

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. DAHİLİYE KLİNİĞİ
Şef: Uzm. Dr. Burhan BEDİR

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA
KORONER ARTER HASTALIĞININ PERİFERİK ARTER
HASTALIĞIYLA BİRLİKTELİĞİNİN ANKLE-BRACHIAL
İNDEKSLE ARAŞTIRILMASI HOMOSİSTEİN DÜZEYİ VE DİĞER
RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR.AYŞENUR ÖZDERYA

İstanbul-2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman hoşgörü, sabır ve anlayışla bize davranan çok kıymetli, saygıdeğer klinik şefim Uzm.Dr.Burhan BEDİR'e sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Sağlamış olduğu imkan ve desteklerden dolayı hastanemiz Başhekimi Sn. Uzm.Dr.Özgür Yiğit'e,

Hastanemiz değerli klinik şefleri Uzm.Dr. Mecdi Ergüney, Uzm.Dr.Fusun Erdenen, Uzm.Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu, Uzm.Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na

Tez çalışmam süresince ve asistanlık eğitimim boyunca her daim yardım ve desteğini gördüğüm şef yardımcılarım Uzm.Dr. İskender Dik ve Uzm.Dr.Fettah Sametoğlu'na ayrıca tüm asistanlık eğitimim süresince her tür destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım servisimiz uzman doktorları Uzm.Dr.Mutlu Niyazoğlu, Uzm.Dr. Ayşe Uygun, Uzm.Dr.Şebnem İzmir Güner, Uzm.Dr.Halil Tepret, Uzm.Dr.Fatih Öner Kaya ve Uzm.Dr. Faruk Tekin'e

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım Biyokimya, Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları, Göğüs hastalıkları klinik şefleri, şef yardımcıları, baş asistan ve asistanlarına

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine ve personeline teşekkür ediyorum.

Ayrıca tüm yaşantım, özellikle de asistanlık eğitimim süresince sabır, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

• KISALTMALAR.....	III
• GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
• GENEL BİLGİLER.....	4
• MATERYAL ve METOD.....	37
• BULGULAR.....	39
• TARTIŞMA.....	60
• SONUÇ.....	64
• ÖZET	65
• SUMMARY.....	66
• KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

AS	:Ateroskleroz
MI	:Miyokard İnfarktüsü
KVH	:Kardiyo Vasküler Hastalık
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
İKH	:İskemik Kalp Hastalığı
HT	:Hipertansiyon
DM	:Diabetes mellitus
SVH	:Serebro Vasküler Hastalık
PTCA	:Perkütane Translüminal Koroner Anjioplasti
PAH	:Periferik Arter Hastalığı
PAOD	:Periferik Arteryel Okluzif Hastalık
CCLI	:Önemli Düzeyde Kronik Bacak İskemisi
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
ABI	:Ankle Brachial İndex
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
PGI2	:Prostasiklin
NO	:Nitrik Oksit
PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
FGF	:Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü
EFG	:Eritrosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
TNF- α	:Tümör Nekrotizan Faktör- α
IL-1	:İnterlökin-1
IL-8	:İnterlökin-8
MCP-1	:Makrofaj Kemotaktik Protein-1
ICAM-1, VCAM-1	:Endotel Adezyon Molekülleri
PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
EKG	:Elektrokardiogram
ESC	:European Society of Cardiology
ACC	:American College of Cardiology

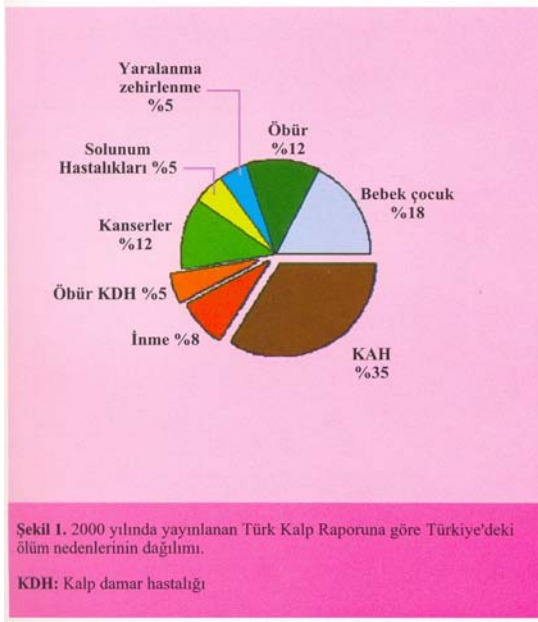
GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz (AS), büyük ve orta boyuttaki arterlerin temel olarak intima tabakasına yerleşen kesintisiz bir süreçtir. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (1). Kan akışının azalması bir organın hücrelerine çok az oksijen gitmesi nedeniyle iskemi veya infarktüse neden olabilir(2).Genel tanımı bu olmakla birlikte, bütün arter yatağı aterosklerozdan eşit düzeyde etkilenmez. Kan akımını engelleyecek boyutlara ulaştığında klinik bulgular vermeye başlayan bu sürecin nedeni henüz tam bilinmese de, koroner arterleri, karotis arterleri, özellikle karın aortunu, böbrek arterlerini ve alt ekstremitte arterlerini daha çok tuttuğu gözlenmektedir. AS zamanımızda bütün insanların 45 yaşından sonraki ölümlerinin en başta gelen nedenlerinden biridir. Örneğin AS'un en önemli komplikasyonu olan miyokard infarktüsü (MI) tek başına ABD' de, yılda 500 bin kişinin ölümünden sorumludur. Bu rakam birçok kanser türüne bağlı ölümlerin toplam sayısından fazladır(3).Gelişmiş dünya ülkelerinde ateroskleroz komplikasyonları ile birlikte önde gelen morbitite ve mortalite nedenidir.

Kardiovasküler hastalıkların (KVH) tedavisinde devam eden gelişmelere karşın insanlar hala daha ileri yaşlarda olmakla beraber, bu hastalıklar nedeniyle ölmektedir (4). Koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı 65 yaşına kadar erkeklerde kadınlardan daha fazla olup bu yaştan sonra kadınlardaki prevalansı da artmaktadır. Birçok ülkede kardiovasküler hastalıklar tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derecede önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır.

Son 20-30 yılda KVH bağlı ölümler erkeklerde %19,kadınlarda ise %15 oranında düşmüştür. Bu düşüş 65 yaşın üzerindeki popülasyon yüzdesinin dört kat artmasına rağmen gerçekleşmiştir ve özellikle Framingham risk faktörlerinin prevalansı azaltmaya yönelik major sağlık promosyon kampanyaları olmak üzere, esas olarak hastalığın tedavisindeki gelişmelerden çok, hastalık gelişiminin önlenmesine yönelik tedbirlerden kaynaklanmaktadır. Yaklaşık olarak azalmanın %30'u hiperlipideminin tedavi edilmesine, %24'ü sigaranın kesilmesine ve %9,5'i hipertansiyonun kontrol edilmesine bağlıdır. Öteyandan, KAH'na bağlı ölümlerdeki azalmada koroner bakım ünitelerinin %13.5, koroner arter bypass cerrahisinin %3.5, tıbbi tedavinin %10, hastane öncesi yapılan müdahalelerin de %4 payı vardır(5).

Tüm bunlara rağmen 2020 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO)'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır(6).



Ülkemiz de ateroskleroz ve neden olduğu hastalıklar bakımından, diğer ülkelerden farklı değildir. Diğer damar yatakları konusunda elimizde ayrıntılı bilgiler olmamakla birlikte TEKHARF çalışmasına göre (7) koroner arter hastalığının erişkin nüfusta prevalansı %3.8'dir. Ancak, bu hastalığın klinik bulguları vermeye başladığı yaş gruplarına bakıldığında, örneğin 60-69 yaş grubunda prevalansın %14'ü aştığı gözlenmektedir. Hastalığın ülkemizdeki önemini vurgulayan

bir başka veri; Türk Kardiyoloji Derneğinin 2000 yılında yayınladığı rapordan gelmektedir(8). Bu raporda, aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'nü oluşturduğu tahmin edilmektedir (Şekil-1). Türk toplumunda da koroner arter hastalığı sonucu oluşan miyokard infarktüsünün başlıca ölüm nedenlerinden biri olduğu açıktır ve dünya çapındaki tıbbi örneklere dayanılarak, Türkiye'nin ekonomik gelişmesi paralelinde kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin de artacağını tahmin etmek güç değildir.

Doğal olarak bu yaygın ve mortalitesi yüksek hastalığın patogenezi, risk faktörleri, korunma ve tedavisi günümüzde üzerinde en çok durulan ve araştırılan konulardan biri olmuştur.

AS alanındaki bilgiler patlama hızında artmıştır ve hızla değişmektedir. Hücresel ve moleküler biyolojik ajanların kullanımı ve yeni görüntüleme yöntemleri aterogenezde hücrelerin rolünün anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Hücre ve moleküler biyoloji; endotel, düz kas, trombosit, monosit-makrofajlar ve T-lenfositleri hakkında daha fazla bilgi vermektedir. AS insidansında artışla ilgili risk faktörleri, özellikle hiperkolesteroleminin hücresel etkileşimlerle ilgisi anlaşılmaya başlanmıştır.

AS'un tıkkayıcı kezyonlarının saptanmasında ve bize değerli bilgiler sağlamada anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi gibi invazif yöntemler kullanılmış ve kullanılmaktadır. Bazı periferik arterlerde Doppler ultrason tekniklerini kullanmak mümkün olmuştur. Bu yöntemle yapılmış birçok çalışma AS hakkındaki bilgilerimize değerli katkılar sağlamıştır. Yine de arter duvarı hakkında bilgi veren tek güncel yöntem intravasküler ultrasonografidir. Ancak bu yöntem hem invaziftir, hem de arter hasarı oluşturma eğilimindedir. Son zamanlarda MRI güncel yöntemler arasına girmiştir.

Çalışmamızın amacı AS'un en önemli komplikasyonu olan akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalarda periferik arter doppler ultrasonografi ile Ankle Brachial Index (ABI) ölçülerek, koroner arter hastalığı ile periferik arter hastalığı birlikteliğini araştırmak ve bunların homosistein ve diğer risk faktörleri ile birlikteliğini irdelemektir.



ATEROSKLEROZUN ETYOGENEZ VE PATOGENEZİ

Geleneksel olarak ateroskleroz, daha çok yaşlı kişileri etkileyen, yıllar içinde yavaş ilerleyen ve sonuçta kan akımı üzerindeki mekanik etkilerle semptomlara yol açan dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Hastalığın gelişiminin sinsi ve amansız doğası, ilerleyişin tıbbi tedavi ile modifiye edilmesi konusunda oldukça kötümser bir görüşe neden olmuştur. Yüksek riskli asemptomatik hastaların tanı ve tedavisi üzerinde fazla durulmamıştır. Hastalığın tedavisinde, koroner anjiyoplasti veya bypass cerrahisi ile en çok görünen veya semptomatik lezyonları hedefleyen müdahaleci revaskülarizasyon uygulamaları baskın olmuştur

Son zamanlarda, aterosklerozun patogenezi ve ilerleyişi ile ilgili bu görüş üç nedene bağlı olarak değişmeye başlamıştır. **Birincisi**, aterosklerozun altta yatan patolojisinin dikkatli ve tanımlayıcı çalışmaları, aterosklerotik plakların hücre yapısının farklı olduğunu ve plakta ön planda bulunan hücre tiplerinin fatal klinik olay riskini belirleyebileceğini ortaya koymuştur. **İkincisi**, son zamanlardaki hücre ve moleküler biyolojik çalışmalar, enflamatuvar hücrelerin ve enflamatuvar mediatörlerin ateroskleroz patolojisindeki önemini vurgulamıştır. **Üçüncü** ve en önemli neden, bazı geniş skalalı klinik çalışmaların, ilaçların - özellikle HMG-CoA redüktaz inhibitörleri - bilinen ateroskleroza olan kişilerde, klinik olay sayısını azaltabileceğini ve bunu aterosklerotik plağın boyutunu etkilemeden gerçekleştirdiğini bildirmiş olmasıdır. Bu üç gösterge, aterosklerozun, İrreversibl olarak ilerleyici bir hastalık olmaktan ziyade, tıbbi tedaviye yanıt verebilen dinamik, enflamatuvar bir süreç olduğunu ortaya koymuştur.

Ateroskleroz, primer olarak elastik arterlerin intimal tabakasını etkileyen bir hastalıktır. Bilinmeyen nedenlere bağlı olarak bazı arter yatakları diğerlerine göre daha eğilimlidirler. Koroner, karotis, serebral, renal arterler ve aorta en sık tutulanlardır. Alt ekstremiteleri besleyen arterler de hastalığa karşı hassastır. İnternal mamarial arter ilginç bir şekilde hemen hemen her zaman korunur ve bu durum bu arteri, koroner bypass cerrahisi için çok değerli bir damar yapar.

Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi için, "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir(9).

Bu hipotezin bazı yönleri, yıllar içinde değişmiş olmasına rağmen, genel kavram günümüzde yaygın olarak kabul görmüştür. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır(10).

Bu durum, diğerk iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiğı zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine, (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeğe devam ettiklerini de açıklayabilir.

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğerk tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum, media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve mediyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olduğı gerçeğine bağılı olabilir. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Ancak, son dönemden önce bile, mediyada remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak, arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir. Bu durum, aterosklerozun anjiyografik değerlendirilmesinde önemli bir problem oluşturur.

Ateroskleroz, arterleri düzenli bir şekilde tutmaz. Fokal bir hastalıktır. "**Plak**" terimi, otopside, aorta yüzeyini kaplayan nokta şeklindeki lezyonları tarif eden ilk patolog tarafından kullanılmıştır. Hastalığın fokal olma özelliğı, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi çoğı risk faktörlerinin sistemik olması ve arteryel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan **shear stres**'tir. Aterosklerotik plaklar, arteryel sistem içinde tesadüfi olarak gelişmezler. Daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğı, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelyal diffüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında, subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir(11). Vasküler permeabilite üzerinde etkisi olabilecek diğerk bir risk faktörü, homosisteinemidir. Çünkü homosisteinin yüksek konsantrasyonları, endotel tabakasındaki hücrelerde hasara neden olabilir.

Son zamanlarda dikkatler, mikroorganizmaların aterosklerozdaki rolü üzerinde toplanmıştır. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonu ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişkiyi ortaya koymuştur (12). Operasyon esnasında alınan vasküler örneklerin incelenmesi, tüm aterosklerotik plakların %50-75'inde *C.pneumoniae* varlığını göstermektedir(13).Bu mikroorganizmaların lokal etkisinin, plak

gelişimine katkıda bulunabilmesi ve hastalığın fokal özelliğinin bir açıklamasını oluşturması olasıdır.

Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren kan akımını önemli ölçüde sınırlandıracak derecede büyük lezyonlara neden olur (%75'den fazla lümen daralması). Akut miyokard enfarktüs ve kararsız anjina vakalarında, plaklar hemen hemen her zaman, rüptüre olmuş lezyonlar üzerinde trombus oluşumuna atfedilirler. Buna uygun olarak, bilinen koroner kalp hastalığı olan hastalarda, ateroskleroz tedavisi, primer olarak plak stabilizasyonu üzerinde odaklanmalıdır.

ATEROSKLEROZUN HİSTOPATOLOJİSİ

Uzun yıllar boyunca, patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemelerin ışığında, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir:

- yağlı çizgilenmeler;
- fibröz plaklar;
- komplike lezyonlar.

Yağlı çizgilenmeler; çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşurlar (köpük hücreleri). Lipid damlacıkları, spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan, okside olmuş veya toplanmış LDL' den kaynaklanan, kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskopik incelemede, kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür. Yağlı çizgilenmeler kan akımını etkilemezler.

Fibröz plaklarda; lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstraselüler matriks içinde bulunurlar. İntima, düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler ve makrofajlar, çoğunlukla, T lenfositleri ve bazen B lenfositleri ve mast hücrelerini de içeren çekirdek bölgesinde daha sık görülür. Düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks, subendotelyal bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde, lipid ve enflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur. Koroner arterlerde, fibröz plaklar çoğunlukla damarın sadece bir kısmını kaplar. Fibröz plaklar, damarın lümenini önemli derecede daraltacak kadar büyüseler bile, sağlam kaldıkları sürece, majör klinik semptomu neden olmadıklarına inanılır. İnce fibröz şapkası, lipid ve enflamatuvar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Bu riskin, plağın büyüklüğüne bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Komplike lezyonlar; lipidler, enflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak, hematom veya kanama ve trombotik depozitler de içeren plaklardır. Komplike lezyonlar,

daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişirler. Diğer muhtemel bir neden, adventisyal vazavazorumdan plağa giren kapillerde kanama olabilir. Fibröz şapka ve luminal yüzeyde fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar, diğer sık görülen özelliklerdir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite, esas olarak bu lezyonlara bağlıdır. Daha yaşlı kişilerde bu lezyonlar, çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerirler. Bu kalsiyum depozitlerinin patofizyolojik önemi belirgin değildir, ama bunlar, plakları daha kırılabilir ve gerilme stresine yanıt olarak yırtılmaya daha eğilimli hale getirebilirler.

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür(14).

Tip I lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde, tip 1 lezyonlar, çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunur. Bu durum, bu değişikliklere neden olan aynı gerilim faktörlerinin, aterosklerotik plakların oluşumu ile de ilişkili olduğunu gösterir. Doğumdan hemen sonra, bebeklerin %45'inde, tip 1 lezyon vardır. Bu lezyonlar, çocukluğun ilk yıllarında azalır, ama 10 yaş civarında tekrar artar.

Tip II lezyonda, makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Tip II lezyonlarda, az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır. Adaptif intimal kalınlaşma içinde bulduklarında, köpük hücreleri, çoğunlukla iç elastik membrana yakın olan daha derin intima bölgelerinde görülürler. Daha ilerlemiş lezyonlar, "**tip IIa lezyonları**" olarak isimlendirilir ve çoğunlukla lezyon gelişmesine eğilimli olan belli bölgelerde bulunurlar ve adaptif intimal kalınlaşma olan segmentler, bu açıdan en yüksek riske sahiptir. **Tip IIb lezyonlar**, nisbeten ince intiması olan segmentlerde bulunur ve hiperlipidemi veya diğer risk faktörlerinin varlığında bile, nadiren daha ileri plaklara dönüşürler.

Tip III lezyon, klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği, küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Bu lipid, makrofajlar ve T hücrelerinin altında, lezyonun en derin bölgelerinde birikir. Tip III lezyonlar, genç erişkinlerde, tip IIa lezyonların çocuklarda bulunduğu aynı bölgelerde bulunur. Tip III lezyonların varlığının, gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

Tip IV lezyonlarda, ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid, hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanabilir. Eski sınıflandırmaya göre, hastalık artık ilerlemiş lezyon safhasına gelmiştir. Lipid çekirdeği, enflamatuvar

hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Daha erken lezyonlarla uyumlu olarak, tip IV lezyonlar, başlangıçta adaptif intimal kalınlaşma bulunan aynı bölgelerde gelişirler. Tip IV lezyonlar, genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırır. Damarın dış kontürü oval şekil alır ve sonuç olarak bu lezyonların, anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Tip IV lezyonlar, genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen, bunların intravasküler ultrasonografi, MRI veya damar lezyonları için yüksek affiniteye sahip radyoaktif madde ile işaretlenmiş ligandlarla tanımlanması önemli olacaktır, çünkü bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyelleri vardır.

Tip V lezyonlar, lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis, proliferen olan ve kollagen ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. İnsanlarda, tip V lezyonlarda fibröz dokuyu oluşturan hücrelerin, media tabakasından mı, yoksa daha önceden mevcut intima hücrelerinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. **Kollagen**, çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliği olmaktadır ve plak hacminin çoğundan sorumlu olabilir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompensasyon gerçekleşemez. Sonuçta lümen daralır. Bu daralmaların kontürü düz kalır, ama genellikle anjiyografi ile saptanabilir.

Tip VI lezyonlar, trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip VI lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelial fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Tip VI lezyonların, vaza vazorumdan plak içine ulaşan kapillerlerde kanama sonucunda olması muhtemeldir, ama bu muhtemelen daha az sık görülür. Akut miyokard enfarktüsü ve kararsız anjina gibi klinik olaylar, birkaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır.

Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (tip VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların, hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Kalsifikasyon yaşla ilişkili bir kavramdır ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde, koroner arterlerde yaygın olarak bulunur. Tip VIII lezyonlar, tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Tip V ve VI lezyonlar, tip VIII lezyonlara dönüştürülebilse, klinik açıdan büyük kazanç sağlanmış olurdu.

