

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

KORONER ARTER EKTAZİSİNDE COPEPTİN SEVİYESİ

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özkan YAVÇIN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Necati DAĞLI**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Mehmet AKBULUT

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. M. Necati Dağlı _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm çalışma ve eğitimimde emeği geçen Prof. Dr. Mehmet AKBULUT, Prof. Dr. İlgin KARACA, Doç. Dr. M. Necati DAĞLI, Doç. Dr. M. Ferzeyn YAVUZKIR ve diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. M. Necati DAĞLI'ya bir kez daha teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında biyokimyasal analizleri gerçekleştiren sayın Doç. Dr. Süleyman AYDIN ve Asistanına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Tez çalışmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, kliniğimizde beraber emek harcadığımız, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm teknisyen, hemşire, sekreter ve sağlık personeli çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, ablama ve abime teşekkür eder saygı ve sevgilerimi sunarım...

ÖZET

Koroner kalp hastalığı önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arterin lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir. KAE'nin etyopatogenezi ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Ateroskleroz, konjenital nedenler, inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları sonucu gelişen KAE genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte myokard iskemisine ve enfarktüsüne de yol açabilir. Copeptin plazma konsantrasyonları AVP plazma konsantrasyonları ile kolerebilir. Kortizole oranla endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, inme, sepsis, şok gibi durumlarda plazmada copeptin hızlı bir yükseliş sergilemektedir. Bu yükselişte tanısal ve prognostik değer taşımaktadır. Literatürde KAE saptanan hastalarda serum copeptin düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada etiyopatogenezi net olarak açıklanamayan koroner ektazide copeptinin bir rolünün olup olmadığını araştırmayı amaçlandı.

Çalışmaya Ekim 2012- Mart 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Katater Laboratuvarında prospektif olarak, KAE tanısı alan 44 olgu ile kontrol grubu olarak normal koroner anatomiye (NKA) sahip 44 olgu olmak üzere toplam 88 olgu rastgele yöntem ile secildi. Olgulardan alınan kan örneklerinin santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -70 derecede saklanan serumlardan copeptin seviyeleri ELİZA yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca rutin biyokimyasal parametre düzeyleri otoanalizör yardımı ile ölçüldü.

Grupların ölçülen copeptin düzeyleri KAE'li grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($700,00 \pm 190,09$ 'e karşın, $632,36 \pm 217,6$; $p=0.81$). Subgrup analizinde diffüz KAE (Tip I, II, III) grubunda ortalama copeptin düzeyi $239,08 \pm 66,35$ pg/ml, Tip IV KAE(segmental ektazi) grubunda ise $906,62 \pm 266,19$ pg/ml olarak tespit edildi.

Koroner arter ektazisi olgularında copeptin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlılık seviyelerine ulaşmayan derecede yüksek bulduk. Ayrıca segmental ektazilerde (Tip IV KAE) copeptin düzeyleri NKA ve diffüz KAE (Tip I, II, III) lere oranla daha yüksek bulunmuş olup segmental ektazilerin etyopatogenezinde aterosklerozun daha büyük rol oynadığını destekleyebilir. KAE li hastalarda daha etkin bir tedavi protokolünün ortaya konması için KAE patofizyolojisinin tam olarak

aydınlatılabildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız bu konuda ncü çalışmalardan biri olup bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ışık tutacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Koroner arter ektazisi, copeptin, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

COPEPTIN LEVEL IN CORONARY ARTERY ECTASIA

Coronary heart disease is an important cause of mortality and morbidity. Coronary artery ectasia (CAE), is localized or diffuse enlargement of coronary artery more than 1.5 times in diameter in comparison with adjacent normal coronary artery. Etiology and pathophysiology of CAE is not fully elucidated. CAE caused by atherosclerosis, congenital, inflammatory, or connective tissue diseases is usually asymptomatic but may cause myocardial ischemia and infarction. Plasma concentrations of copeptin are correlated with AVP plasma concentrations. It is more reflective for endogenous stress than the cortisol. In cardiovascular diseases, stroke, sepsis and shock a rapid rise in plasma copeptin is seen. This increase have diagnostic and prognostic value. In the literature, there are no studies evaluating the copeptin levels in serum in patients with CAE. In this study, we aimed to investigate whether copeptin has a role in coronary artery ectasia etiopathogenesis.

