies A, Miller JP, et al. Reduction in cholesterol is associated with reduction in von Willebrand factor. *Atherosclerosis* 1993; 103:299-304
- 97- Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Endogenous tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341:1165-8
- 89- Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304
- 98- Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340:115-26
- 99- Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187:584-9
- 100- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1986; 315:1046-51
- 101- Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18:90-9
- 102- Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young man with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147-53
- 103- Czernin J, Bernard J, Sun KT, et al. Effect of short term cardiovascular conditioning and low fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; 92:197-204
- 104- Rubanyi G, Romero J, Vanhouette P. Flow induced release of endothelium relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 240:h1145-9
- 89- Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304
- 105- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5
- 106- Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flowmediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000; 23:571-75

- 107- Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl):31-34
- 108- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-41
- 109- Mackay J, Mensah GA. *The atlas of Heart Disease and Stroke*. WHO, Geneva, Switzerland (2004)
- 110- Rader DJ, Dugi KA. The endothelium and lipoproteins: insights from recent cell biology and animal studies. *Semin Thomb Hemost* 2000;26:521-8
- 111- Saks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335: 1001-1009
- 112- Brawn G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298
- 113- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487
114. Duman D, Sahin S, Esertas K, Demirtunc R. Simvastatin improves endothelial function in patients with subclinical hypothyroidism. *Heart and Vessels*. 2007;22: 88-93
- 115- Kyeong Ho Yun, MD, Ik-Sang Shin, MD, Eun Mi Park, MD, Sang Jae Rhee, MD, Eun Mi Lee, MD, Nam Jin Yoo, MD, Nam-Ho Kim, MD, Seok Kyu Oh, MD and Jin-Won Jeong, MD. Effect of Additional Statin Therapy on Endothelial Function and Prognosis in Patients With Vasospastic Angina. *Korean Circ J* 2008;38:638-643
- 116- Kayıkçioğlu M, Payzın S, Yavuzgil O et al: benefits of statin treatment in cardiac syndrome X. *Euro Heart J* 2003;1999-2005.
- 117- Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, et al. 1999 Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 99:3227-3233
- 118- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111:2356-2363.
- 119- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47(3) 426-430

120- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, 15.edisyon. Çev.ed: Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitapevleri 2004; 2: 2109-2138.

121- Ridker PM. İnflammation and atherotrombosis: how to use high sensitivity creactive protein (hs CRP) in clinical practice. Am Heart Hosp J 2004,2 (4,Suppl 1):4-9.