NORMAL ARTER YAPISI

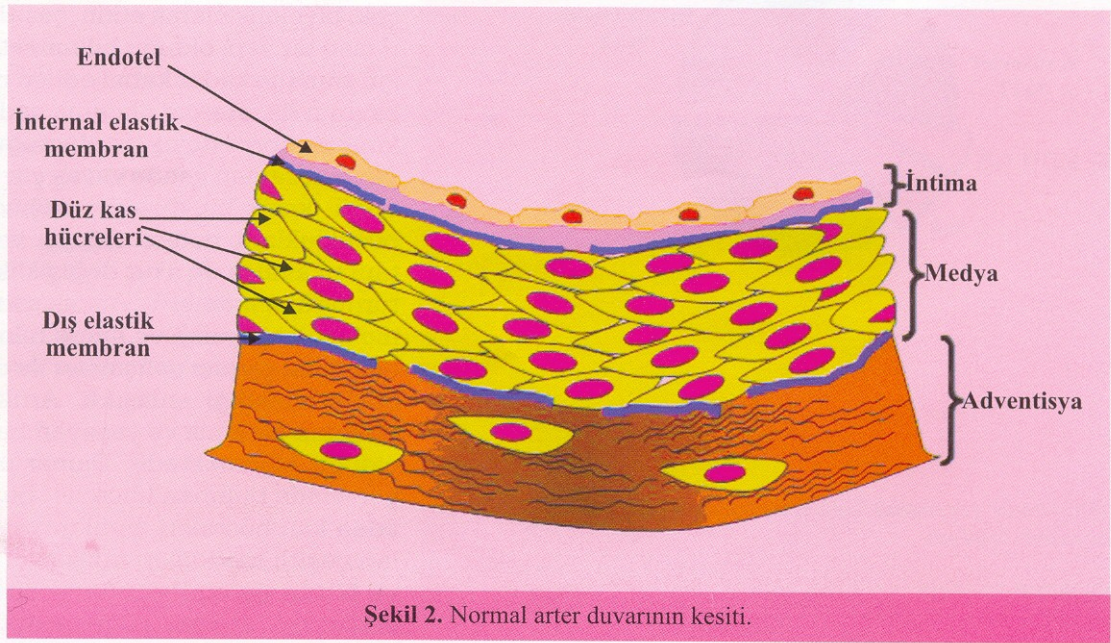
Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur: (Şekil-2)

İNTİMA: En iç, bir başka deyiş ile lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. Öbür memelilerden farklı olarak, insan intimasında az sayıda düz kas hücresi de bulunmaktadır. İntima tabakası, medya tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. Bu tabakayı oluşturan ve yukarıda sıralanan temel öğeler arter yatağının her kesiminde aynı olsa da, intima kalınlığı yerel farklılıklar gösterir(15). Farklılığın düzeyini, kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler. Farklılaşmadaki amaç, kan akımını yatağın her bölümünde en iyi düzeyde tutmaktır. intima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler, yukarıda söylenen nedenden de anlaşılacağı gibi, arterlerin çatallanma (bifurkasyon) yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir. Akımın fiziksel etkisi ile, intimada tek tek bulunan düz kas hücreleri uyarılırlar ve bölgeyi kalınlaştıran proteoglikan üretirler. Kalınlaşmış kesimlerde, bebeklik yaşlarından başlayarak tek tük makrofajlar da belirmeye başlar. Unutulmaması gereken bir nokta, kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak dikkat çekici özellik, aterosklerozun daha çok bu bölgelere yerleşiyor olmasıdır. Fakat arter yatağının birçok yerinde var olan intima kalınlaşmalarının hepsinin aterosklerotik lezyonlara dönüşmemesi nedeniyle, bunları, aterosklerozun ön değişiklikleri olarak kabul etmek yerine, ateroskleroza yatkın bölgeler olarak tanımlamak daha doğru olur. Bu yaklaşım ile bakıldığında arter yatağı, yatkınlık derecesine göre üçe ayrılabilir (16).

1. Aterojenik lipoprotein düzeyleri çok yüksek olmadıkça lipid birikmesinin görülmediği kesimler: Kan akımının mekanik özellikleri nedeniyle intima kalınlaşmasının bulunmadığı arterler. Göğüs aortunun inen kesiminin ön yüzü bu duruma iyi bir örnektir.

2. Orta derecede yatkın kesimler: Bu bölgeler köpük hücreleri içerse bile bunların aterosklerotik lezyonlara ilerlemesi çok yavaştır. interkostal arterlerin ağızları örnek olarak gösterilebilir.

3. Yüksek derecede yatkın kesimler: Bu kesimler çocukluk yaşından başlayarak akıma uyum için intima kalınlaşmasının en belirgin olduğu bölgelerdir. Buralardaki köpük hücre sayısı, damarın geri kalan kesimlerine göre çok daha fazladır. Sol koroner arterin, karotis arterinin ve karın aortunun distal kesimlerindeki çatallanma yerleri en tipik örnekleri oluşturur



Şekil 2. Normal arter duvarının kesiti.

MEDYA: Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Media internal ve eksternal elastik laminalarla sınırlanan arterin müsküler duvarıdır. Bu laminalar hem bazı maddeleri, hem de bazı hücreleri iki yöne de iletecek şekilde birçok açıklığı olan pencereli elastik lif örtüleridir. Her hücre devamsız bir bazal membranla örtülü ve aralara serpiştirilmiş kollajen lifler ve proteoglikan içermektedir. Elastik arterler düz kas hücrelerinde multipl lameller içerir. Bunlar her küçük müsküler arter ya da arteriolde bulunur(17).

ADVENTİSYA: En dış tabaka ise *adventisya'dır*. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur(18). Adventisya, büyük elastik arterlerde medianın beslenmesini vasa vasorumlar, lenfatik kanallar ve inervasyonla sağlamaktadır. Wolinsky ve Glasgow yaptıkları çalışmada insanlardaki abdominal aortada vasa vasorumların olmayışının bu bölgenin AS'a daha meyilli olmasına sebep olduğunu göstermişlerdir(19).

ATEROGENEZDE ROL ALAN HÜCRELER

Endotel hücresi: Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir engel, (20) trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey, pekçok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının üretiminden sorumlu metabolik olarak etkin bir dokudur.

Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albuminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albuminden çok daha büyük

olduğundan endotel engelini ancak transsitoz -yani plasmalemma vesikülleri aracılığıyla geçebilirler. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde, bu engel özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar (oksidasyon vs.) olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(21). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL'nin oluşması aterogeneizde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır.

Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı prostasiklin (PGI2) ile nitrik okside (NO) bağlı olarak trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey oluşturur. NO güçlü antiagregan etkisi nedeniyle, trombositlerin endotel yüzeyinde kümeleşmesini engeller. Anti-inflamatuvar özelliği ise ateroskleroza, her evrede, engelleyici bir etki göstermesini sağlar. NO, bu etkisi ile adezyon moleküllerinin endotel yüzeyinde belirmesini, lipidlerin endoteli geçişini ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler(22,23). Nitekim, ateroskleroza kolaylaştırdığı bilinen hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içilmesi ya da superoksit düzeyinin artışı gibi durumlarda, endotelden NO yapımının azaldığına da yıkımının arttığı gösterilmiştir(24). Endotel hücreleri ayrıca aterogeneizde rol oynayan çok sayıda maddenin ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur. Bunlar arasında PGI2 ve NO dışında, endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve tümör nekrozant faktör-a (TNF-a) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddeler de vardır.

Düz kas hücreleri: Normal arter duvarının medya tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın oluşumu sırasında medyadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alırlar. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi, ilerlemiş lezyonun göstergesi kabul edilir(20). Son zamanlarda, aterosklerotik plaklarda bulunan düz kas hücrelerinin, damar oluşumunun erken evrelerinde yer alan düz kas hücrelerine benzemesinin gösterilmesiyle, bu hücrelerin temel görevinin onarım olduğu düşünülmeye başlanmıştır. Nitekim, hasarlanan endotelden salgılanan maddelere yanıt verip oraya göç etmeleri, nitelik değiştirip onarım için gerekli olan glikozaminoglikan, elastin ve kollajen gibi proteinleri salgılamaları bu düşüncüyü doğrulamaktadır(25). Düz kas hücreleri ayrıca, makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak "köpük hücreleri"ni (foam cells) oluştururlar.

Makrofajlar: Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Her inflamatuvar olayda olduğu gibi, aterosklerotik plakta da yoğunlukla bulunurlar. Monositi kandan intimaya çeken güç, okside LDL partiküllerinin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlar arasında en iyi bilineni makrofaj kemotaktik proteini-1 (MCP-1)'dir(26). En yoğun olarak buldukları yerler ise, yukarıda arter duvarı ve endotel hücreleri bölümlerinde de vurgulandığı gibi, kan akımına uyum için kalınlaşmış intima tabakasının olduğu kesimlerdir. Köpük hücre oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Kan kolesterol düzeyi çok yüksek kişilerde genç yaşlardan başlayarak köpük hücrelerine dönüşebilirler(27). Aterosklerotik plaktaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Ancak etkinleşmiş makrofajlarda apoptozis (programlanmış hücre ölümü) sık görülür. Ölen hücrenin içeriği plağın çekirdeğine katılır ve böylelikle plağın büyümesine katkıda bulunur(28).

Trombositler: Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α -granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur. Katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, (29-30) bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir.

T-Lenfositleri: Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8 + hücrelerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sistemine, hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerin de rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır.

ATEROGENEZDE TEMEL BASAMAKLAR

1) Endotel disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Koroner arter hastalığı açısından aile anamnezi pozitif olan kişilerin, koroner arterleri normal veya çok az hasta olsa bile, koroner kan akımı regülasyonunun da bozulduğu gösterilmiştir. Bu da mikrodolaşım düzeyinde koroner endotel disfonksiyonunun belirtisidir(31). Endotel disfonksiyonu ayrıca aile anamnezi pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan semptomsuz genç erişkinlerde(32), tip II diyabeti olan hastaların birinci derece akrabalarında(33), insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda da gösterilmiştir(34,35). Yukarıda sıralananların yanında, sigara içenlerde, yaşlı kişilerde, menopozdaki kadınlarda, hipertansiyonlu kişilerde ve **hiperhomosisteinemi** bulunan olgularda da endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır(36,37). Endotel disfonksiyonu,

yukarıda sıralanan klinik bozukluklarda, inflamasyonun varlığında ya da yüksek düzeydeki okside LDL partiküllerinin varlığında oluşur(38). Fonksiyonu bozulmuş endotel hücresi, koruyucu fenotipini yitirir ve proinflamatuvar, vazokonstriktif ve büyümeyi uyarıcı maddeler üretmeye başlar. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini başlıca şu şekilde gösterir:

- Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur(39).
- NO yapım ve salgılanması azalır(40) sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır(41).
- Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir(42).
- Endotel hücrelerinde, yıkımının azalması(43) nedeniyle, asimetrik dimetilarginin düzeyi artar(44) ve bu da NO sentezini inhibe eder.
- Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlar da NO'e bağlanarak aktivitesini bozarlar. (45).
- Hücre yüzeyinde VCAM-1, ICAM-1 ve PECAM-1 gibi adezyon moleküllerinin düzeyi artar ve endotel disfonksiyonunun olduğu bölgelere lökositlerin tutunması kolaylaşır(46,47).
- PGI2 üretiminin azalması, endotel hücresine bağlı protein C etkinleşmesinde düşüş, tromboplastin üretiminin ve PAI -1 salgılanmasının artması sonucunda trombüs oluşumuna eğilimli bir durum oluşur.

2) LDL'nin oksidasyonu: Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler (LDL) endotel hücreleri tarafından oluşturulan engeli geçerek, endotel altında birikmeye başlar. Buradaki matrikste bulunan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar, LDL ile etkileşerek birikimini sağlarlar. LDL'nin intimada kalış süresinin uzaması, oksidasyonuna olanak sağlar. İntimada, matrikse bağlı olarak tutulmakta olan LDL, endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlar tarafından okside edilirler. Okside LDL'nin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi "scavenger" (çöpçü) reseptörler aracılığı ile olur. Bu şekilde alınan LDL, makrofaj içinde kolesterol esterlerine dönüşerek birikir ve köpük hücrelerini oluşturur (48,49).

Okside LDL'nin aterogenezdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir:

- "Scavenger" (çöpçü) reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosite edilir (50,51).
- Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki gösterir(52).
- Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.
- Endotel adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyarak 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 uyarır.
- İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler.

3)Köpük hücre oluşumu: LDL molekülünün ilk modifikasyonu endotel hücrelerinde olur. Makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalarlar ve kolesterol esterleri biçiminde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi, çöpçü reseptör sayısında bir "down" regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri (**foam cells**) oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF- α ve metalloproteinazlar gibi inflammatuar sitokinler ve prokoagulan faktörler salgırlar(53). Düz kas hücrelerinin üzerinde de çöpçü reseptörler vardır. Bu hücreler de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluştururlar. Erken evredeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir.

4)Lipid çekirdeği (Lipid core) oluşumu: Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstraselüler lipidin olası iki kaynağı vardır: Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması yada, köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerin de etkisi olmakla beraber asıl mekanizma 'apoptoz'dur(54). Apoptozda, MCSF -1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanısıra TNF - α 'nın rolü vardır.

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.

5)Fibröz başlık (Fibrous Cap) oluşumu: Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağdokusundan oluşur. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona "fibroaterom" adı verilir. Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, plağın vulnerabilitesini (zedelenebilirliğini), bir başka deyişle, komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkindir(55) . Şöyle ki, fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır(56,57).

6) İmmun mekanizmalar: Plaklarda T -lenfositlerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin görevi olasılıkla interferon salgılayarak düz kas hücre proliferasyonunu

düzenlemektir. B-lenfositler ise plakların yapısında bulunmamlarına rağmen, çevre adventisyada bol miktarda bulunurlar ve okside LDL'ye karşı antikor üretirler.

7) **Plak vaskülarizasyonu:** Normal medya damarsız bir yapıdır. Ancak intimal kalınlaşma olduğunda, adventisy tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar olur. Bu damarlarda yoğun biçimde adezyon molekülü sunumu olduğu gösterilmiştir. Büyük olasılıkla monositlerin lezyona girdikleri bir başka yol da yeni gelişen bu damarlardır.(58)

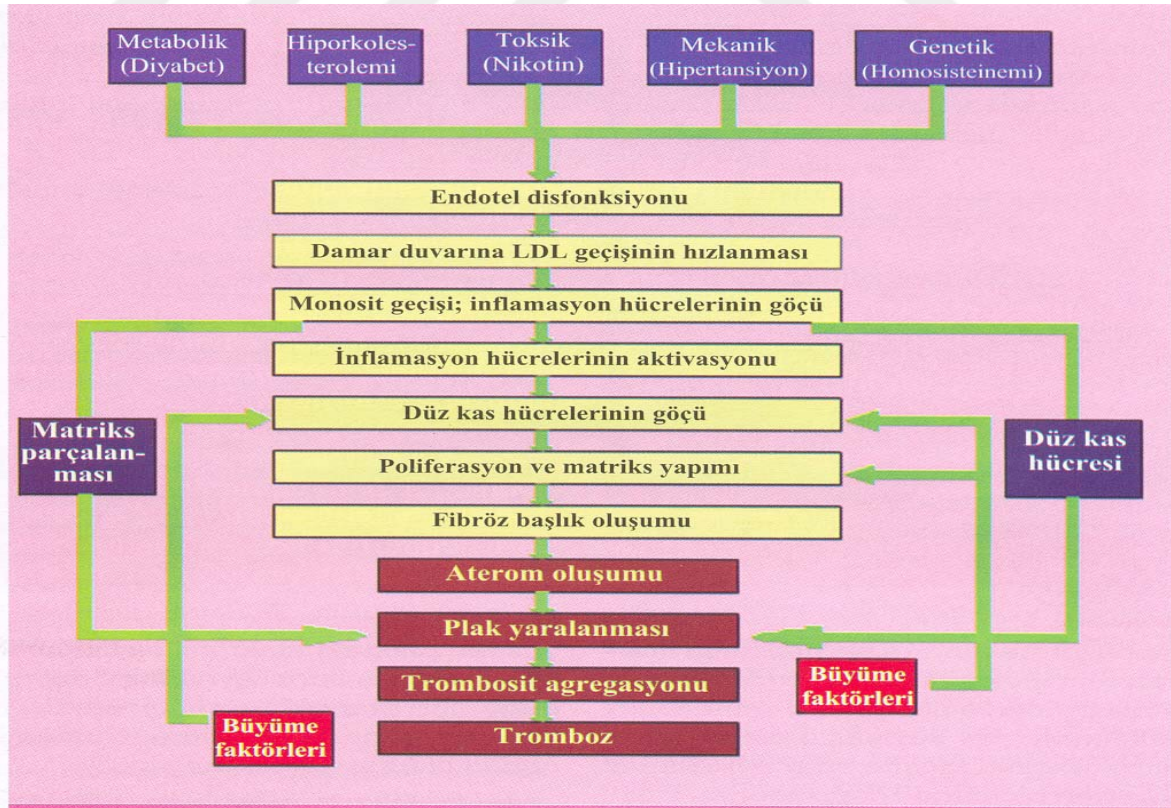
ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNİ AÇIKLAMAYA YÖNELİK HİPOTEZLER

Moleküler tıbbın gelişmesi ile, ateroskleroz patogenezi için, daha spesifik hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Ross ve arkadaşları 1974'de, arteriyal zararın, trombositlerden ve/veya diğer hücrelerden lokal PDGF salınımına neden olduğunu öne sürmüştür(59). Bu durum, düz kas popülasyonunda proliferatif bir yanıtı başlatabilir ve ateroskleroza yol açabilir. Benditt tarafından öne sürülen alternatif bir hipoteze göre, ateroskleroz, selim bir tümörde görülene benzer şekilde, kontrolsüz düz kas hücre proliferasyonuna bağlıdır(60). Brown ve Goldstein'in LDL reseptörlerini ve kolesterol metabolizmasının mekanizmasını (61) keşfetmesi, "kolesterol hipotezi"nin, etkin farmakolojik ve genetik araçlarla test edilmesine olanak sağlamıştır.

Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en yaygın kabulü **hasara tepki** ("*response to injury*") **hipotezi** görmektedir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır(62). Bu hipotez arter duvarında belirli anatomik bölgelerdeki endotel hücrelerin bir çeşit travmaya maruz kaldığını ileri sürmektedir. Bu hipotezde endotelin hasarı anahtar olaydır. Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik olaylar ile infeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Travma kaynakları yalnızca lipoproteinler değil, aynı zamanda virüsler (örn. Herpes virüsler)(63) ve muhtemelen diğer mikroorganizmalar da (örn. Klamidya lezyon içerisinde gösterilmiştir)(64) olabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi atrosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1), sitokinler (interlökin-1, (IL-1); tümör nekroz faktörü alfa, (TNF - α), kemokinler (monosit kemotaktikprotein-1, MCP-1; interlökin-8, (IL-8) ve büyüme

faktörleri (PDGF, β -FGF) salgılanır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. IL-1 β , TNF- α gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de verirler(65).Böylece endotelial hasar, potansiyel olarak endotelial hücredeki fonksiyonel değişikliklere ve bunların sonucu olarak da hücrel etkileşim sıralamasında ciddi farklılıklara yol açarak AS lezyonlarının oluşmasına neden olabilir.

Kronik hiperlipidemi durumunda Travmaya Yanıt Hipotezi, plazma lipoproteinlerindeki, özellikle okside LDL ve kolesteroldeki artışın endotel de toksik hasara yol açtığını varsaymaktadır. Kronik hiperlipidemi, hem endotel hücrelerinin hem de dolaşımdaki lökosit, monosit ve trombositlerin yüzey özelliklerini değiştirebilir. Hiperkolesterolemi aynı zamanda arterlerdeki değişik bölgelerde endotelin monositlere artmış adhezyonuna yol açmaktadır (66,67,68). Bu monositler adhezyon yaptıklarında kemotaktik olarak endotel hücreleri arasından migrasyon yaparak, endotelial olarak lokalize olmakta ve makrofajlara dönüşmektedir. Bunlar makrofaj olduklarında çöpçü reseptörler olarak adlandırılan reseptörler yoluyla okside LDL' yi içlerine almaktadırlar(69). Hiperkolesterolemik durumlarda lipid, subendotele yüksek miktarlarda geçebilir ve köpük hücreler yağlı çizgilenmeler oluşturur.



Şekil3:Hasara tepki hipotezinde, endotel disfonksiyonundan komplike olmuş plak üzerinde trombüs oluşumuna kadar yer alan olaylar dizisi.(Weissberg PL,et al.Heart 2000;83:247-252'den alınmıştır.)

Makrofajların ek ve potansiyel olarak önemli bir reaksiyonu ise onların büyüme regülasyonu yapan molekülleri oluşturma kapasiteleridir. Aktive makrofajlar bilinen en az dört adet güçlü büyüme faktörü sentezleyebilir ve salgılayabilirler. Bunlar; PDGF, FGF, EGF benzeri faktör ve TGF-B dır. PDGF düz kas hücreleri için güçlü bir mitojendir. Bazı durumlarda FGF de öyledir. Bu büyüme faktörlerinin kombinasyonu hep birlikte invivo olarak fibroblastların ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonunu ve hücreler tarafından yeni bağ dokusu oluşumunu uyardırmada oldukça etkili oldukları gösterilmiştir.

PDGF -B zinciri, hem insan hem de insan olmayan AS lezyonların tüm gelişim safhalarında bulunan makrofajların yaklaşık %20'sinde gösterilmiştir. Bu makrofajlarda PDGF-B proteinin varlığı, aterogenez sırasında düz kas proliferatif yanıtının indüksiyonu ve devamında makrofajların anahtar rol oynadığını gösteren bir kanıttır. Çünkü PDGF-B bilinen en güçlü büyüme faktörü, düz kas migrasyonu, kemotaksis ve proliferasyon uyarıcısıdır. Endotelial hasar ve makrofaj birikimi siklusu içinde intimal büyüme faktörü salabilen en az iki hücre; -aktive endotelial hücre ve aktive makrofaj- ateroklerotik lezyonların ilerlemesinde en önemli rolü oynamaktadırlar.

ATEROSKLEROZUN LEZYONLARI

Yağlı çizgi, yaygın intimal kalınlaşması ve fibroz plak diye üçe ayrılır(70) .

Yağlı çizgi: On yaşındaki çocuklarda bile görülebilen ateroklerotik lezyonudur. Makroskopik olarak bakıldığında damar lümeninde sarı alanlar olarak görülürler. Bu görünümü, endotel altında birikmiş olan, içleri yağ damlacıkları ile dolu köpük hücreleri verir. Stary; çocuklarda ve genç erişkinlerde yaptığı çalışmalarda yağlı çizgilenmelerini göstermiştir(71). Genç erişkinlerde bulunan koroner arterlerdeki yağlı çizgilenmelerin, daha erişkin yaşta fibromusküler lezyon ya da fibröz plak oluşan bölgelerle aynı bölgelerde olduğunu gözlemlemiştir. Bu bulgular genelde büyük bir çoğunlukla yağlı çizgilenmelerin AS 'un daha ilerlemiş tıkaçıcı bir şekline dönüşen prekürsör bir lezyon olduğunu göstermektedir.

Yağlı çizgilerinin esas hücresel elemanı içi yağ damlacıkları ile dolu köpük hücreleridir. Bir kez köpük hücresi oluştu mu, bunun hangi hücreden kaynaklandığını söylemek güçtür. Tsudaka ve ark. monoklonal antikorları kullanarak, yağlı çizgilenmelerdeki hücrelerin, esas olarak lipidle yüklü makrofajlar ve T lenfositler, aynı zamanda düşük sayıda düz kas hücreleri içerdiğini göstermiştir(72).

Yaygın intimal kalınlaşması: Bu lezyon formunda, intimal düz kas hücrelerindeki artışa bağlı olarak yaygın intimal kalınlaşması mevcuttur. Bu intimal düz kas hücreleri değişken miktarlarda bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Bu bölgelerdeki intimal kalınlaşmasının yapısal kalınlaşmalar mı, yoksa arter duvarı üzerine artmış stres sonucu

oluşan çok katmanlı intimal düz kas hücreleri mi olduğu belirsizdir. Bu konu halen tartışmalıdır. Bu lezyonlarda aynı zamanda düz kas, makrofaj, T hücresi ve bağ dokusu ile karışık yaygın ekstrasellüler lipidler de olabilir.

Fibröz Plak: Ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimidir. Fibröz plak tromboze olduğunda, kanadığında ve/veya kalsifiye olduğunda komplike lezyon olarak adlandırılır. Makroskopik olarak beyaz renklidirler. Lümene doğru büyürler ve lümeni kritik düzeyde daraltırlar ise klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olurlar. Mikroskopik olarak bu lezyonda da büyük miktarlarda düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositleri bulunur. Bu evre de medyadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık ("*fibrous cap*") oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeği birbirinden ayırmaktır. Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri ekstrasellüler matriks yapma yeteneği olan onarıcı fenotiptedir. Bir plakta fibröz başlığı onarma yeteneği bir tek bu hücrelerde vardır(73,74). Fibröz başlıkta düz kas hücrelerinin yanında kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur(75). Fibröz başlığın hacminin bütün plağın hacmine oranı, ya da daha basit bir deyiş ile kalınlığı, oluşacak klinik durumları belirlemede en önde gelen etmendir(76). Fibröz kapsüldeki bağ dokusu çok yoğundur. Fibröz kapsülün altında düz kas hücresi, makrofaj ve daha çok CD-8 + ve biraz da CD-4+ hücre karışımı bulunmaktadır. Hücreden zengin bölgenin altında nekrotik doku ve debrisden oluşan kolesterol kristalleri ve bölgesel kalsifikasyonlar ve fazla sayıda büyük köpük hücreleri içeren bir alan vardır.

Bazı plaklar yoğun olarak fibrözdür ve az miktarda lipid içerirler. Bazıları da lipitten zengindir. Bu farklılıklar aynı bireyde farklı arterlerde bulunabilmekle birlikte, çoğunlukla farklı risk faktörleriyle ilişkilidir. Örneğin superficial femoral arterlerinde çok fibröz ve az lipid içeren plakları olan kişilerde yoğun sigara anamnezi mevcutken, lezyon içinde fazla miktarda yağ içeren kişilerde hiperkolesterolemi siktir (77).

Erişkinlerde AS'un ilerlemiş lezyonlarının dağılımı için genel bir patern vardır. Çoğunlukla abdominal aort, torasik aorta göre daha yaygın olarak tutulmuştur(78). AS, renal arterleri ostium dışında tutmamaktadır. Koroner arterler genel olarak en çok tutulan arterlerdir ve AS lezyonları arterin ilk 6 cm' sinde lokalizedir (79). Hipertansif hastalarda karotis, serebral ve baziller arter lezyonları daha siktir.

TROMBÜS VE KLİNİK SENDROMLARIN OLUŞUMU

Lümen hacminin ilerleyici bir şekilde azalması, efor anjinası ve intermitan kladikasyon gibi klinik sendromlara yol açabilir, ama çok büyük plakların bile asemptomatik olabilmesi dikkat çekici bir durumdur. Akut klinik komplikasyonların gelişmesi, genellikle ek bir patogenetik olayın gerçekleşmesini (plak üzerinde **trombus**

oluşumu) gerektirir(80). Bu durum oluştuğunda, miyokard enfarktüsü gibi akut koroner sendromlar gözlenir. Diğer damar yataklarında, geçici serebral iskemik ataklar, beyin enfarktı ve akut iskemik gangren, plak trombozuna bağlıdır.

Daha önce trombozun, AS'u başlatıcı ve ilerletici lezyonlarının oluşumunda önemli bir olay olduğu düşünülmüştü. Şimdi ise trombozun birkaç farklı rol oynayabileceği yeni çalışmalarda gösterilmiştir. Belirgin ve potansiyel olarak önemli bir klinik rolü trombüsün, varolan AS'un ileri lezyonlarına ilave olarak, lümende ani daralma ve lezyon boyutlarında artma oluşturabilmesidir. Belki de AS 'un en önemli ve kalıcı komplikasyonu ise AS' da oluşan çatlaklara trombosit bağlanması, mural ve potansiyel olarak tıkaçıcı trombüslere yol açabilmesi ve bunun da kararsız angina ya da MI ile sonuçlanmasıdır. Daha önce tartışıldığı üzere aterosklerotik lezyonların başlaması ve gelişmesinde mural trombüsün katkısı olduğu primatlar ve tavşanlarda gösterilmiştir(81,82,83). Aynı olay yaklaşık olarak bypass greftlerinin (perianastomik bölgesinde) %30'unda oluşan AS'da da gösterilmiştir(84).

Transmural MI' dan ölen bireylerin çoğunun koroner arterlerinde trombüs görülmüştür. Fakat subendotelyal infarktüstün ölen hastalarda trombüs çok daha nadirdir. Tromboz, ani kardiyak ölümlerle kaybedilen hastalarda çok daha nadirdir, yine de tromboz ve emboli hem serebrovasküler hastalığın hem de periferik damar hastalığının iyi tanınan komplikasyonlarıdır.

Solid trombus oluşumu ile, çoğunlukla akut koroner sendrom presipite olur. Ancak, kan ve damar duvarına bağlı savunma mekanizmaları, tromboza karşı gelebilir ve tam obstrüksiyonu önleyebilir veya ortadan kaldırabilir. Bu savunma mekanizmalarının en önemlisi, fibrinolitik sistemdir. Tromboz gelişiminde endotelin rolü belirsizdir. Çünkü endotelyal hücrelerin hem nontrombojenik, hem de prokoagülan etkinliği vardır. Bu, plazminojen aktivatörleri (doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü; her ikisi de endotelyal hücrelerde görülebilir) tarafından aktive edilen proteolitik bir kaskaddır. Fibrinolizin bir inhibitörü olan, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) de, endotelyal hücrelerde bulunur ve fibrinoliz ve antifibrinoliz arasındaki denge, trombus oluşumunun kontrolü açısından çok önemlidir.

ATEROSKLEROZDA RİSK FAKTÖRLERİ

Sabit faktörler(modifiye edilemeyen):Yaş, Cinsiyet, Aile öyküsü, Etnik grup
Vasküler hastalık

Major modifiye edilebilen faktörler: Sigara, Kan basıncı, Kolesterol, Sedanter yaşam tarzı

Diğer faktörler: Diyabet, Obesite, Homosistein, Sosyal sınıf, Psikososyal çevre, A

tipi kişilik, Eksojen östrojenler, Alkol, Diğer hastalıklar, Enfeksiyon

SABİT (MODİFİYE EDİLEMİYEN) FAKTÖRLER

AMI, felç ve PAH'nin insidansları, güçlü bir şekilde yaşa bağımlıdır. Felç, erkeklerde kadınlara göre, ilave insidansın oldukça daha az olması ile diğer ikisinden farklıdır(85). Ailede erken başlangıçlı IKH (iskemik kalp hastalığı) öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu, iyi bilinmektedir. Bu ilişki, ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edildiği için, şaşırtıcı şekilde sağlamdır. Serebrovasküler hastalık veya PAH için, aile öyküsünün önemi ile ilgili kesinlik aynı derecede değildir. Bunun nedeni, muhtemelen bunların IKH'e göre daha yüksek oranda yaşla bağlantılı olmaları ve ateroskleroza eğilimli ailelerin genç jenerasyonlarında, koroner olaylar, diğer alanlarda hastalık gelişmesinden önce olmasıdır.

IKH ve felce bağlı mortalitede, belirgin ve farklı coğrafi varyasyonlar, ilk bakışta önemli irksal farklılıklar olduğuna işaret eder. Ancak, değişik risk modellerine sahip bir toplumdaki, diğer bir topluma göç edenlerde, insidans da hızla belirginleşen büyük değişiklikler, yaşam tarzı ve davranışta farklılıkların, coğrafi heterojenitenin önemli bir bölümünü açıklayabileceğini gösterir(86).

Bir arteriyel alanda vasküler hastalık olması, diğer alanlarda hastalık gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu durum, AMI'i, takiben oluşan mural trombusun, serebral veya periferik arter embolisi için kaynak oluşturmasının ötesindedir. Serebrovasküler olayları takiben, aspirin tedavisi ile ilgili analizlerde, IKH'na bağlı olarak, felce bağlı olandan daha çok sayıda hasta öldü(87). Benzer şekilde, intermitan klodikasyon, felç için bir risk faktörüdür(88).

MAJÖR MODİFİYE EDİLEBİLİR FAKTÖRLER

Vaka-kontrol ve kohort çalışmaları, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sedanter yaşam tarzının her birisinin, AMI için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerin her birisi, riski en az iki kat artırmaktadır

Sigara: Sigara dumanının etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, aktif sigara içiminin, tüm arter bölgelerinde, aterosklerotik hastalığın gerçek bir nedeni olduğu şüphe yoktur. Sigara içenlerde, fibrinojen düzeyi daha yüksek ve trombositler daha "yapışkan" iken, sigara dumanının önemli bir elemanı olan karbonmonoksit, lipoproteinlerin kandan damar duvarına göçünü artırır. Sigara içiminin riski, belirgin bir doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. Bu nedenle günde sadece birkaç sigara içmek bile risksiz değildir ve hem AMI'nin, hem de felcin ilave riskleri, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır(89,90).

Kan basıncı: Hipertansiyonun saptanması ve tedavisine dayalı bir yöntem kullanıla-

rak, kan basıncının, aterosklerotik hastalıkların insidansına katkısını azaltmaya çalışmak, çok sınırlı bir etkiye mahkum kalmak anlamına gelir. Bu, tüm popülasyonda her hipertansiyon vakasını tarayabilsek, tedavi ilave riski elimine etmek açısından tamamen başarılı olsa ve tedavi edilen her hasta tedaviye tam uyum gösterse bile geçerli olurdu. Bunun açıklaması, IKH ve felç riskinin, kan basıncının tüm değerleri boyunca sabit bir şekilde yükselmesidir. Beard ve Helier (91), Framingham çalışmasının verilerini kullanarak, felç vakalarının %36'sının ve AMI vakalarının %22'sinin, hipertansiyonu olan kişilerde oluştuğunu hesaplamışlardır. Her iki hastalık için de, olayların çoğu, kan basıncının, kabul edilebilir sınırlarda olduğu kişilerde oluşmuştur. DBP' de 5 mmHg'lik bir düşüş, kalp krizlerinin %21 'ini ve felçlerin %34'ünü önleyebilir(92).

Kolesterol: IKH risk, kan kolesterol değerleri boyunca sabit olarak artar ve aradaki ilişki, kan basıncı için geçerli olandan biraz daha diktir(93). Bu nedenle, birçok koroner olay, kolesterol düzeyleri kabul edilebilir sınırlar içinde olan kişilerde oluşur ve herkes kolesterol düzeyini az miktarda düşürürse, toplumda IKH oranı önemli derecede azalır Total kolesterolde, % 1' lik bir azalma, koroner olaylarda, %2'lik bir azalmaya neden olur(94).

Sedanter yaşam tarzı: Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 da- kikalık orta düzeyde aktiviteyi hedefler(95). Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL-kolesterolü yükseltir ve kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur.

DİĞER FAKTÖRLER

Diyabetes mellitus: İnsüline bağımlı veya insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda, her üç majör arteriyel bölgede, aterosklerotik hastalık riski yüksektir. Diğer etkenler eşitlendiğinde MI insidansı diabetiklerde diabetik olmayanların iki katıdır. Artmış felç riski yanısıra AS' a bağlı alt ekstremitte gangrenlerdeki belki yüz kata varan risk artışı çok çarpıcıdır. Gerçekten de diabet yoksa alt ekstremitte gangreni çok seyrek(96).

Homosistein: Homosistein amino asidinin kan düzeylerinin, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğuna dair gözlemsel bulgular artmaktadır(97). Epidemiyolojik veriler, homosisteinin endotelyum için toksik olduğunu gösteren laboratuvar çalışmaları tarafından desteklenmiştir. Bunlar heyecan verici keşiflerdir, çünkü potansiyel olarak, folat alımı artırılarak, homosistein düzeyleri kolayca düşürülebilir(98).

Sosyal sınıf, psikososyal çevre ve A tipi kişilik: IKH epidemisi, gelişmiş ülkelerde, ilk olarak yüksek sosyo-ekonomik grupları etkilemiştir, ama bu eğilim günümüzde tersine dönmüştür. Stres, AMI'nin sık görülen ve güçlü bir nedenidir, ama bununla ilgili tıbbi bulgular, ikna edici değildir. Diğer taraftan, düşük sosyo-ekonomik statü sadece yüksek IKH riski ile korole değil, aynı zamanda daha az güç, daha az otonomi

ve iş ortamını kontrol altında tutmak açısından daha az olanak ile koroledir. A tipi kişiliğin (aşırı yarışmacı, aceleci ve hatta agresif) IKH için bir risk faktörü olması konusu, günümüzde ilgi görmemektedir, ama bu hipotez, çevre faktörleri ve kişisel faktörler arasındaki ayırımı dikkat çekmektedir.

Eksojen östrojenler: Oral kontraseptif kullanan kişilerde, AMI riski yüksektir(99,100). Ama premenopozal kadınlarda ortalama IKH riski çok düşüktür. Bu nedenle, az sayıda ek koroner olay görülür. Menapozdan sonra, hormon replasman tedavisi olarak alınan eksojen östrojenler, lipid profilinde yararlı değişikliklere yol açar ve IKH riskini azaltır.

Alkol: Günlük 10-20 gr mutlak alkol alan kişilerde, IKH'e bağlı (ve tüm nedenlere bağlı) mortalite oranlarının, alkol kullanmayanlara göre daha düşük olduğuna ve IKH riskinin, alkol alımı ile J şeklinde bir ilişkisi olduğuna dair güçlü veriler vardır(101). Alkol kullananlarda, HDL-kolesterol düzeyleri, alkol kullanmayanlara göre daha yüksektir, ama kör çapraz çalışmalar, orta düzey veya yüksek düzeyde alkol alımının, kan basıncını artırdığını göstermektedir.(102)

Diğer hastalıklar: Hipotiroidi veya gut gibi diğer hastalıklarda, majör koroner olay riskinin yüksek olduğu barizdir. Ancak tüm popülasyon düzeyinde, bu faktörlerin IKH yüküne katkısı azdır.

Enfeksiyon:1990'ların son yarısında ortaya çıkan en ilginç IKH hipotezlerinden birisi, enfeksiyöz olayların sonuçta ateroskleroza yol açan endotel hasarının başlamasında rol oynadığıdır. Bu açıdan, *Chlamydia pneumoniae*, potansiyel olarak önemli bir organizma olarak öne sürülmüştür ve bunun, aterosklerozun insidansı ve prognozunu etkileyip etkilemeyeceğini saptamak için, antibiyotik tedavisi ile ilişkili kontrollü çalışmalar başlatılmıştır(103,104).

PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI

Periferik arteriyel hastalık(PAH), günümüzde, Batı ülkelerinde majör bir morbidite nedenidir. Arteriyel yetersizliğin temel nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşmıştır. **Periferik arteriyel okluzif hastalığın (PAOD)** en sık görülen semptomlarından birisi, intermitan klodikasyondur ve bu semptomun prevalansı erişkin popülasyonda %1-2'dir. Asemptomatik hastalığı olan kişilerin sayısı, bundan 3-4 kat daha fazladır. Erkekler ve kadınlar arasında, bu açıdan majör fark yoktur(105). Aterosklerosis (arteriyosklerosis obliterans), 40 yaşın üzerinde hayatın altıncı ve yedinci dekatında en sık olarak görülen, ekstremitelerin tıkaçıcı arter hastalığının nedenidir. Koroner ve serebral aterosklerozu olan hastalarda olduğu gibi, diabetes mellitusu, hiperkolesterolemisi, hipertansiyonu veya hiperhomosisteinemisi olan sigara içen bireylerde

periferik aterosklerotik damar hastalığında artış vardır. Darlık veya tıkanıklığa neden olan segmenter lezyonlar genellikle büyük ve orta çaplı damarları tutar. Patolojik lezyonlar; kalsifiye aterosklerotik plak, kas ve elastik liflerde kısmi yıkım, internal elastik tabakada kırılma, mediada incelmeye ve trombosit ve fibrinden oluşan trombus ile karakterizedir. Lezyonların öncelikle görüldüğü yerler abdominal aorta ve iliyak arterler (semptomatik hastaların %30'u), femoral ve popliteal arterler (hastaların %80-90'ı), ve tibial ve peroneal arterlerin oluşturduğu (hastaların %40-50'si) daha distal damarlardır. Aterosklerotik lezyonlar; çoğunlukla arteriyel dallanma noktalarında, türbülansın arttığı, damar direncinin değiştiği intimal hasarın olduğu yerlerde oluşur. Distal damar tutulumu yaşlı bireylerde ve diabetes mellitusu olan hastalarda daha sık görülür. Periferik arterlerde, aterosklerotik lezyonlar, damar içinden geçen kan akımı, dokuları oksijen ve besinlerle desteklemek için yeterli olduğu sürece, semptom oluşturmazlar. Ancak, stenotik bir arterde, ciddi düzeyde oklüzyon gelişirse, çoğunlukla semptomlar görülür. Böyle trombotik oklüzyonlar, bacak arterlerinde oldukça sık görülür. Stenozlar veya oklüzyonlar, diz bölgesinin üzerinde oluşursa, çoğunlukla intermitan klodikasyon görülür. Obstrüksiyon, alt bacak arterlerini etkiliyorsa, sonuçta istirahat ağrısı ve cilt ülserleri veya gangren oluşabilir.

Makroemboli: Bacaklardaki arterlerin akut oklüzyonları, çoğunlukla emboli, tromboz veya travmaya bağlıdır. Emboli en sık görülen nedendir ve olayların %75-80'ini temsil eder. Embolinin kaynağı çoğunlukla atrial fibrilasyonlu (%70) aterosklerotik bir kalpte trombotik materyaldir.

Mikroemboli: Mikroemboli alt ekstremitelerde nadir görülür ve çoğunlukla klinik olarak sessizdir. Temel olarak iki tipi vardır, kolesterol embolisi ve trombotik emboli(106). Her iki tip de, çoğunlukla arteriyel sistemde, proksimal olarak lokalize olan ülsere aterosklerotik plaklardan oluşur. Bunlar, bazen parmakların en distal bölgelerinde, ciddi lokal iskemiyeye yol açabilirler. Mikroembolinin klinik prezantasyonu, çoğunlukla bir veya birkaç ayak parmağında renk değişikliğidir ve bu nedenle, sendroma '**mavi ayak parmağı sendromu**' denir. Böbrek gibi diğer organlar, bazen tutulur ve klinik belirtiler, siyanotik bir ayak parmağından, ciddi sistemik hastalık olarak prezante olabilen yaygın multiorgan hastalığına kadar değişebilir(107).

KLİNİK PREZANTASYONLAR:

PAOD'si olan hastaların semptomları şunlardır:

- intermitan klodikasyon; ve
- önemli düzeyde kronik bacak iskemisine (CCLI) bağlı semptomlar (istirahat ağrısı ve iskemik ülserasyonlar veya gangren).

intermitan klodikasyon: intermitan klodikasyonun majör belirtisi, yürüme

esnasında, kalça ve bacak kaslarında ağrıdır. Obstrüksiyonun yeri ve derecesine bağlı olarak, ağrı, belli bir yürüme mesafesinden sonra başlar. Bu egzersizle artan dinlenmeyle azalan ağrı, kramp, duyu bozukluğu, veya kas yorgunluğu ile tanımlanır. Bu bulgular tıkaçıcı lezyonun distalinde oluşur. Örneğin belden başlayan kalçalara doğru yayılan ağrı aortailiyak hastalıkta (Leriche sendromu) oluşurken(108), baldır ağrısı femoro-popliteal hastalıkta gelişir. Tıkaçıcı lezyonlar çoğunlukla alt ekstremitiyi tuttuğu için belirtiler üst ekstremitelerden daha ziyade alt ekstremitelerde görülür. Şiddetli tıkaçıcı arter hastalığı olanlarda kritik bacak iskemisi gelişebilir. Hastalar ayakta ve parmaklarda istirahat ağrısından veya soğuktan veya duyu bozukluğundan şikayetçi olacaktır. Sıklıkla bu şikayetler geceleri bacaklar yatay konumda iken oluşur. Hasta ayaklarını sarkıttığında şikayetleri düzelir. Şiddetli iskemide istirahat ağrısı kalıcı olabilir.

Periferik arter hastalığında önemli **fizik bulgular**, tıkanıklığın distalinde nabzın zayıflaması veya alınamaması, daralmış arterin üzerinde üfürüm ve kas atrofisidir. Hastalığın daha ileri aşamasında; tüylerde dökülme, tırnaklarda kalınlaşma, düz ve parlak cilt, ciltte solukluk, soğukluk ve siyanoz görülür. Ek olarak ülserler veya gangren gelişebilir. Bacakların kaldırılması ve baldırların tekrarlayıcı fleksiyonu sonrası ayakların tabanında solukluk oluşur, ayakların sarkıtılması ile reaktif hiperemiye bağlı kızarıklık oluşabilir. Bacakların yatay durumdan aşağıya sarkıtılması ile ayaklarda kızarıklık oluşması veya ayak venlerinin dolması için geçen süre iskeminin şiddeti ve kollateral dolaşım ile ilişkilidir. Şiddetli iskemisi olan hastalar uzun süreli bacaklarını sarkıttıkları için periferik ödem gelişebilir. İskemik sinir lezyonuna bağlı duyu bozukluğu ve refleks kaybı gelişebilir.

Önemli düzeyde kronik bacak iskemisi(CCLI): Önemli düzeyde kronik bacak iskemisi, PAOD'si olan hastalarda en ciddi durumdur. 1990'ların başında, bir konsensusda, CCLI şöyle tanımlanmıştı: (109).

- 2 haftadan uzun süren ve düzenli analjezi gerektiren persistan istirahat ağrısı [ayak bileği sistolik kan basıncı 50 mmHg veya daha az veya ayak parmağı sistolik kan basıncı 30 mmHg veya daha az (veya her ikisi birden)]; ve
- ayak veya ayak parmaklarında ülserasyon veya gangren [ayak bileği sistolik kan basıncı 50 mmHg veya daha az veya ayak parmağı sistolik kan basıncı 30 mmHg veya daha az (veya her ikisi birden)]

CCLI'i olan hastalarda, en erken semptomlardan birisi, istirahat ağrısıdır. Bu, ön planda bacağın en distal kısmında lokalizedir (ayak ve ayak parmakları) . Ağrı çoğunlukla, önce yatar pozisyonda başlar (gece yatakta).Hastalık süreci içinde, ağrının ne kadar erken görüleceği, arteriyel obstrüksiyonun derecesi ve yerine bağlıdır. Bacağın alt kısmı, yataktan dışarıya sarkar pozisyonda tutulursa, hasta rahatlar. CCLI'in en ciddi bulguları, ayağın en

distal kısmında lokalize (ayak parmakları-ön planda birinci, dördüncü ve beşinci parmaklar) iskemik ülserler veya gangrendir(110,111) .CCLI'i olan hastalarda, iskemik cilt ülserlerinin gelişmesinin primer nedeni, bacağına ana arterlerinde obstrüksiyondur. Ancak, iskemik bölgede, besleyici kapillerlerin kan akımı, doku için gerekli olan minimal oksijen ve besin düzeyinin altına düşene kadar, ciltte nekroz oluşmaz(110,112). Ancak, besleyici damarlara hiç kan girmeyebilir ve sonuçta cilt nekrozu oluşur(110,112).

Buerger hastalığı

Buerger hastalığının (tromboanjitis obliterans), aterosklerotik bir patolojisi yoktur, ama bu hastalığın bilinmesi, ciddi semptomlar ve hastaların yaşının nisbeten genç olması nedeniyle önemlidir.1950'ler ve 1960'larda, Buerger hastalığının gerçek bir antite mi, yoksa aterosklerozun erken bir varyantı mı olduğu tartışılmıştır. Ancak, günümüzde, hastalığın nedeninin ateroskleroz değil, hem arterlerde, hem de venlerde spesifik enflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir(113,114). Buerger hastalığının etyolojisi halen bilinmemektedir, ama sigaranın önemli bir rol oynadığı enflamatuvar bir süreç olduğu iyi bilinmektedir(115).

ANKLE BRACHIAL INDEX (ABI): Alt ekstremitenin arteriyel dolaşımını değerlendirmek için en basit test ayak bileği sistolik kan basıncının ölçümüdür. Bu, her yerde uygulanabilir. Ekipman, normal kan basıncı manşonu ve manşonun distaline yerleştirilen, kan akımını kaydeden bir detektörden ibarettir. En sık kullanılanlar, basit, elde tutulabilen Doppler ultrason hız detektörleridir.

Ölçüm prosedürü: Manşondaki basınç suprasistolik değerlere kadar yükseltilir ve daha sonra manşon yavaşça söndürülür. Kayıt aletinin saptadığı gibi, kan akımı geri döndüğünde, basınç ölçülür. Bu basınç, manşonun altında bulunan damar noktasındaki sistolik kan basıncına eşittir. Basınç ekstremitenin değişik düzeylerinde ölçülebilir. Basınç, ayak bileği düzeyinde ölçüldüğünde, hem dorsal pedal arter, hem de posterior tibial arterde, basınç kaydedilmelidir. Brakiyal kan basıncı aynı anda ölçülmelidir. Böylece **ayak bileği-brakiyal basınç indeksi** elde edilebilir. Normal kişilerde, bu indeks, **0.9-1** arasındadır. 0.9'un altındaki değer ayak bileği bölgesinin proksimalinde, herhangi bir damarda, kan akımında orta derecede azalma ile birlikte, önemli derecede arteriyel stenoza gösterir. İskemik istirahat ağrısı veya ülserasyonları olan hasalarda, genellikle indeks 0.5' in altındadır.

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Herhangi bir nedenle kalbe giden oksijen miktarındaki yetersizliğin uzaması sonucu kalp kası nekroza uğradığında miyokard infarktüsü (MI) meydana gelir. Oksijen sunu ve isteği arasında perfüzyona bağlı dengesizlik iskemi yaratır (116-117). Çoğunda iskemi oksijen sunusunu azaltan akut trombotik oklüzyon ile ilgilidir(118). Oklüzyon 30 dk' dan

fazla sürerse irreversibl miyokard hasarı olur, 6 saatten uzun süren oklüzyon tehdit altındaki bölgeyi tamamen nekrotik hale getirir(116). İskemi tipik semptomlar ve elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri ile belirlenir.

World Health Organization (WHO) tanımlamasına göre aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı MI tanısı için gereklidir. **1.** İskemik tipte göğüs ağrısı, **2.** Seri alınan EKG larde patolojik Q dalgalarını da içeren değişiklikler, **3.** Serum kardiyak enzimlerinde (kreatin kinaz-MB) yükselme ve düşme(119.120).MI'li hastaların %70-80 kadarında iskemik göğüs ağrısı vardır. ST segment yüksekliği ve Q dalgaları MI'nin yüksek dereceli göstergesi olmakla beraber %50 hastada tipik EKG değişikliği bulunmaz(121,122).Çoğu hastada laboratuvar MI tanısında temel rol oynamaktadır. European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Cardiology (ACC) nin yeni MI kriterlerine göre kardiyak troponin I ve T miyokard hasarını saptamada tercih edilen markerlardır(117).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ: Akut miyokard infarktüsüne hemen her zaman çatlamış ya da yırtılmış bir aterosklerotik plak üzerindeki trombüs tarafından bir koroner arterin tıkanması neden olur. Yırtılan plak, doğrudan doku faktörü salıverilmesi ve subintimanın açığa çıkması nedeniyle çok fazla trombojeniktir. Açığa çıkan kollajen, trombositleri kümeleşme yönünde uyarır ve oklüsif bir trombüs oluşur(123).

Miyokard infarktüsü öncelikle sol ventrikülü tutan bir hastalıktır, ancak hasar sağ ventriküle yada atriumlara yayılabilir. Sağ ventrikül infarktı genellikle sağ koroner arterin yada dominant sirkumfleks arterin tıkanması sonucu oluşur ve yüksek sağ ventrikül dolu basınçları ile birlikte sıklıkla ağır triküspit yetersizliği ve daha düşük kalp debisi eşlik eder. İnferior- posterior infarkt ve hipotansiyon yada şok ve yüksek juguler venöz basınç gözlenen hastalarda sağ ventrikül infarktı düşünülmelidir. Bunun ötesinde anterior infarktlar genellikle inferior-posterior infarktlardan daha geniş olur ve prognozları daha kötüdür. Anterior infarktlar genellikle sol koroner arter dallarındaki, özellikle anterior descending arter tıkanmaları sonucu oluşur.

Geçmişte akut Mİ Q dalgalı ve Q dalgasız olarak sınıflandırılmıştır. Q dalgalarının varlığı transmural Mİ'yi düşündürmektedir. Fakat patolojik çalışmalarda saptanmıştır ki Q dalgasız Mİ arasında transmural olan Mİ de vardır. Bugün artık Mİ'nin EKG bulgularına göre ST segment yüksekliği gösteren ve ST segment yüksekliği göstermeyen Mİ terimlerinin kullanımı söz konusudur(124-125). Transmural infarktlar epikarddan endokarda miyokardın tüm katlarını tutar ve EKG' de anormal Q dalgası özel bulgusudur. Nontransmural ya da subendokardiyal infarktlar ventrikül duvarı boyunca yayılmazlar ve yalnız ST segmenti ve T dalgası değişikliklerine neden olurlar. Subendokardiyal infarktlar

duvar geriliminin en yüksek düzeyde olduğu ve miyokard kan akımının dolaşım değişikliklerine en duyarlı bölgesi olan miyokardın iç 1/3' ünü tutarlar. Ayrıca, tüm etyolojilere bağlı uzamış hipotansiyon tablolarından sonra da görülebilirler (126). Q dalgalarının varlığı ya da yokluğu ile infarktüsün subendokarda sınırlı ya da transmural olup olmadığı güvenilir bir şekilde tahmin edilemez (127).

Akut MI uzun süreli iskeminin yarattığı miyokardiyal nekroz ile oluşur. Koroner arterde tam tıkanma gereklidir (118). Sıklıkla koroner arter hastalığı zemininde gelişmektedir. Kararsız angina pectoris ve miyokard infarktüslü hastalarda, plağın rüptüre/fissüre veya erozyone olması ile yeni trombosit agregasyonu gelişir. Bu sendromların lezyonu sıklıkla, trombositden zengin, fissüre olmuş veya erozyona uğramış plak içinde nonokluziv, beyaz trombüstür(128,129). Aksine akut Q dalgalı MI da patolojik bulgu damarı tamamen kaplayan fibrinden zengin kırmızı trombüstür(130,131). ST segment yükselmesiz MI'da %20-40 arasında total oklüzyon vardır. Fakat kararsız angina pectorisde oran sadece %10-20'dir. Bununla birlikte diğer vakalarda tam oklüzyonu rekanalizasyon sıklıkla takip eder(132,133). Ağrı epizotları arasında EKG normal olabilir. Ağrı epizotları sırasında normal EKG bulgusu olması ağrının sıklıkla non kardiyak olduğunu gösterir.

Aterosklerotik lezyonun gelişimi, plak yırtılması ve sonuçta aterosklerozun progresyonu kronik inflamatuvar bir olaydır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara içme, obezite, ileri yaş, fiziksel inaktivite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını değişik mekanizmalarla stimüle ederler. Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar MI için substrat olmaktadır.

MI gelişim zamanı ile ilgili önemli değişimler bulunmakla birlikte, plak fissür ve rüptürlerinin sıklıkla günün erken saatlerinde oluşmasında trombosit agregasyonunun ve plasminojen aktivatör inhibitör seviyesinde artışa bağlı azalan fibrinolitik aktivitenin rolü vardır(134). Ani katekolamin artışları dışında hasta koroner arter segmentlerinin infeksiyon ve inflamasyonu gibi durumlar plak rüptürünü tetikleyebilir.

KLİNİK:

Miyokard infarktüsleri çoğunlukla sabah 06:00 ile öğle arasında meydana gelir ve uyandıktan sonraki ilk 3 saatte en yüksek insidanstadır(135). Sabahın erken saatlerindeki bu pik; sistemik arteriyel basınç, kalp hızı, adrenerjik aktivite, vasküler tonusdaki artış ve intrinsik fibrinolitik aktivitenin düşük olmasıyla ilişkilidir(135). Ağır fiziksel egzersizin miyokard infarktüsünü hızlandırmadaki rolü tartışmalıdır.

Tipik olarak, başlangıç anidir ve sol omuza, kola, çeneye yayılabilen şiddetli prekordial ağrı ile kendini gösterir. Ağrı genellikle 30 dakikadan uzun sürer ve geçmesi için

sıklıkla opiotlara ihtiyaç duyulacak kadar şiddetlidir. Ağrıya terleme, bulantı-kusma ya da dispne eşlik edebilir. Klinik bulgular bazen tipik değildir. Şikayetler sadece hazımsızlık ve bulantı tarzında olabilir (136). Bazen MI, göğüs ağrısı dışı semptomlarla kendini gösterir. Bazı hastalarda ağrı sadece sırtta, çene yada dişlerde, epigastriumda veya sol kolda lokalizedir. Bazen bir aritmiden kaynaklanan senkop infarktüsün ilk bulgusu olabilir, yine şiddetli sol ventrikül disfonksiyonunda dispne, ortopne ve öksürük ortaya çıkabilir. Dispne kalp yetersizliğine bağlıdır veya anksiyete sonucudur. Çarpıntı veya senkop alışılmış değildir. Baş dönmesi ve presenkop hikayesi vagotoni veya bradiaritmilere bağlı olabilir. Hasta senkop geçirmiş veya hastane dışında arrest olmuş ise ventriküler taşikardi olasılığı düşünülmelidir. Ağır olan durumlarda hasta korku içindedir ve gelişmekte olan felaketi hisseder. Ancak duyulan rahatsızlık çok hafif de olabilir ve akut miyokard infarktüsünün yaklaşık %20'si sessiz seyrederek yada hasta tarafından hastalık olarak algılanmaz. Aort diseksiyonu, perikardit, özofajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatit ayırıcı tanıda düşünülmeleri gereken hastalıklardır. Bunlardan en önemlisi aort diseksiyonudur, bu durumda trombolitik tedavi kullanımı kontrendikedir.

Fizik muayenede hasta genellikle huzursuzdur, korku içindedir, soluktur, terler ve şiddetli ağrı duyar. Belirgin periferik yada santral siyanoz bulunabilir ve deri genellikle soğuktur. Nabız zayıf ve kan basıncı değişkendir, ancak eğer kardiyojenik şok gelişmiyorsa hastaların birçoğunda belirli ölçüde hipertansiyon saptanır. Ritm bozuklukları sık görülür. Miyokard infarktüsünün erken döneminde bradikardi yada ekstrasistoller gözlemlenebilir, ölen hastalar arasında %60' ı hastaneye yetişmeden önce birincil ventrikül fibrilasyonu nedeniyle kaybedilirler. Kalp sesleri genellikle derinden duyulur. İnfarktüsteki kısa bir süre sonra S4 duyulabilir. Bu ses kompliyansı bozulmuş sol ventriküle trial kontraksiyonun etkisini gösterir. S3, infarktüs geçiren birçok hastada işitilir ve sol ventrikül yetersizliğini gösterir. İnflamasyon perikardiuma doğru yayılmışsa kalp üstünde frotman alınabilir. Papiller adale disfonksiyonu, mitral yetersizliği veya interventriküler septum rüptürü geliştiğinde sistolik üfürümler alınır(137).

TEŞHİS:

A. miyokard infarktüsü tanısı 3 temele dayanır;

1. Klinik: Karakteristik hikaye ve klinik bulgular
2. Tipik EKG değişiklikleri
3. Spesifik serum enzim yükselişleri

EKG değişiklikleri: Akut infarkt şüphesi olan hastada en önemli laboratuvar yöntemi EKG analizidir. Tanıda yeni ve pahalı teknolojik gelişmelere karşın, akut miyokard infarktüsü tanısında noninvazif ve ucuz olma özellikleriyle EKG, belirgin ve

hayati önemdeki rolünü sürdürmektedir. Akut miyokard infarktüsünde; hasarlı bölgeyi gören derivasyonlardaki EKG değişiklikleri genelde tanı koydumcudur. Bu değişiklikler:

- İki ya da daha fazla ekstremitte derivasyonunda en az 1 mm ST segmenti yükselmesi
- İki ya da daha fazla prekordiyal derivasyonda en az 2 mm ST segmenti yükselmesi

Bunun dışında, EKG' de daha sonra ortaya çıkan infarktüs bulguları şunlardır:

- R dalgası boylarında kısalma(prekordiyallerde V1'den V6'ya ilerledikçe R dalgası boyunda beklenen artmanın olmaması);
- Aynı anda resiprokal ST segmenti çökmelerinin bulunması tanı koydumcu olmamakla birlikte tanı için önemli bir destek sağlar;
- Q dalgasız infarktüs gelişmekte olan hastalarda çoğu zaman ST çökmesi ya da T dalgası değişiklikleri vardır.
- Vakaların %40'a varan bir bölümünde ilk anormallik kesin tanı koydurucu olmayabildiğinden, bulgularla doğru şekilde alınmış anamnez arasında bağlantı kurulması gerekir. Göğüs ağrısı bulunan hastalarda, ST segmenti yükselmesi bulunan iki derivasyonda yeni yada yeni geliştiği düşünülen Q dalgalarının varlığı, vakaların %90 'dan çoğunda tanı koydurucudur.
- Q dalgaları 4-12 saat içinde tam olarak yerleşir. En erken olarak, göğüs ağrısı ya da ilişkili semptomların ortaya çıkmasından iki saat sonra Q dalgaları gelişmektedir.
- ST-T değişiklikleri 12-24 saat süresince ilerler; ancak bunlar 30 saate kadar da gecikebilir.

Vakaların %10-%20'sinde, hastalarda infarkt bulunduğ halde EKG'de özgül olmayan değişiklikler olabilir.

- EKG değişikliklerinin yavaş gelişmesi. EKG birkaç saat normal kalabilir;
- Eski bir infarktüs yeni infarktün EKG' deki etkilerini maskeliyebilir;
- Sol ön hemiblokla birlikte inferior MI; D3 ve aVF' te R dalgası kaybı beklenir;
- Sol dal bloğu(LBBB);
- Apikal infarktüs;
- Posterior infarktüste ST yükselmesi ya da Q dalgası bulunmaz(138).
- Hastanın göğüs ağrısı ve EKG değişikliği nitrogliserin sonrası hızla düzelse başlıca tetikleyicinin vazospasm olduğu düşünülür (136).

- Sağ prekordial derivasyonlarda (V1-V2) ST segment yüksekliği olan hastalarda injuri akımına bağlı ST yüksekliğini, normal varyant olan ve sıklıkla gençlerde görülen **erken repolarizasyondan** ayırt etmek önemlidir. Kalp hızı arttığı zaman erken repolarizasyon azalır veya kaybolur.

Miyokard Hasarının Serum Markırları: Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler myoglobin, CK ve CK-MB, troponinler (I ve T), aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenazdır(139). Kardiyak troponinler yüksek sensitivitelemi nedeniyle tercih edilirler, troponin ölçümü mümkün değilse CK-MB en iyi alternatiftir. CK-MB hızla kanda saptanıp kaybolduğu için semptomların başlamasından sonra erkenden başvuranlarda, hastanede reinfarktın saptanmasında kullanılabilirler. Total CK, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz tayinleri artık önerilmemektedir.

Troponinler: Kardiyak spesifik troponin T ve I akut MI de yeni markerlar olarak kullanıma girmiştir.Yatakbaşında hızla değerlendirme imkanı da vardır. Risk belirlemede Troponin T ve I kararsız angina ve MI hastalarında CK'dan daha yararlıdır. İki isoform olan troponin T ve I iskeminin 3-12. saatlerinde yükselmeye başlar. 12-24. saatlerde pik yapar. Troponin T 8-21 gün, troponin I 7-14 gün yüksek kalabilir. Yüksek seviyeler patolojik olarak saptanan miyokard nekrozu ile korelasyon gösterir (140-141).

CK-MB: Miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunur, bunun yanısıra iskelet kası, dil, ince barsak ve diyaframda küçük miktarlarda bulunmaktadır. MI'nin başlamasından sonra 3 saat içinde serumda görülmeye başlar, 12-24 saatte pik yapar ve aktivite süresi 1-3 gündür. Kardiyoversiyon, kardiyak operasyon, miyoperikardit, perkutan koroner girişimler ve bazen de hızlı taşikardilerde hatalı pozitif kardiyak artışlar saptanabilir(139).Hipotiroidi, yaygın iskelet kas hasarı, rabdomyoliz, müsküler distrofilerde de yükselme olabilir. Bazen total CK normal olmasına rağmen CK-MB artabilir. Bu durum küçük miktarlarda miyokard nekrozunu gösterir ve sıklıkla yaşlılarda görülür. CK-MB MI tanısında yaygın olarak kullanılmakla beraber ideal bir marker değildir (142-143). Kalp kası için spesifik olmaması hatalı pozitif sonuçlara neden olabilir

Myoglobin: Düşük molekül ağırlıklı hem proteindir, kalp ve iskelet kasında bulunur. İnfarktüs bölgesinden CK-MB'e göre daha hızlı salınır ancak renal klirensi yüksektir. MI sonrası 2 saatte yükselme olabilmektedir, ancak kalbe spesifik olmadığı için CK-MB ve kardiyak troponinlerle kontrolü gerekmektedir (144,145).

Diğer laboratuvar bulguları arasında geçici hiperglisemi görülebilir. Hastaneye yattıktan sonra ilk 24-48 saat içinde total kolesterol ve HDL kolesterol başlangıçtaki değerlere yakın bulunmaktadır. Fakat daha sonra süratle düşmektedir. HDL-kolesterol total kolesterolden daha fazla düşer. Bu nedenle serum lipid düzeylerinin tayini infarktüstten

sonraki 8. haftadan sonra daha doğru sonuç vermektedir. AMI'nde lökosit sayısı sıklıkla artar. Ayrıca sedimantasyon 2. Günden sonra yükselmeye başlar. Hematokrit, infarktüstün sonraki ilk birkaç gün içinde, hemokonsantrasyon sonucu sıklıkla artar. İnflamasyonun serum markerlarında (C-reaktif protein, serum amiloid A, interlökin-B, fibrinojen, homosistein, lipoprotein A, pregnancy-associated plazma protein A) görülen yükselme ile akut koroner sendrom riski arasında pozitif bir korelasyondan söz edilmektedir(116).

TEDAVİ PRENSİPLERİ:

- Ağrı ani ölüme yol açabilecek otonom bozuklukları artırdığından ağrının derhal giderilmesi çok önemlidir. Bunun için morfin 2-5 mg iv, meperidin 50-100mg im veya iv kullanılabilir. Nitrogliserin sublingual veya iv verilebilir.
- Bütün hastalara derhal 160-325 mg çiğnenebilen aspirin verilmeli ve daha sonra da günde 160-325 mg ile bu tedavi sürdürülmelidir.
- Hayatı tehdit eden ciddi aritmiler genellikle ilk saatler içinde ortaya çıktığından hasta mümkünse bir koroner yoğun bakım ünitesine nakledilmelidir. Bu aritmiler uygun ilaç veya müdahalelerle kontrol altına alınmalıdır. Ciddi ventriküler aritmilerde lidokain tercih edilir.
- Konjestif kalp yetersizliği, hipotansiyon, bradikardi, atriyoventriküler blok, astma gibi kontrendikasyonlar yoksa hiç gecikmeden betabloker verilir.
- Uygun şekilde seçilmiş hastalara trombolitik tedaviye de hemen başlanır. Göğüs ağrısı başladıktan sonraki ilk 4-6 hatta 12 saat içinde gerçekleştirilen trombolitik tedavi ile önemli olaylar ve mortalitede azalma sağlanabilmektedir.
- Bu arada yardımcı tedavi yöntemleri olarak hastalara oksijen, antikoagülan(Heparin: Parsiyel tromboplastin seviyesini normalin 2-2,5 katı olacak şekilde verilir), laksatif, sedasyon için benzodiazepam, uygun diyet, 24 saat süreyle tam yatak istirahati uygulanmalıdır.
- Gerekliyse ve uygun merkezlerde acil perkütane translüminal koroner angioplasti(PTCA) yapılabilir.
- Erken ve geç komplikasyonların tedavisi için uygun ilaç ve girişimler uygulanmalıdır (146,147,148).

HOMOSİSTEİN

Aslında çok yüksek plazma homosistein düzeylerinin aterosklerotik damar hastalığı, tromboza eğilim ve erken ölüme yol açtığı uzun süredir bilinmektedir. Ancak, hafif yükselmiş homosistein düzeylerinin bile risk faktörü olabileceği kavramı oldukça yenidir. Hiperhomosisteineminin vasküler hasara yol açabileceği, ilk kez 1962 yılında çok yüksek homosistein düzeyleri ile seyreden ve çok nadir görülen homosistinüri hastalığının tanımlanması ile ortaya çıkmıştır(149).Plazmada fazla miktarda dolaşan homosistein de vasküler hasara yol açar. Homosistinüri olan homozigot hastalar genelde otuz yaşından önce aterosklerotik ve tromboembolik damar hastalığından kaybedilirler. Eğer hastalar heterozigot formda ise plazma homosistein düzeyleri hafif yükselir ancak idrarla atılacak kadar yüksek düzeylere ulaşmaz.

Bu hastalığın tanımlanmasından epey sonra, farklı nedenlerle hafif homosistein düzey yüksekliğinin koroner arter hastalığı için yeni bir risk faktörü olabileceğine dair yayınlar başlamıştır. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, 60 yaş altında venöz tıkaçıcı damar hastalığı geçirenlerde yüksek homosistein prevalansının %30.4, arteriyel tıkaçıcı damar hastalığı geçirenlerde ise % 37.5 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardan en genişlerinden biri olan Physicians Health Trial çalışmasında, 15000 hekim beş yıl süreyle izlendiğinde, homosistein düzeyleri en yüksek yüzde beş grubunda olanlarda koroner olay ve ölüm gelişme riski, diğerlerine göre 3.4 kat fazla bulunmuştur (150). Bu risk artımı, bilinen diğer klasik risk faktörlerinden tamamen bağımsızdır. Kolesterol ve koroner arter hastalığı ilişkisine benzer olarak, homosistein düzeyi arttıkça buna paralel olarak koroner risk artar. Yapılan bir metaanalizde, homosisteinde her 5 micromol/l artış, kolesteroldeki 0.5 mmol/l artış kadar koroner riski arttırır (151). Genelde kabul edilen, plazma homosistein düzeylerinin 15 micromol/l üzerinde olmasının koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşüdür. Tokgözoğlu ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığımız çalışmalarda ise, 15 micromol/l üzeri homosistein düzeylerinin koroner arter hastalığı olanların yarısında bulunduğu ve koroner riski 2.1 kat arttırdığı gösterilmiştir (152). Plazma homosistein düzeylerinde hafif yükselme aslında birçok nedenle oluşan ve nadir olmayan bir patolojidir. Homosistein düzeylerini hafif arttıran çok sayıda genetik ve çevresel neden tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu tanımlanan nedenlerden KAH gelişimi için en önemli olduğu düşünülenler çevresel etkenlerden vitamin eksikliği (özellikle folat eksikliği) ve genetik etkenlerden MTHFR enzim eksikliğidir.

Plazma homosistein düzeyleri, hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte artar. Bu yaşa bağımlı artış, vitamin kofaktör düzeylerinde azalmaya veya birlikte bulunan

böbrek bozukluğuna sekonder olabilir. Homosistein konsantrasyonları, erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (153,154). Bu durum, kas kütlesi, böbrek fonksiyonu, esansiyel vitamin kofaktörleri veya protein alımında farklılıklara bağlı olabilir. Homosistein düzeyleri, postmenapozal kadınlarda, premenapozal kadınlara göre daha yüksektir. Seks steroidleri, homosistein konsantrasyonlarını kontrol etmek açısından önemli bir rol oynarlar.

TABLO 1: HİPERHOMOSİSTEİNEMİNİN NEDENLERİ

1.Kalıtsal nedenler

Transsülfirasyon bozuklukları

- Sistationin beta-sentetaz eksikliği

Remetilasyon bozuklukları

- B12 vitamini transportunda bozukluk
- B12 vitamini koenzim sentezinde bozukluk
- Metiyonin sentaz bozukluğu
- 5,10 –metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği veya bozukluğu (MTHFR)

2.Edinsel nedenler

Hastalıklar

- Kronik böbrek yetmezliği
- Hipotiroidi
- Kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı
- Bazı malign hastalıklar
- Sistemik lupus eritematozus
- Psöriazis

Demografik özellikler

- İlerleyen yaşı
- Erkek cinsiyet
- Sigara kullanımı

Vitamin eksiklikleri

- B12 vitamini
- Folat
- B6 vitamini

Sistemik hastalıklara akut faz yanıtı olarak yükselme

ilaçlar

- Kolestiramin, kolestipol ve metformin (folat ve kobalamin emilimini etkiler)
- Metotreksat (dihidrofolat redüktazı inhibe eder)

- L-Dopa (transmetilasyonu artırır)
- Niasin ve teofilin (B6 vitamini eksikliğini indükler)
- Androjenler
- Siklosporin (böbrek fonksiyonunu azaltır)
- Fibrik asid türevleri (muhtemelen böbrek fonksiyonunu değiştirir)
- Fenitoin ve karbamazepin (folatı antagonize eder)
- Nitröz oksid (metiyonin sentazı inaktive eder)

HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI

Metiyonin Sülfhidril içeren bir amino asidi olan homosistein ilk olarak metiyoninin demetilasyonunun bir ürünü olarak keşfedilmiştir(155).Homositein iki şekilde metabolize olur:Remetilasyon ve transsülfirasyon.Remetilasyon döngüsünde homosistein metionin sentetazın katalizlediği reaksiyonda metil grubu alarak kurtarılır(156).B12 vitamini (kobalamin) metionin sentetaz için esansiyel bir kofaktördür. N5-metil tetrahidrofolat bu reaksiyonda metil donörü olarak görev yapar.N5,N10- metil tetrahidrofolat redüktaz ise remetilasyon proçesinde katalizördür. Fazla metionin ortamda bulunduğunda veya sistein sentezi gerektiğinde homosistein, B6 vitaminine bağlı sistationin beta sentetazın katalizlediği reaksiyonda sistationin oluşturmak üzere serin ile birleşir. Sistationin daha sonra sisteine hidrolize olur. Sistein ya glutationa bağlanır veya sülfata metabolize olarak idrarla atılır(157).

Plazma homosistein artışlarının tipik iki nedeni vardır. Homosistein metabolizmasından sorumlu bir enzimin genetik defekti veya vitamin kofaktör eksikliğine yol açan alım eksikliği. Sistation beta sentetaz eksikliği ağır homosisteineminin en sık görülen genetik bozukluğudur. Bu hastalığın homozigot formu olan konjenital homosistinüri açlık esnasında 400 micromol/l' e varan plazma homosisteini ile karşımıza çıkar (158). İlk olarak 1968 yılında Carey ve arkadaşları tarafından tanımlanan homozigot formunda ateroembolik komplikasyonlar sık olarak genç erişkinlerde görülür ve genellikle ölümcüldür. Mudd ve arkadaşları tedavi edilmeyen homosistinüri vakalarının %50' sinin 30 yaşına gelmeden tromboembolik bir hadiseye maruz kalacağını bunların da %20'sinin ölümle sonuçlanacağını tahmin etmişlerdir(159). Heterozigotların tipik olarak plazma homosistein seviyeleri normalin 2-4 katı olup 20-40 micromol/L civarındadır (160,161,162,163).

Homosistein metabolizması için gerekli olan vitamin kofaktörlerinin (folat, B12 vitamini, B6 vitamini) eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açabilir. Esansiyel bir kofaktör olan B12 vitamini ve kosubstrat folat eksikliğinde oldukça yüksek homosistein seviyeleri bildirilmiştir (163,164,165). Normal insanlarda homosistein seviyesi ile B12 vitamini, folat

ve B6 vitamini arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (166). Selhub ve arkadaşları bir veya daha fazla B vitamini eksikliğinin tüm hiperhomosisteinemi vakalarının en az 2/3 'ünde katkı sağladığını ileri sürmüşlerdir(167). Vitamin takviyesi homosistein seviyesini normalleştirmiş ancak bunun kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye ne şekilde katkı sağladığı araştırma konusudur.

HİPERHOMOSİSTEİNEMİ VE ATEROSKLEROZ

Hiperhomosisteineminin hangi nedenlerle ateroskleroza yol açtığı konusunda farklı mekanizmalar önerilmiştir. Bunlardan ilki, endotele olan toksik etki ve endotel fonksiyonlarındaki bozulmadır. Yapılan çalışmalarda hayvanlarda intravenöz yüksek dozda homosistein verilmesi endotel hücrelerinde deskuamasyon ve aylar içinde gelişen ateroskleroza yol açmaktadır (168). İn vitro çalışmalarda ise homosistein ile endotel hasarı, endotele bağlı genişlemede azalma, düz kas proliferasyonunda artma saptanmıştır. Bunun yanısıra, artan homosistein değerleri ile trombosit agregasyonunda artma gözlenir. Bunun nedeninin artmış tromboksan A2 sentezi ve azalmış prostasiklin sentezi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca homosistein artınca fibrinolizle ilgili parametrelerde bozulma meydana gelir. Faktör V, X ve XII aktive olur, antitrombin III ve faktör C inhibe olur ve lipoprotein (a) nın fibrine bağlanması artar (169). Diğer bir bağımsız risk faktörü olan fibrinojen ile homosistein değerleri arasında da korelasyon saptanmıştır.

Mc Cully'nin artmış homosistein konsantrasyonunun ateroskleroza yol açabileceğini öne sürmesinden sonra yapılan 2000'den fazla hastanın üzerinde yaklaşık 20 vaka kontrollü ve kesitsel epidemiyolojik çalışma bu hipotezi desteklemiştir (167,170). Boers ve arkadaşları 75 prematür aterosklerotik hastayı metionin testi ile hiperhomosisteinemi açısından taramış ve serebrovasküler ve periferik damar hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinde hiperhomosisteinemi tespit etmiştir (170). Clarke ve arkadaşları daha sonra prematür ateroskleroza olan erkeklerde ve normal kontrol grubunda metionin yükleme sonrası homosistein seviyelerine bakmış ve serebrovasküler hastalığı olanların %42'sinin, periferik vasküler hastalığı olanların %28'nin ve koroner hastalığı %30'unun homosistein seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiştir (171). Ayrıca Clark ve arkadaşları hiperhomosisteinemisi olan hastalarda koroner kalp hastalığı gelişme riskinin normal popülasyona göre 24 kat fazla olduğunu bulmuşlardır

Sethup ve arkadaşları karotid arter stenozu prevalansının plazma homosistein konsantrasyonu ile arttığını göstermişlerdir (172). Framingham kalp çalışmasından yapılan kesitsel çalışmada 1041 yaşlı hastada artmış homosisteinle tıkaçıcı arter hastalıkları arasında diğer risk faktörleri düzeltilmesine rağmen kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Karotid arter stenozu riski ile homosistein arasında bir eşik değeri saptanmamış buna karşılık

homosistein arttıkça risk artmıştır.

Nyard ve arkadaşları yakın zamanda anjiyografi ile kanıtlanmış koroner kalp hastalığı olan 587 hastalık bir çalışma yaptılar (173). Bazal homosistein seviyeleri ölçüldü. Hastalar ortalama 4,6 yıl izlendi. Bu süre zarfında %10,9'u öldü. Çalışmacılar yüksek homosistein seviyesi ile mortalite arasında güçlü bir ilişki saptadı. Homosistein seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki homosistein düzeyi 15micro-mol/L'in üzerinde olduğunda en belirgin seviyeye ulaştı. Homosistein düzeyi 15micro-mol/L'in üzerinde olanlarda 10micro-mol/L düzeyinde olanlara göre ayarlanmış mortalite oranı 1,6 olarak bulundu. Buna karşın bu çalışmada koroner kalp hastalığı ile hiperhomosisteinemi arasında sadece zayıf bir ilişki saptanabildi.

Bushey ve arkadaşlarının yeni yaptıkları bir meta-analizde toplumda görülen koroner kalp hastalığının %10' unun homosisteine bağlı olduğunu tahmin etmişlerdir (174). Plazmada 5micro-mol/L bir homosistein artışının koroner kalp hastalığı riskini arttırmada 10 mg/dL'lik bir kolesterol artışı ile eşdeğer olduğunu hesapladılar. Günde 200 micro-gr folik asit alımı artışının homosistein konsantrasyonunun yaklaşık 4micro-mol/L azaltacağını ve bunun da kardiovasküler mortalitede azalmaya yol açacağını öne sürmüşlerdir.

Bütün bu bulgular, hiperhomosisteineminin bir risk faktörü olarak gözardı edilemeyeceği görüşünü sağlamlaştırmıştır. Ancak tedavi de ne yapılması gerektiği konusu yeterince açık değildir. Eğer hastada B6, B12, folat eksikliği varsa bunların suplemantasyonu ile homosistein düzeyleri düşer. Ancak vitamin eksikliği olmayanlarda bile folat suplemantasyonu ile homosistein düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Homosistein düzeylerini düşürünce ateroskleroza geriletmenin veya gelişecek koroner olayları azaltmanın olası olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu konuya aydınlık getirmek amacıyla çok sayıda ikincil korunma çalışması başlatılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları çıkınca bu hastalarda gerçek kanıta dayalı tedavi yaklaşımını belirlemek mümkün olacaktır. O zamana kadar yapılması önerilen ise genel olarak primer korunma için toplumun folattan zengin diyetle beslenmesini sağlamaktır. Birçok hastada 1 ile 5 mg folat takviyesi homosisteini hızlı bir şekilde düşürmektedir (175). Sadece folik asit, B6 ve B12 vitamini kombinasyonu veya B6 ve B12 vitaminleri kombinasyonunun homosisteini düşürdüğü gösterilmiştir (176). Homosistein normalizasyonuna genellikle 4 ila 6 hafta içinde ulaşılır. Koroner arter hastalığı gelişmiş kişilerde homosistein düzeyi yüksek bulunursa, sekonder korunma amaçlı 1-2 mg/gün folat verilmesini öneren yazarlar vardır. Bu tedavi ile hastaların büyük bir çoğunluğunda homosistein düzeyleri düşecektir. Ancak bu tedavi ile gelişecek koroner olayların azalacağı henüz kanıtlanmamıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 2005 – 2006 yılları arasında S.B. İstanbul Eğitim Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesinde akut – subakut miyokard infarktüsü tanısıyla yatan 13’ü bayan, 27’si erkek olmak üzere toplam 40 hastada tedavilerinin 4-7’ci günlerinde yapıldı.

Bu hastaların seçiminde;

- Klinik bulguların başlangıcından ilk 24 saat sonra başvuran
- Daha önceden periferik damar hastalığı tanısı almamış
- Metabolik kontrolü kötü olmayan
- Kalp yetmezliği, Kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalığı olmayan
- 75 ve üstü yaşta olmayan ve
- Koroner yoğun bakım ünitesinde tedavilerini tamamlayıp ciddi bir komplikasyon gelişmeyen 4-7’ci günler arasındaki hastalar olmasına dikkat edildi.

Çalışmaya alınan tüm vakalarda MI tanısı Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) koyduğu tanımlamaya uygun olarak kondu.

- Klinik
- EKG
- Enzim yüksekliği: CK-MB ve Troponin –I yüksekliği

Enzim yüksekliğine diğer iki parametreden birinin eşlik etmesi durumunda hasta MI olarak kabul edildi. Bu hastalar aterosklerotik risk faktörleri açısından değerlendirildi (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, obezite, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes) ve hastaların ateroskleroz yönünden fizik muayeneleri yapıldı. Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben sabahleyin yatışlarının 4-5’ci günlerinde biyokimyasal parametreler için kan örnekleri alındı. Serum trigliserit, total kolesterol düzeyleri enzimatik yöntemlerle, HDL-kolesterol immunoinhibisyon yöntemiyle Olympus AU 5223 analizöründe ölçüldü. LDL-kolesterol düzeylerinin belirlenmesinde Friedewald formülü kullanıldı.

$$\text{LDLkol. (mg/dl)} = \{ \text{T.kol. (mg/dl)} - \text{TG (mg/dl)} / 5 \} - \text{HDLkol. (mg/dl)}$$

(Referans değerler T.kol=120-200mg/dl, TG=50-150mg/dl, HDL=35-70mg/dl, LDL=40-130mg/dl). HbA1c immünoinhibisyon yöntemiyle (Beckman Coulter Inc, Fullerton, USA) Synchron LX-20 analizöründe; CRP nefelometrik yöntemle (Referans değer: 0.0-0.800mg/dl) (Beckman Coulter Inc, Fullerton, USA) Image analizöründe; TSH Chemilüminesans yöntemle (Referans değer: 0.27-4.2uIU/ml) (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) Elecsys 170 analizöründe çalışıldı. Fibrinojen düzeyleri ise

türbidimetrik yöntemle çalışıldı. (Referans değer: %200-400mg). Plazma Homosisteini, High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemiyle Chromsystems kiti (made in Germany and USA) kullanılarak AGİLENT 1100 marka cihazda çalışıldı. (Referans değer:5.0-14umol/L).Folik asit ve B12 vitamin düzeyleri İmmulite 2000 cihazında Chemilüminesans yöntemiyle serumda çalışıldı.(Referans değer: FA=3-17ng/ml,B12 vit=180-900pg/ml).Hastaların Vücut Kitle İndeksleri (BMI) kg/boy (m²) cinsinden hesaplandı.(BMI 18.5-25 sağlıklı, 25-30 kilolu, 30 ve üzeri obes kabul edildi.)

Hastalara MI'larının 4-7. günleri arasında bilateral alt extremitte arterial doppler USG ve bilateral karotis- vertebral arterial doppler USG yapıldı. Bu amaçla TOSHİBA – POWER VİSİON 6000 marka doppler cihazı ve 10 mHz'lik lineer prob kullanıldı. Doppler USG ile damarlardaki aterosklerotik değişiklikler, intima-medial kalınlık, plak ve stenoz varlığı araştırıldı. Ayrıca ABI (Ankle Brachial İndex) hesaplamaları yapıldı. Bunun için her iki kolda brakial arterden ve her iki bacakta birer pedal arterden ölçümler yapıldı. Ölçümler için, nabız kaybı oluşana dek tansiyon aleti manşiyonu şişirilerek, yavaş yavaş indirilirken doppler probu ile saptanan ilk pulsasyonların pik –sistolik hızları esas alınarak oranlama yapıldı. Arterial doppler USG ve ABI ölçümleri hastanemiz radyoloji kliniğinde uzman radyolog doktor tarafından yapıldı. ABI için referans değer ≤ 0.9 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma grubu olarak SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesine Miyokard İnfarktüsü tanısıyla yatırılan ve tedavilerinin 4-7. günlerinde olan 27'si (%67.5) erkek, 13'ü (%32.5) bayan olmak üzere toplam 40 olgu alındı. Bu olgulardan bir erkek hastanın koroner anjio sonucu normal gelmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı ve istatistik hesaplamaları 39 olgu üzerinden yapıldı. Erkek hastaların yaş ortalaması 57.69, kadın hastaların yaş ortalaması 61.69 idi. Tüm olguların yaş ortalaması ise 59.02 idi.

Tablo 1:

	n	%
CINS		
Erkek	26	66,7
Kadın	13	33,3

Çalışmaya alınan olguların oranları.

Tablo 2:

	n	%
AÖYK		
Yok	25 (20E,5K)	64,1(E%76.92,K%38.46)
Var	14 (6E, 8K)	35,9(E%23.08,K%61.54)
SIGARA		
Yok	13 (5E, 8K)	33,3(E%19.23,K%61.53)
İçiyor	19 (16E,3K)	48,7(E%61.53;K%23.08)
bırakmış	7 (5E,2K)	17,9(E%19.24,K%15.39)
HT		
Yok	24 (16E,8K)	61,5(E%61.53,K%61.53)
Var	15 (10E,5K)	38,5(E%38.47,K%38.47)
DM		
Yok	28(19E,9K)	71,8(E%73.07,K%69.23)
Var	11(7E,4K)	28,2(E%26.93,K%30.77)

Hastalar risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde; bizim vakalarda aile öyküsü, hipertansiyon ve diyabet varlığı oranlarının düşük olduğu görüldü.

Tablo 3:

	n	%
TKOL		
<200	26	66,7
200+	13	33,3
TRG		
<150	17	43,6
150+	22	56,4
HDL		
35+	30	76,9
<35	9	23,1
LDL		
<130	29	74,4
130+	10	25,6
CRP		
<0,8	5	12,8
0,8+	34	87,2
TSH		
<4,2	38	97,4
4,2+	1	2,6
HOMOSİSTEİN		
<14	10	25,6
14+	29	74,4
FİBRİNOJEN		
<400	17	43,6
400+	22	56,4
HBA1C		
<6,4	28	71,8
6,4+	11	28,2
VİT-B12		
<180	3	7,7
180+	36	92,3
F.Asit		
3+	38	97,44
<3	1	2,56

Yine olgularımız diğer risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde; bizim olgularımızda T.kol ve LDL değerlerinin düşük (%74,4 olguda LDL 130mg/dl 'nin altında idi.), TG ve HDL değerlerinin yüksek (%76,9 olguda HDL 35mg/dl'nin üzerinde) olduğu görüldü. Olgularımızın %87'de CRP (+), % 97,5' de TSH normal değerlerde idi. HbA1C

%71,8 olguda 6,4'ün altında saptandı. (Zaten olgularımızın %71,8'nin özgeçmişinde diabet öyküsü yoktu. Bizim olgularımızdan nondiabetik olanlarda HbA1C değerlerinin yükselmediği görüldü.). Son zamanlarda İKH risk faktörleri olarak gösterilen Homosisteinin %74,4 olguda 14umol/L'nin üzerinde olduğu, Fibrinojenin yine %56,4'de 400mg üzerinde olduğu saptandı. Olguların %92,3'de B12 vitamini,%97,44'de F.Asit değerleri normal idi.

Tablo 4:

Bil.Alt Extremitte	n	%
Aterosklerotik değişiklikler		
(-)	32	82,1
(+)	7	17,9
Yaygın intimo-medial kalınlaşma		
(-)	37	94,9
(+)	2	5,1
PLAK		
(-)	38	97,4
(+)	1	2,6
STENOZ		
(-)	38	97,4
(+)	1	2,6

Olguların bilateral alt extremitte doppler USG bulguları.

Hastalarımızın yapılan koroner anjiyografilerinde, koroner arter hastalığı saptanmasına rağmen, bilateral alt extremitte doppler USG'de aterosklerotik değişiklik, yaygın intima medial kalınlaşma, plak veya stenoz gibi lezyonlardan biri veya birkaçının birlikte olduğu olgularının sayısının az olduğu saptandı.(%23; 9 olgu,1K,8E)

Tablo 5:

Karotis-Vertebral		
	n	%
Aterosklerotik değişiklikler		
(-)	30	76,9
(+)	9	23,1
Yaygın intimo-medial kalınlaşma		
(-)	24	61,5
(+)	15	38,5
PLAK		
(-)	31	79,5
(+)	8	20,5
STENOZ		
0	39	100,0
Vertebrobasiler yetm.		
(-)	34	87,2
(+)	5	12,8

Olguların bilateral karotis – vertebral arter doppler USG bulguları.

Hastalarımızın yapılan koroner anjiyografilerinde, koroner arter hastalığı saptanmasına rağmen, bilateral karotis – vertebral arter doppler USG’de aterosklerotik değişiklik, yaygın intima medial kalınlaşma, plak veya stenoz gibi lezyonlardan biri veya birkaçının birlikte olduğu olgularının sayısının; bilateral alt ekstremité doppler USG bulguları ile kıyaslandığında, daha fazla olduğu saptandı.(%58,98; 23 olgu,8K,15 E)

Tablo 6:

	1 damar		2 damar		3 damar	
	n	%	n	%	n	%
CİNS						
Erkek	14	73,7	9	64,3	3	50,0
Kadın	5	26,3	5	35,7	3	50,0

Olgular tutulan damar sayıları açısından irdelendiğinde %48,7’inde tek damar, %35,8’inde 2 damar ve %15,5’inde 3 damar tutulumu olduğu gözlemlendi. Bu damar tutulumunun cinse göre dağılımı tablodaki gibiydi.

Tablo 7:

	1 damar		2 damar		3 damar	
	n	%	n	%	n	%
Bil.Alt Extremit						
Aterosklerotik değişiklikler						
(-)	17	89,5	11	78,6	4	66,7
(+)	2	10,5	3	21,4	2	33,3
Yaygın intimo-medial kalınlaşma						
(-)	19	100,0	12	85,7	6	100,0
(+)			2	14,3		
PLAK						
(-)	19	100,0	14	100,0	5	83,3
(+)					1	16,7
STENOZ						
(-)	19	100,0	14	100,0	5	83,3
(+)					1	16,7

Bilateral alt extremitte arterial doppler USG bulgularının tutulan koroner damar sayısı ile ilişkileri. Burada damar tutulma sayısı ile alt extremitte aterosklerotik bulgular arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

Tablo 8:

	1 damar		2 damar		3 damar	
	n	%	n	%	n	%
Karotis-Vertebral						
Aterosklerotik değişiklikler						
(-)	14	73,7	11	78,6	5	83,3
(+)	5	26,3	3	21,4	1	16,7
Yaygın intimo-medial kalınlaşma						
(-)	14	73,7	7	50,0	3	50,0
(+)	5	26,3	7	50,0	3	50,0
PLAK						
(-)	16	84,2	10	71,4	5	83,3
(+)	3	15,8	4	28,6	1	16,7
STENOZ						
0	19	100,0	14	100,0	6	100,0
Vertebrobasiler yetm.						
(-)	17	89,5	11	78,6	6	100,0
(+)	2	10,5	3	21,4		

Bilateral karotis-vertebral arter doppler USG bulgularının tutulan koroner damar sayısı ile ilişkileri. Yine sonuçlara baktığımızda tutulan koroner damar sayısının, karotis-vertebral arterlerde ateroskleroz bulgularını artırmadığı görüldü.

Tablo 9:

	1 damar		2 damar		3 damar	
	n	%	n	%	n	%
A.ÖYK						
Yok	15	78,9	7	50,0	3	50,0
Var	4	21,1	7	50,0	3	50,0
SİGARA						
Yok	7	36,8	4	28,6	2	33,3
İçiyor	11	57,9	7	50,0	1	16,7
bırakmış	1	5,3	3	21,4	3	50,0
HT						
Yok	11	57,9	8	57,1	5	83,3
Var	8	42,1	6	42,9	1	16,7
DM						
Yok	15	78,9	9	64,3	4	66,7
Var	4	21,1	5	35,7	2	33,3

Aterosklerotik risk faktörlerinin tutulan koroner damar sayısı ile ilişkisi

Yine AS için risk faktörü olan aile hikayesi, sigara, hipertansiyon ve diabetin tutulan koroner damar sayısı ile anlamlı bir korelasyonunun olmadığı görüldü.

Tablo 10:

	1 damar		2 damar		3 damar	
	n	%	n	%	n	%
TKOL						
<200	11	57,9	10	71,4	5	83,3
200+	8	42,1	4	28,6	1	16,7
TRG						
<150	7	36,8	8	57,1	2	33,3
150+	12	63,2	6	42,9	4	66,7
HDL						
35+	15	78,9	10	71,4	5	83,3
<35	4	21,1	4	28,6	1	16,7
LDL						
<130	15	78,9	10	71,4	4	66,7
130+	4	21,1	4	28,6	2	33,3
CRP						
<0,8	2	10,5	2	14,3	1	16,7
0,8+	17	89,5	12	85,7	5	83,3
TSH						
<4,2	19	100,0	14	100,0	5	83,3
4,2+					1	16,7
HOMOSİSTEİN						
<14	4	21,1	5	35,7	1	16,7
14+	15	78,9	9	64,3	5	83,3
FİBRİNOJEN						
<400	7	36,8	6	42,9	4	66,7
400+	12	63,2	8	57,1	2	33,3
HBA1C						
<6,4	15	78,9	9	64,3	4	66,7
6,4+	4	21,1	5	35,7	2	33,3
VİT-B12						
180+	16	84,2	14	100,0	6	100,0
<180	3	15,8				
F.Asit						
3+	19	100,0	13	92,8	6	100,0
<3			1	7,2		

Diğer aterosklerotik risk faktörlerinin tutulan koroner damar sayısı ile ilişkisi

Bu tablodaki diğer aterosklerotik risk faktörlerinin de tutulan koroner damar sayısı ile anlamlı bir korelasyon göstermediği görüldü.

Tablo 11:

	Ortalama	SS
YAŞ	59,03	7,95
ABI	1,056	,224
BMI	27,79	3,37
TKOL	188,21	42,84
TG	175,82	95,74
HDL	43,03	11,08
LDL	110,08	31,93
CRP	5,0446	5,0734
TSH	1,4285	1,0577
HOMOSİSTEİN	17,987	6,617
Fibrinojen	502,54	256,56
HBA1C	6,92	2,38
F.Asit	9,0521	3,9830
VİT-B12	326,72	204,58
Trombolitik tdv.	1,77	,43

Aterosklerotik risk faktörlerinin olgulara göre ortalaması ve standart sapma değerleri.

Tablo 12:

KA	1 damar		2 damar		3 damar		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	58,26	7,77	58,00	7,78	63,83	8,52	,236
ABI	1,082	,232	1,066	,213	,950	,228	,478
BMI	27,37	3,47	28,50	3,65	27,50	2,43	,601
TKOL	184,74	40,37	191,21	52,50	192,17	28,73	,940
TG	186,42	106,16	165,43	84,23	166,50	99,04	,803
HDL	41,68	10,27	44,93	14,00	42,83	5,12	,988
LDL	104,00	27,56	115,21	41,37	117,33	16,92	,341
CRP	4,6358	4,2389	5,8979	6,5909	4,3483	3,8378	,870
TSH	1,5505	,9638	1,0343	,4819	1,9617	1,9290	,291
Homosistein	18,474	6,260	17,900	8,066	16,650	4,416	,697
Fibrinojen	538,63	270,88	494,07	224,79	408,00	298,06	,456
HBA1C	6,40	1,41	7,08	2,62	8,18	3,89	,799
FA	8,7711	3,3316	9,0171	5,2073	10,023	2,9453	,501
B12	292,16	216,95	403,07	215,54	258,00	36,37	,121
TROM	1,79	,43	1,80	,45	1,67	,58	,897

Tutulan korener damar sayısına göre aterosklerotik risk faktörlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri.

Tablo 13:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
CİNS						
Erkek	14	73,7	12	60,0		
Kadın	5	26,3	8	40,0	0,82	0,365

Tutulan damar sayıları arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 14:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
BMIGR						
<25	4	21,1	4	20,0	0,08	0,991
25-30	11	57,9	12	60,0		
30+	4	21,1	4	20,0		
ABI						
0,9<=	16	84,2	14	70,0	0,20	0,648
<0,9	3	15,8	6	30,0		

Tutulan damar sayıları arasında BMİ ve ABI düzeylerinin sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 15:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Bil.Alt Extremitte						
Bulgu yok	17	89,5	13	65,0	0,127	
Bulgu var	2	10,5	7	35,0		
KAROTİS						
Bulgu yok	8	42,1	7	35,0	0,20	0,648
Bulgu var	11	57,9	13	65,0		

Tutulan damar sayıları arasında Bil. Alt Extremitte ve Karotis vertebral USG doppler bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 16:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Bil.Alt Extremitte						
Aterosklerotik değişiklikler						
(-)	17	89,5	15	75,0		
(+)	2	10,5	5	25,0		0,407
Yaygın intimo-medial kılınlaşma						
(-)	19	100,0	18	90,0		
(+)			2	10,0		0,487
PLAK						
(-)	19	100,0	19	95,0		
(+)			1	5,0		0,513
STENOZ						
(-)	19	100,0	19	95,0		
(+)			1	5,0		0,513

Tutulan damar sayıları arasında Bil. Alt Extremitte USG doppler bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 17:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Karotis-Vertebral						
Aterosklerotik değişiklikler						
(-)	14	73,7	16	80,0		
(+)	5	26,3	4	20,0		0,716
Yaygın intimo-medial kılınlaşma						
(-)	14	73,7	10	50,0		
(+)	5	26,3	10	50,0	2,30	0,129
PLAK						
(-)	16	84,2	15	75,0		
(+)	3	15,8	5	25,0		0,695
STENOZ						
0	19	100,0	20	100,0		-
Vertebrobasiler yetm.						
(-)	17	89,5	17	85,0		
(+)	2	10,5	3	15,0		0,525

Tutulan damar sayıları arasında carotis vertebral USG doppler bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 18:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
A.ÖYK						
Yok	15	78,9	10	50,0	3,54	0,060
Var	4	21,1	10	50,0		
SİGARA						
Yok	7	36,8	6	30,0	4,09	0,129
İçiyor	11	57,9	8	40,0		
bırakmış	1	5,3	6	30,0		
HT						
Yok	11	57,9	13	65,0	0,20	0,648
Var	8	42,1	7	35,0		
DM						
Yok	15	78,9	13	65,0	0,93	0,333
Var	4	21,1	7	35,0		

Tutulan damar sayıları arasında aile öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabet sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 19:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
TKOL						
<200	11	57,9	15	75,0	1,28	0,257
200+	8	42,1	5	25,0		
TRG						
<150	7	36,8	10	50,0	0,68	0,408
150+	12	63,2	10	50,0		
HDL						
35+	15	78,9	15	75,0	0,535	
<35	4	21,1	5	25,0		
LDL						
<130	15	78,9	14	70,0	0,716	
130+	4	21,1	6	30,0		

Tutulan damar sayıları arasında total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL patolojik sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 20:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
CRPG						
<0,8	2	10,5	3	15,0		
0,8+	17	89,5	17	85,0		0,525
TSH						
<4,2	19	100,0	19	95,0		
4,2+			1	5,0		0,513
HOMOSİSTEİN						
<14	4	21,1	7	35,0		
14+	15	78,9	13	65,0	0,93	0,333
FİBRİNOJEN						
<400	7	36,8	10	50,0		
400+	12	63,2	10	50,0	0,68	0,408
HBA1C						
<6,4	15	78,9	13	65,0		
6,4+	4	21,1	7	35,0	0,93	0,333

Tutulan damar sayıları arasında CRP, TSH, homosistein, fibrinojen, Hba1c, folik asit, ve B12 düzeylerinin sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 21:

	1 damar		2+3 damar		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
F.Asit						
3+	18	94,7	20	100,0		
<3	1	5,3				0,487
VİT-B12						
180+	16	84,2	20	100,0		
<180	3	15,8				0,106

Tutulan damar sayıları arasında folik asit, ve B12 düzeylerinin sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 22:

KA	1 damar		2+3 damar		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	58,26	7,77	59,75	8,25	,566
ABI	1,082	,232	1,031	,218	,483

Tutulan damar sayıları arasında yaş ve ABI ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 23:

KA	1 damar		2+3 damar		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TKOL	184,74	40,37	191,50	45,86	,629
TG	186,42	106,16	165,75	86,23	,508
HDL	41,68	10,27	44,30	11,92	,468
LDL	104,00	27,56	115,85	35,32	,252

Tutulan damar sayıları arasında t.kolesterol, trigliserid HDL ve LDL ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 24:

KA	1 damar		2+3 damar		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	4,6358	4,2389	5,4330	5,8420	,630
TSH	1,5505	,9638	1,3125	1,1525	,490
HOMOSIS	18,474	6,260	17,525	7,071	,661
Fibrinojen	538,63	270,88	468,25	244,11	,399
HBA1C	6,40	1,41	7,41	2,99	,189

Tutulan damar sayıları arasında CRP, TSH, homosistein, fibrinojen ve HbA1c ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 25:

KA	1 damar		2+3 damar		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
FA	8,7711	3,3316	9,3190	4,5891	,673
B12	292,16	216,95	359,55	191,80	,310

Tutulan damar sayıları arasında folik aist ve B12 ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 26: Crosstab

Bil.Alt Extremitte	Karotis-Vertebral		Toplam
	yok	var	
Yok	14	16	30
Var	1	8	9
Toplam	15	24	39

Kapa=0,22 p=0,054

Alt ekstremitte ve karotis vertebral USG doppler sonuçları arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Tablo 27:

Homosistein	Normal		Yüksek		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
CINS						
Erkek	5	19,2	21	80,8		
Kadın	6	46,2	7	53,8		0,131

Cinsiyetler arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 28:

Homosistein	Normal		Yüksek		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
A.ÖYK						
Yok	6	24,0	19	76,0		
Var	5	35,7	9	64,3		0,478
SİGARA						
Yok	4	30,8	9	69,2		
İçiyor	3	15,8	16	84,2		
bırakmış	4	57,1	3	42,9		0,112
HT						
Yok	7	29,2	17	70,8		
Var	4	26,7	11	73,3		0,582
DM						
Yok	6	21,4	22	78,6		
Var	5	45,5	6	54,5		0,234

Aile öyküsü olan ve olmayan olgular arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Sigara öyküsü olan ve olmayan olgular arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

HT öyküsü olan ve olmayan olgular arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

DM öyküsü olan ve olmayan olgular arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 29:

Homosistein	Normal		Yüksek		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
TKOL						
<200	8	30,8	18	69,2		
200+	3	23,1	10	76,9		0,719
TRG						
<150	4	23,5	13	76,5		
150+	7	31,8	15	68,2		0,725
HDL						
35+	8	26,7	22	73,3		
<35	3	33,3	6	66,7		0,693
LDL						
<130	10	34,5	19	65,5		
130+	1	10,0	9	90,0		0,228
CRP						
<0,8	1	20,0	4	80,0		
0,8+	10	29,4	24	70,6		0,562
TSH						
<4,2	11	28,9	27	71,1		
4,2+			1	100,0		0,718
FİBRİNOJEN						
<400	6	35,3	11	64,7		
400+	5	22,7	17	77,3		0,482
HBA1C						
<6,4	7	25,0	21	75,0		
6,4+	4	36,4	7	63,6		0,694
VİT-B12						
180+	11	30,6	25	69,4		
<180			3	100,0		0,545
F.Asit						
3+	11	28,9	27	71,1		
<3			1	100,0		0,718

Biyokimsyal parametreler arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 30:

Homosistein	Normal		Yüksek		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
BMIGR						
<25	2	25,0	6	75,0		
25-30	8	34,8	15	65,2		
30+	1	12,5	7	87,5		0,471
ABIGR						
0,9<=	6	20,0	24	80,0		
<0,9	5	55,6	4	44,4		0,085

BMI ve ABI grupları arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 31:

Homosistein	Normal		Yüksek		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
ALT ekstremite						
Bulgu yok	8	26,7	22	73,3		
Bulgu var	3	33,3	6	66,7		0,693
KAROTİS						
Bulgu yok	5	33,3	10	66,7		
Bulgu var	6	25,0	18	75,0		0,718

USG dopler bulguları arasında homosistein düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 32:

	KA	
	r	p
YAŞ	,236	,142
ABI	-,067	,682
HT	-,083	,612
DM	,163	,314

Tutulan damar sayısı ile yaş ABI ve ht ile DM öyküsü arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 33:

	KA	
	r	p
TKOL	,114	,482
TG	-,075	,644
HDL	-,009	,955
LDL	,291	,068
CRP	,038	,815
TSH	-,059	,719
HOMOSIS	-,089	,587
Fibrinojen	-,162	,319
HBA1C	,059	,718
FA	,031	,851
B12	,239	,138

Tutulan damar sayısı ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 34:

	Homosistein	
	r	p
YAŞ	,037	,823
ABI	-,107	,518
BMI	,069	,675
AÖYK	-,207	,206
SIGARA	,032	,846
HT	,038	,819
DM	-,191	,245

Homosistein düzeyleri ile yaş, BMI, ABİ, HT, DM sigara ve aile öyküsü arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 35:

	Homosistein	
	r	p
TKOL	-,079	,633
TG	,045	,784
HDL	-,358	,025
LDL	,053	,748
CRP	,075	,649
TSH	,217	,184
Fibrinojen	,351	,028*
HBA1C	-,166	,314
FA	-,476	,002**
B12	-,434	,006**

Fibrinojen düzeyleri arttıkça homosistein değerleri de artmaktadır. $r=0,35$ $p<0.05$

Folik asit düzeyleri arttıkça homosistein değerleri de düşmektedir. $r=-0,476$ $p<0.01$

B12 düzeyleri arttıkça homosistein değerleri de düşmektedir. $r=-0,434$ $p<0.01$

Homosistein düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo:36

	n	ABI≤0,9 olan olgular %
AÖYK		
Yok	25	24(6 olgu)
Var	14	28,57(4 olgu)
HOMOSİSTEİN		
<14	10	40(4 olgu)
14+	29	20,6(6 olgu)
HT		
Yok	24	37,5(9 olgu)
Var	15	6,6(1 olgu)
DM		
Yok	28	28,57(8 olgu)
Var	11	18,18 (2 olgu)
LDL		
<130	29	24,1(7 olgu)
130+	10	30(3 olgu)

Tablo:37

	Lezyon (+)	Lezyon(-)
Karotis-Vertebral Doppler USG	%38,46(15 olgu)	%61,54(24 olgu)
Alt Extremitte Doppler USG	%2,56(1olgu)	%97,44(38 olgu)
Karotis-Vertebral +Alt Extremitte USG	%20,50(8olgu)	%79,50(31 olgu)

Ki-kare=15,41 p<0,001

KAH ile karotis arter lezyonu birlikteliğinin, KAH ile alt extremitte arter lezyonu birlikteliğine göre anlamlı olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Ateroskleroz, özellikle gelişmiş dünya ülkelerinde komplikasyonları ile birlikte en önde gelen morbitide ve mortalite nedenidir. Kardiovasküler hastalıkların tedavisinde mevcut olan ve devam eden pek çok gelişmelere rağmen insanlar hala daha ileri yaşlarda olmakla beraber, bu hastalıklar nedeniyle ölmektedirler(3). Yapılan pek çok klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için çok sayıda risk faktörleri tanımlanmıştır. Yine yapılan pek çok histopatolojik çalışmalara karşın aterosklerozun süreci tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, bu sürecin özellikle koroner arterleri, karotis arterleri, karın aortunu, böbrek arterlerini ve alt ekstremitte arterlerini tutarak ciddi mortalite ve morbitide nedeni olduğu bilinmektedir.

Fisicaro ve arkadaşları şiddetli koroner arter hastalığı olan kişilerde yaptıkları çalışmalarda hastaların %76' sında, kontrol grubunda ise %57' sinde karotiste plakbuldular (177).

Adams ve arkadaşları karotis lezyonu ile koroner arter lezyonu arasındaki korelasyonu zayıf buldular. Yine aynı çalışmada aterosklerozun risk faktörlerinin karotis lezyonları için değil, koroner arter hastalığı için önemli olduğu şeklinde sonuçlara ulaşıldı(178).

Bizim yaptığımız çalışmada MI geçiren ve anjiolarında koroner damar hastalığı tespit edilen olguların karotis-vertebral doppler incelemelerinde %38,46'nın yalnız karotis arterlerinde lezyon saptandı (aterosklerotik değişiklik, yaygın intima-medial kalınlaşma, plak veya stenoz gibi lezyonlardan biri veya birkaçı). Karotis arterlerinde aterosklerotik lezyon saptanan olguların %46,67'i kadın, %53,33 'ü erkek idi ve olgular arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Yine çalışmamızda alt ekstremitelerde arterial doppler USG ile yaptığımız incelemede olguların %2,56'nın yalnız alt ekstremitte arterlerinde aterosklerotik lezyon saptandı.%20,51 olgunda ise hem karotis hem de alt ekstremitte arterlerinde aterosklerotik lezyon mevcuttu. Çalışmamızda periferik arter tutulumu açısından karşılaştırma yaptığımızda; diğer iki gruba oranla yalnız karotis arter lezyonu olanların anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. (ki-kare=15,41, p<0.001)

Çalışmamızda ayrıca bilateral alt ekstremitte arterial doppler USG sonuçları ile tutulan koroner arter damar sayısı ve karotis-vertebral arter doppler USG sonuçları ile yine tutulan koroner arter damar sayısı arasındaki ilişkiyi inceledik. Sonuçta tutulan koroner damar sayısı ile periferik arterial sistemdeki aterosklerotik lezyonlar arasında anlamlı bir

korlasyon olmadığı saptandı. Ayrıca çalışmamızda tutulan koroner damar sayısının artmasının periferik arterial hastalığı riskini arttırmadığı gözlemlendi.

Son zamanlarda alt ekstremite arterlerindeki aterosklerotik lezyonların erken tespiti için, yapılan çalışmalarda kolay uygulanabilir ve noninvazif bir metod olan Ankle-Brachial İndex (ABI) değerleri kullanılmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada $ABI \leq 0,9$ olan olgularda PAH insidansının arttığı gösterilmiştir.

Dieter ve ark.'nın çalışmasında düşük ABI değerlerinin hospitalize edilen KAH'lı olgularda PAH açısından anlamlı olduğu gösterildi(179).

Sukhija ve ark.'ın çalışmasında şiddetli koroner arter hastalığı olan vakalarda, düşük ABI değerlerinin tutulan koroner damar sayısı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptandı(180).

Çalışmamızda şiddetli koroner arter hastalığı olan olgularımızın %28,2' sinde ABI değeri $\leq 0,9$ idi. Ve ABI $\leq 0,9$ olan olguların da % 36,4 'nün alt ekstremite arterlerinde aterosklerotik lezyon mevcut iken, %63.6' sında aterosklerotik lezyon saptanmadı. Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda ABI değeri ile alt ekstremite arterlerindeki aterosklerotik lezyonlar arasındaki korelasyon zayıf bulundu. Ayrıca olguların $ABI \leq 0,9$ değerleri ile tutulan koroner damar sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık.

Beard ve Helier, Framingham çalışmasının verilerini kullanarak felç vakalarının %36' sının ve AMI vakalarının %22' sinin hipertansiyonu olan kişilerde oluştuğunu hesaplamışlardır(91). Her iki hastalık içinde olayların çoğu, kan basıncının kabul edilebilir sınırlarda olduğu kişilerde oluşmuştur.

Çalışmamızda da aterosklerotik risk faktörlerinden olan hipertansiyon vakalarımızın %38,5' inde mevcut iken, %61,5' inde saptanmadı. Yine bizim vakalarımızda iyi bilinen risk faktörlerinden olan aile öyküsü %35,9 ve diabetes mellitus %28,2, sigara içen yada daha önce içip bırakmış olan vakaların oranı %66,7 'idi.

Olgularımızın %33,3 'de total kolesterol, %25,6'da LDL düzeyi yüksekti. Bunların %61,5 'de karotiste aterosklerotik lezyon mevcut iken, %23 'de alt ekstremite arterlerinde aterosklerotik lezyonlar bulunmaktaydı.

Diabetli hastalarda her üç majör arterial bölgede (koroner, karotis-vertebral ve alt ekstremite) aterosklerotik hastalık riski yüksektir. Diğer etkenler eşitlendiğinde MI insidansı diabetiklerde, diabetik olmayanlara göre iki kat fazladır. Artmış felç riski yanısıra, ateroskleroza bağlı alt ekstremite gangrenlerindeki beklide yüz kata varan risk artışı çok çarpıcıdır(96). Ateroskleroz için çok önemli olan bu risk faktörü %28,2 olarak bizim olgularımızda düşüktü.

Ayrıca aterosklerotik risk faktörlerinin (aile öyküsü,DM,HT,sigara,hiperlipidemi, homosistein, yaş ve obesite) tutulan koroner damar sayısı ile anlamlı bir farkı olmadığı görüldü.(p>0.05)

Homosistein aminoasidinin kan düzeylerinin, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğuna dair gözlemsel bulgular artmaktadır(97).

Artan homosistein düzeylerinin direkt sitotoksik etkisiyle yada küçük damarlarda okluziv arterioskleroza uzanan oksidatif endotelyal yol hücre hasarıyla sinir fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir. Subklinik vasküler hastalık çalışmaları göstermiştir ki yüksek homosistein düzeyleri, büyük karotid arter intima-medial duvar kalınlaşması ve plaklarla birlikte. Aterosklerotik kişilerde inflamasyon daha fazla, folik asit ihtiyacı daha büyük ve homosistein düzeyleri daha yüksektir. Bundan dolayı; yaygın subklinik vasküler hastalığı olan kişilerde inflamatuvar makırlar yüksek, homosistein konsantrasyonları ise artmıştır(181).

1995’de Robinson’un yayınladığı çalışma bulgularına göre artan homosistein serum düzeyleri ile İKH risk artışı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır(182).Bu pozitif korelasyon homosistein ve ateroskleroz arasında doz-etki ilişkisinin kanıtını oluşturmaktadır. Bulgulara göre homosistein konsantrasyonundaki her 5 mikro mol/L’lik kademeli artış İKH oluşum riskini %240 oranında arttırıyordu(182).

Ubbink ve arkadaşları, ateroskleroz ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada İKH olan 163 erkek vakanın total serum homosistein ve kolesterol düzeylerini ölçtükten sonra koroner anjiyografilerini yaptırmışlar. Vakaların %41,9’da hiperhomosisteinemi saptanmış, iki veya üç koroner arteri tıkalı vakalarda ise homosistein düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür(183).

Tokgözoğlu ve ark.’nın ülkemizde yaptığı çalışmalarda ise 15micromol/L üzeri homosistein düzeylerinin koroner arter hastalığı olanların yarısında bulunduğu ve koroner riski 2,1 kat arttırdığı gösterilmiştir(152).

Leowattana ve ark.’ı yaptıkları bir çalışmada serum homosistein konsantrasyonlarını kontrol gurubuna göre KAH olan vakalarda önemli oranda yüksek buldular(184).

Dzielisnka ve ark.’da çalışmalarında yükselmiş homosistein düzeylerinin KAH için kuvvetli bir risk faktörü olduğunu buldular(185).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KAH olan olguların %74,4’ünde homosistein düzeyleri yüksek bulundu. Fakat tutulan koroner damar sayısı ile homosistein düzeyindeki artış arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Darius ve ark.yaptıkları çalışmada artmış homosistein düzeylerinin koroner arter hastalığı ve serebro vasküler hastalıktan çok periferik arter hastalığı ile ilişkili olabileceğini buldular(186).

Çalışmamızda homosistein düzeyleri KAH'da %74,4 ve PAH olan olgularda %75 olarak yaklaşık aynı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca çalışmamızda PAH bulguları ile homosisteinin normal ve yüksek değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.($P>0.05$).Yine BMI ve ABI ile diğer biyokimyasal parametreler arasında homosisteinin normal ve yüksek düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.($P>0.05$)

Çalışmaya aldığımız vakalarda Vit- B12 ve folik asit düzeyleri sırasıyla %92,3 ve %97,4 olarak yüksek oranlarda normal idi.Bu durumda vakalarımızın %74,4'ünde yüksek bulunan homosistein düzeylerinin vitamin eksikliğinden kaynaklanma ihtimali dışlanmış oldu.

SONUÇ OLARAK: MI geçiren ve yapılan koroner anjiyografilerinde şiddetli koroner arter hastalığı tespit edilen olgularımızda, PAH birlikteliği ve bu birlikteliğin diğer risk faktörleri ile ilişkisi incelendi.

Serum homosistein düzeyinin önemli bir aterosklerotik risk faktörü olduğu bulundu. Ayrıca Folik Asit ve Vit-B12 düzeyleri arttıkça homosistein değerlerinin anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. Bu bulgular giderek ateroskleroz patogenezinde önemi artmakta olan homosisteinin , folik asit ve vit-B12 desteği ile azaltılabileceği ve aterosklerozda faydalı olabilecekleri yönündeki düşüncelerle uyumlu bulundu. Yalnız folik asit ve vit-B12 desteği ile serum homosistein düzeylerini düşürünce ateroskleroza geriletmenin veya gelişebilecek koroner ve periferik arter lezyonlarını azaltmanın veya önlemenin olası olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Literatürde periferik arter lezyonlarının , özellikle de alt ekstremitte arterlerinde erken tespiti için kullanılan $ABI \leq 0,9$ değerinin KAH'nın erken tespitinde de kullanılabileceğine dair bulgular bizim çalışmamızda saptanmadı. Olgu sayısının az olması buna bir neden olabilir. Bu nedenle hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır düşüncesindeyiz.

Şiddetli KAH olgularında , karotis arter lezyonlarının anlamlı derecede birlikte olduğu , alt ekstremitte arter lezyonlarının çok daha az saptandığı görüldü. Karotis arter lezyonlarının erken tespiti , gelişebilecek bir KAH'nın habercisi olabilir. Veya diğer bir deyişle; KAH tespit edilen olgularda gelişebilecek SVH riskinin erken tespiti ve tedavisi için karotis arter lezyonlarının saptanması önemli olabilir.

ÖZET

MI geçiren ve koroner anjiolarında şiddetli koroner arter hastalığı tespit edilen , yaşları 46 ile 74 arasında dağılım gösteren ve yaş ortalaması 59,02 olan 13'ü kadın, 26'sı erkek olmak üzere toplam 39 olgu üzerinde yaptığımız çalışmada ;bu olgularda PAH birlikteliği ve diğer aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı. Bu amaçla tüm olgularda bilateral karotis-vertebral ve alt extremitte arterial doppler USG, homosistein ,folik asit ,vit-B12 düzeyi ve ABI (Ankle-Brachial İndex) ölçümleri yapıldı.Ve aterosklerotik risk faktörleri olan yaş ,cinsiyet, aile öyküsü,sigara, diabet, hipertansiyon , hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi ve obesite ile birliktelikleri araştırıldı.

Olgularımızın %38,46'da yalnız karotis arterde lezyon, %2,56'da yalnız alt extremitte arterlerinde lezyon ve %20,50'de de hem karotis hem de alt extremitte arterlerinde aterosklerotik lezyon saptandı.Bunlardan karotis arterdeki aterosklerotik lezyon varlığı önemli derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$).Yalnız tutulan koroner damar sayısı ile karotis ve alt extremitte arterlerindeki USG doppler bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. $p>0.05$

Olgularımızda aterosklerotik risk faktörlerinden özellikle homosistein düzeyleri yüksekti.Diğer aterosklerotik risk faktörleri açısından anlamlı bir birliktelik yoktu. Ve tutulan koroner damar sayısı ile risk faktörlerinin arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak;KAH olgularında özellikle karotis arter lezyonlarının erken tespiti, gelişebilecek SVH'ların önlenmesinde önemli olabilir.Alt extremitte arter lezyonlarının tespitinde kullanılan ABI ölçümlerinin olgu sayısı fazla olan çalışmalarda anlamlı sonuçlar verebileceği düşünülebilir.

SUMMARY

In this study , a total number of 39 patients with severe coronary arterial disease (CAD) were enrolled. The age of the patients was between 46 and 74 years with the mean age of (59.2 years).The whole patients were comprised of 26 male and 13 female individuals.

In our study , the association of the risk factors responsible for atherosclerosis and the incidence of peripheral arterial diseases (PAD) were investigated.In each patient besides the carotis and vertebral arterial and lower extremity arterial tree doppler ultrasaund study, and the ankle-brachial index (ABI) measurement , plasma homocystein,folic acid and vitamin-B12 levels were also determined.The association of peripheral arterial disease (PAD) with the common atherosclerosis risk factores such as;age ,gender, familly history of coronary heart disease,the existence of diseases like diabetes mellitus,arterial hypertension dyslipidemia, hyperhomocysteinemia, obesity and smoking habit were evaluated.

While the percentage of the patients with only carotid arterial lesions was (%38.46),with only lower extremity arterial lesions was (2.56%) and with both carotid and lower extremity arterial lesions was (20.50%).Therefore, between the all different arterial lesions, the association of peripheral arterial disease (PAD) and carotid arterial lesions were more significant ($p<0.005$).Also, in our cases,as a major risk factor of atherosclerosis ;plasma homocystein levels were very high.

In conclusion; the early detection of carotid arterial lesions in individuals is of paramount importance in foreseeing the coming occlusive cerebrovascular diseases(CVD).In order to evaluate the role of the “Ankle-Brachial Index” measurements in determining the lower extremity arterial lesions; future studies with higher number of patients are required.

KAYNAKLAR

- 1) Roos R Atherosclerosis an inflamatory disease.N Engl J med 1999;340:115-26
- 2) Stamler, J, Wentworth, D. and Neaton, J.D. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and Graded. Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). J. Am. Med. Assoc. 256, 2823-2828.
- 3) Vınay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins : Basic Pathology. 5th. Edition. W.B. Saunders. Philadelphia 1992, p:277-286
- 4) Fuster V. epidemic of kardiovaskuler disease and stroke :The three main challenges .Circulation 1999;99:1132-1137
- 5) Goldman L.Cook EF The decline in iskemic heart disease mortality rates.An analysis of medical interventions and changes in life Style.Ann intern Med.1984;102:825-836
- 6) Murroy CJ, Lopez AD.Mortality by cause for eight regions of the world:Global Burden of Disease Study .Lancet 1997;349:1269-1276
- 7) Onat A.Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı,Yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı.Onat A, TEKHARF, Orhan matbacılık , İstanbul, TR,2000;16-23
- 8) Türk halkında kalp kökenli ölümler.Türkiye kalp raporu,Yenilik Basımevi, 2000;11-15
- 9) Ross R, Glomset, JA. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976;295:420-5.
- 10) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum J L. Beyond cholesterol. Modilications ol lowdensity lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989;320:915- 25.
- 11) Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989;9:908-18.
- 12) Saikku P, Leinonen M, Mallila K, *et al.* Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial inlarction. Lancet 1988;2:983-6.
- 13) Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis an update. Scand J Inject Dis Suppl 1997;104:53-6.
- 14) Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification ol atherosclerosis. A report from

- the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-13.
- 15) Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation* 1992; 85:391-405.
 - 16) Sary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Partheonon Pulishing Group, New York, USA, 2003; 13-15.
 - 17) Braunwald E, Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, W.B. Saunders co.,1997, p:1104-1125.
 - 18) Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. Oxford Text Book of Medicine, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; 2:2295-2300.
 - 19) Wolinsky H., and Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals: Deviation of man from the usual pattem. *Circ. Res.* 25:677,1969.
 - 20) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *NEJM* 1986; 314:488.
 - 21) Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in suspcetible site of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9:908-918.
 - 22) Tsao PS , Buitrago R, Chan JR, Cooke LP. Nitric oxide regulates monocytes chemotactic protein-1. *Circulation* 1997; 96: 934-940.
 - 23) De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96:60-68.
 - 24) Li H, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190:244-254.
 - 25) Shanana CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:333-338.
 - 26) Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69:19-29.
 - 27) Sary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Partheonon Pulishing Group, New York, USA, 2003; 13-15.
 - 28) Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149:251-266.

- 29) Larsson PT, Wallen NH, Hjärdahl P. Norepinephrine induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994; 89:1951-1957.
- 30) Henn V, Shinsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391:591-594.
- 31) Schinger V, Britten NB, Elsner M. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelin-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999; 100:1502-1508.
- 32) Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96:3378-3383.
- 33) Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type II diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101:1780 -1784.
- 34) Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and LDL levels. *JACC* 1996; 28:573-579.
- 35) Makimattila S, Virkamäki A, Groop PH, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94:1276-1282.
- 36) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgekopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149-2155.
- 37) Bellamy MF, McDowell IFW, Ramsey MW, et al. Hyperhomocystinemia after an oral methionin loaded acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98:1848-1852.
- 38) Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101:1500-1502.
- 39) Kuhn F, Mohler ER, Satler E, et al. Effects of high density lipoprotein on acetylcholine induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 1991; 68:1425.
- 40) Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, et al. Biochemical evidence of impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95:2068-2074.
- 41) Diodali JG, Dakak N, Gilligan DM, et al. Effect of atherosclerosis on endothelium

- dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:1724.
- 42) Wenzel RR, Puthiers N, Noll G, et al. Endotelin and calcium antagonists in the skin microcirculation of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94:316-322.
 - 43) Ito A, Tsao PS, Adimoolan S, et al. Novel mechanisms for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092-3095.
 - 44) Boger RH, Bode-Boger SH, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. *Circulation* 1998; 98:1842-1847.
 - 45) Vergnani L, Hatric S, Ricci F, et al. Effect of native and oxidized LDL on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability *Circulation* 2000;101:1261-1266.
 - 46) Libby P. Atherom: More than mush. *Lancet* 1996; 348 (supp I): s4-s7.
 - 47) Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:325-333.
 - 48) Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95:1062-1071.
 - 49) Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. In Wilson PWF. *Atlas of atherosclerosis*. 2nd ed. Current Medicine, Philadelphia, 2000; 91-109.
 - 50) Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 334:793.
 - 51) Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized LDL in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88:1785.
 - 52) Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101:1500-1502.
 - 53) Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH, Stack RS, Morissey JH, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:619-622.
 - 54) Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114:45-54.
 - 55) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993; 69:377-381.

- 56) Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring - The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *BJH* 1985; 53:363-373.
- 57) Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94:928-931.
- 58) O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen M, Alpers C. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93:672-682.
- 59) Ross R, Glomset JA, Kariya B, Harker LA. A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71 :1207-11.
- 60) Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-6.
- 61) Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232 :34-47.
- 62) Ross H. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362:801-809.
- 63) Hajjar D.P., Fabricant C.G., Minick C.R., and Fabricant J. Virus induced atherosclerosis: Herpes virus infection alters arterial cholesterol metabolism and accumulation. *Am. J. Pathol.* 122:62, 1986.
- 64) Kuo C.C., Gown A.M., Benditt E.P., and Grayston J.T. Detection of chlamydia pneumonia in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler.Thromb.* 13:1501, 1993.
- 65) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362:801-809.
- 66) Springer T.A. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346:425, 1990.
- 67) Cybulsky M.I., and Gimbrone M.A , jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*251:788,1991.
- 68) Navab M , Hama S.Y , Nguyen T.B., and Fogelman A.M. Monocyte adhesion and transmigration in atherosclerosis. *Cor. Art. Dis.* 5: 198,1994.
- 69) Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: A current perspective. *Circulation* 86: 1420,1991.
- 70) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Braun wald E. *Heart Disease*, 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1997; 1105-1125.
- 71) Stary H.C. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis* 3:471a, 1983.
- 72) Tsudaka T., Rosenfeld M., Ross R., and Gown A.M.: Immunocytochemical analysis

- of cellular components in atherosclerotic lesions: Use of monoclonal antibodies With the Watanabe and fat-fed rabbit. *Arteriosclerosis* 6 :601, 1986.
- 73) Frenette PS, Wagner DD, Adhesion molecules-part 1. *N Engl J Med* 1996; 334:1526-1529.
 - 74) Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease- from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147 (supp I): S3-S10.
 - 75) Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 79: 17-23.
 - 76) Shanan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:333-338.
 - 77) Ross R., Wight T.N., Strandness E., and Thiele B. Human atherosclerosis. 1. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am. J. Pathol.* 114:79, 1984.
 - 78) Glagov S. Hemodynamic risk factors: Mechanical stress, mural architecture, medial nutrition and the vulnerability of arteries to atherosclerosis. in Wissler, R. W, and Geer, JC, (eds.) *The Pathogenesis of Atherosclerosis*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1972. s.164.
 - 79) Strong J.P, Eggen D. A, and Oalman M.C. The natural history, geographic, pathology, and epidemiology of atherosclerosis. in Wissler, R.W. and Geer, J.C.(eds.) *The pathogenesis of Atherosclerosis*. Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1972, s:20.
 - 80) Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
 - 81) Friedman R.J. Moore S. and Singal D.P. Repeated endothelial injury and induction of atherosclerosis in normolipemic rabbits by human serum. *Lab.Invest.* 32:404, 1975.
 - 82) Harker L.A., Ross R, Slichter S.J., and Scott C.R. Homocystine induced arteriosclerosis: The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.* 58:731, 1976.
 - 83) Stemerman M.B., and Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J. Exp. Med.* 136:769, 1972.
 - 84) Chesebro J.H., Clements I.P., Fuster V., et al. a platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery-bypass operations: Benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N. Engl. J. Med.* 307:73, 1982.
 - 85) Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988;41 :155-78.)

- 86) Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and nativeborn Australians. *J Chron Dis* 1970;23:423-31.
- 87) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy -I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- 88) Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, Stewart Wynne EG. The role of lifestyle factors in the aetiology of stroke: A population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke* 1994;25:51-9.
- 89) Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, Van Vunakis H. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *BMJ* 1984;288:1499-503.
- 90) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, *et al.* Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994;154:169-75.
- 91) Beard TC, Heller RF. Relevance of the salt -hypertension hypothesis to the community control of hypertension. *Med J Aust* 1987;147:29, 32-5, 37-8.
- 92) MacMahon S, Peto R, Cutler J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- 93) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
- 94) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251 :365-74.
- 95) Pate RR, Pratt M, Blair SN, *et al.* Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.
- 96) Bierman E.L. Atherogenesis in diabetes. *Atheroscler. Thromb.* 12:647,1992.
- 97) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.

- 98) Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8.)
- 99) Mann JJ, Vessey MP, Thorogood M, Doll R. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *BMJ* 1975;ii:241-5.
- 100) Dunn N, Thorogood M, Faragher B, *et al.* Oral contraception and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579-83.
- 101) English DR, Holman CDJ, Milne E, *et al.* Quantification of drug associated morbidity and mortality, 1995 edition. Canberra: Department of Health and Human Services, 1995.
- 102) Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1 :647-51.
- 103) Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999;1 00:e20-8.
- 104) Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis - focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Atherosclerosis* 1999;143:1-6.
- 105) Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991 ;20:384-92.
- 106) O'Keefe ST, Woods BO, Breslin DJ, *et al.* Blue toe syndrome, cause and management. *Arch Intern Med* 1992;152:2197-202.
- 107) Applebaum RM, Kronzon I. Evaluation and management of cholesterol embolization and the blue toe syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1996;11 :533-42.
- 108) Leriche R, Morel A. The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. *Ann Surg* 1948;127:193-206.
- 109) Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia, *Circulation* 1991;84(Suppl 4): IV1-26.
- 110) Conrad MC. Abnormalities of the digital vasculature as related to ulceration and gangrene. *Circulation* 1968;88:568-81.
- 111) Fagrell B. Vital capillary microscopy. A clinical method for studying changes of the nutritional skin capillaries in legs with arteriosclerosis obliterans. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1973;133:2-50.)
- 112) Fagrell B, Lungberg G. A simplified evaluation of vital capillary microscopy for predicting skin viability in patients with severe arterial insufficiency. *Clin Physiol* 1984;4:403-11.

- 113) Colburn MD, Moore WS. Buerger's disease. *Heart Dis Stroke* 1993;2:424-32.
- 114) Olin JW, Young JR, Graor RA, *et al.* The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1990;82(suppl IV): IV.3-8.
- 115) Papa M, Bass A, Adar R, *et al.* Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): the role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery* 1992;111 :527-31.
- 116) Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361:847-858.
- 117) Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-69.
- 118) DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, *et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
- 119) Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J.* 1984; 108:150-158.
- 120) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, *et al.* Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. *Circulation.* 1994; 90:583-612.
- 121) Goldberg R, Gore J, Alpert J, *et al.* Incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction (1975-1984): the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J.* 1988; 115:761-767.
- 122) Gibler W, Lewis L, Erb R, *et al.* Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1990; 19:1359-1366.)
- 123) Braunwald E, *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, W.B. Saunders co., 1997, p:1104-1125.
- 124) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease: report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical. *Circulation* 1979; 59:607-9.
- 125) Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications?. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:107-18.
- 126) Barlow R., Fletcher A.J., *et al.* *The Merc Manual of Diagnosis and Therapy*, Merc

- and co, inc. Rahway, N.J. 1992, p:507-520.
- 127) Andre- Fouet X, Pillot m., Leizorovicz A., Finet G., Gayet C., Milon H.: Non Quave, alias "nontransmural" myocardial infarction: a spesifik entity. *Am.Heart J.* 1989, 117:892-902.
 - 128) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 30;326:310-318.
 - 129) Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5+- ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1997: 1289-1365.
 - 130) Ambrose JA. Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1653-1658.
 - 131) Chesebro JR, Foster V. Thrombosis in unstable angina. *N Eng J Med* 1992; 327:192-194.
 - 132) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1233-1238.
 - 133) DeWnnd MA, Stitfer WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1986; 315:417-423.
 - 134) Kono T, Morita H, Nishina T, et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:774-778.
 - 135) Tofler G.H., Muller J.E., Stone P.H., Forman S., Soloman R.E., Knatterud G.L., Braunwald E.: Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the trombolysis in myocardial infarction: phase II (TIMI II) Study Group. *J. Am. Coll. CardioI* 1992;20:1049-55.
 - 136) Topol EJ, Van de Verf FJ. Acute myocardial infarction: Early diagnosis and management. In: Topol EJ,ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins, 2002; 385-419.
 - 137) Barlow R., Fletcher A.J., et al. *The Merc Manual of Diagnosis and Therapy*, Merc and co, inc. Rahway, N.J. 1992, p:507-520.
 - 138) Khan MG, Topol JE Saksena S, Goodwin FJ Çev. ED; Canbek EN: *Kalp Hastalıkları Tanı ve Tedavisi- Pratik Bir Yaklaşım*. Williams & Wilkins 1997 s:I-55.
 - 139) Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin*

- Chem 1999; 45:1104-21.
- 140) Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronaryartery disease: the FRISC II invasive randomized trial; FRISC II investigators, fast revascularisation during instability in coronary artery disease. Lancet 2000; 356:9-16.
 - 141) Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Rusticali F, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997; 95:2053-9.
 - 142) Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation. 1991; 83:1107-1109.
 - 143) Roberts R, Kleinman N. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set." Circulation. 1994; 89:872-881.
 - 144) Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. Br Heart J. 1990; 63:335-338.)
 - 145) Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. Circulation. 1993; 87:1542-1550.)
 - 146) Enar R., Özkan A.A. Akut Miyokard İnfarktüsü- Trombolitik Tedavi' 98, Boehringer İngelheim, İstanbul 1998, s: 11-39.
 - 147) Barlow R., Fletcher A.J., et al. The Mere Manual of Diagnosis and Therapy. Mere and co., inc. Rahway, N.J. 1992, p:507-520.
 - 148) Khan M.G., Topol J.E., Saksena S., Goodwin F.J Çev. ED.; Canbek E.N.: Kalp Hastalıkları Tanı ve Tedavisi- Pratik Bir Yaklaşım. Williams & Wilkins 1997 s:I-55.
 - 149) McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-28.
 - 150) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-81.
 - 151) Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. Thromb Res 1993; 71:337-59

- 152) Tokgözoğlu SL, Alikışifoğlu M, Ünsal İ et al. Methylene tetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* 1999; 81:518-22.
- 153) Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
- 154) Seshadri N, Robinson K. Homocysteine, B vitamins, and coronary artery disease. *Med Clin North Am* 2000;84:215-237.
- 155) Du Vigneaud V, Ressler C, Rachele JR. The biological synthesis of "labile methyl groups." *Science* 1959;112:267-271
- 156) Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical application. *Clin Chem* 1993;39:1764-79
- 157) Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ. Methionine metabolism in mammals: the methionine-sparing effect of cystine. *J Biol Chem* 1988;263: 11750-4.
- 158) Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, et al. Homocysteine and risk of premature coronary disease: evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996;94:2154-8.
- 159) Carey MC, Donovan DE, Fitz Oerald O, McAuley FD. Homocystinuria. I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968;45:7-25
- 160) Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1995: 1279-327.
- 161) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine (beta)-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
- 162) Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989;79: 1180-8.
- 163) Coull BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton O, Nordt F, de Oarmo P. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990;21 :572-6.
- 164) Malinow MR, Sexton O, Averbuch M, Orossman M, Wilson O, Upson B. Homocysteine in daily practice: levels in coronary heart disease. *Coronary Artery Dis* 1990;2:4-12.
- 165) Mudd SH, Uhlenendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:905-12.
- 166) Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of

- total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography -mass spectrometry. *J Clin Invest* 1998;81:466-74.
- 167)** Vermaak WI, Ubbink JB, Bamard HC, Potgieter GM, van Jaarsveld H, Groenewald AJ. Vitamin B6 nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nutr* 1990;51: 1058-61.
- 168)** Kang SS, Wong PW, Susmeno A et al. Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 536-45.
- 169)** Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58:731-41.
- 170)** Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995;332:328-9.
- 171)** Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985;313: 709-15. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991 ;324: 1149-55.
- 172)** Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91.
- 173)** Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
- 174)** Boushey CI, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274: 1049-57.
- 175)** Brattstrom LE, Israelson B, Jeppsson JO, Hultberg BL. Folic acid an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:215-21.
- 176)** Saltzman E, Mason JB, Jacques PF, et al. B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. *Clin Res* 1994;42: 17.2 Abstract
- 177)** Fiscaro M, Da col PG, Tonizzo M : Early carotid atherosclerosis in asymptomatic adults with primary moderate hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1994 Apr; 106(2):255-61.
- 178)** Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J: Carotid intima-media thickness is

only Weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. Circulation 1995 Oct 15;92(8) : 2127-34.

- 179)** Dieter RS, Tomasson J, Gudjonsson T, Brown RL, Vitcenda M, Einerson J, McBride PE. Lower extremity peripheral arterial disease in hospitalized patients with coronary artery disease. Vasc Med. 2003 Nov;8(4):233-6.
- 180)** Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Peterson SJ, Frishman WH, Babu S. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. Cardiology. 2005;103(3):158-60. Epub 2005 Mar 21.
- 181)** Baştürk T, Öztürk Y, Karul S ve ark. Tip 2 diabetli hastalarda açlık total homosistein düzeyi ile iskemik kalp hastalığı ve proteinüri arasındaki ilişki. Türk Diabet Yıllığı 2001-2002.
- 182)** Robinson K, Nygard O. Et al Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile, JAMA;274,1526-1533.1995.
- 183)** Ubink JB, Vander Mer We A, Vermaak WJH, & Delport R. Homocysteinemia and response to vitamin supplements. Clin. Investing. 71;993-998
- 184)** Leowattana W, Mahanonda N, Bhuripunyo K, Pokum S. Association between serum homocysteine, vitamin B12, folate and Thai coronary artery disease patients. J Med Assoc Thai. 2000 May;83(5):536-42.
- 185)** Dzielinska Z, Kadziela J, Sitkiewicz D, Kruk M, Przulski J, Deptuch T, Piotrowski W, Dabrowski M, Ruzyllo W. Elevated levels of homocysteine in plasma as a risk factor for coronary artery disease. Pol Arch Med Wewn. 2000 Jul;104(1):345-53.
- 186)** Darius H, Pittrow D, Haberl R, Trampisch HJ, Schuster A, Lange S, Tepohl HG, Allenberg JR, Diehm C. Are elevated homocysteine plasma levels related to peripheral arterial disease? Results from a cross-sectional study of 6880 primary care patients. Eur J Clin Invest. 2003 Sep;33(9):751-7.