Between October 2012-March 2013 in Firat School of Medicine, Department of Cardiology Catheter Laboratory we evaluated randomly 44 patients with a diagnosis of CAE and 44 normal coronary anatomy (NCA) with a total of 88 cases prospectively. Blood samples obtained from patients were stored at -70°C and copeptin levels in sera were measured by ELISA method. Other necessary biochemical parameters were measured with autoanalyzer.

Copeptin levels in CAE group were higher than other groups but were not statistically significant (700.00 ± 190.09 versus, 632.36 ± 217.6 , $p = 0.81$). In subgroup analysis mean copeptin level of the diffuse CAE (Type I, II, III) was 239.08 ± 66.35 pg / ml and in Type IV CAE (segmental ectasia) group was 906.62 ± 266.19 pg / ml.

Although it did not reach to statistical significance level in patients with CAE high copeptin levels were found. In segmental ectasia (Type IV CAE) group copeptin levels were higher than diffuse CAE (Type I, II, III) and NCA so atherosclerosis is thought to play a major role in the etiopathogenesis of especially diffuse CAE. For more effective treatment protocols in patients with CAE, more comprehensive

studies to demonstrate CAE pathophysiology is needed. Our study is one of the pioneers in this field and will shed light for further studies.

Key words: Coronary artery ectasia, copeptin, coronary artery disease

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Koroner Arter Ektazisi	3
1.1.1.1. Koroner arter ektazisinde histopatolojik bulgular	6
1.1.1.2. Koroner arter ektazisinin anjiyografik özellikleri	10
1.1.1.3. Koroner ektazili hastalarda semptomlar ve prognoz	11
1.1.1.4. Koroner ektazili hastalarda tedavi	13
1.2. Copeptin	14
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Olgular	17
2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	17
2.3. Çalışmanın Dizaynı	17
2.4. Kan Ölçümleri	18
2.5. İstatistiksel Analiz	19
3. BULGULAR	20
4. TARTIŞMA	29
5. KAYNAKLAR	34
6. ÖZGEÇMİŞ	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ektazi özelliklerine göre KAE sınıflaması	4
Tablo 2. KAE etyolojisi	5
Tablo 3. Grupların demografik özellikleri	20
Tablo 4. Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri	21
Tablo 5. NKA grubu ile KAE grubunun Serum copeptin (pg/mL) düzeyleri karşılaştırılması	22
Tablo 6. KAE tiplerine göre dağılım	22
Tablo 7. Diffüz Tip KAE'ler ile kontrol grubunun (NKA) serum copeptin düzeylerinin karşılaştırılması	23
Tablo 8. Tip IV KAE (segmental ektazi) grubu ile kontrol grubunun serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması	23
Tablo 9. Tip IV KAE grubu ile diffüz ektazi grubunun serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması	24
Tablo 10. KAE'sinin arter tutulumuna göre dağılımı	25

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yeniden şekillenme (Remodeling) Fیزیopatolojisi	7
Şekil 2. KAE gelişimi ve etyopatogenetik faktörler	9
Şekil 3. Grupların demografik özellikleri	21
Şekil 4. NKA grubu ile KAE grubunun Serum copeptin (pg/mL) düzeyleri karşılaştırılması	22
Şekil 5. Diffüz Tip KAE'ler ile kontrol grubunun (NKA) serum copeptin düzeylerinin karşılaştırılması	23
Şekil 6. Tip IV KAE (segmental ektazi) grubu ile kontrol grubunun (NKA) serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması	24
Şekil 7. Tip IV KAE grubu ile diffüz ektazi grubunun serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması	25
Şekil 8. Çalışmaya Aldığımız Bir Hastanın Sol ve Sağ Koroner Anjiyografi Görüntüleri	26
Şekil 9. Çalışmaya Aldığımız Bir Hastanın Sol ve Sağ Koroner Anjiyografi Görüntüleri	27
Şekil 10. Çalışmaya Aldığımız Bir Hastanın Sol ve Sağ Koroner Anjiyografi Görüntüleri	28

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
Ach	: Asetilkolin
ADKY	: Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği
AMI	: Akut miyokard enfarktusu
AT II	: Angiotensin II
AVP	: Arginin vazopressin
CASS	: Coronary Artery Surgery Study
CRP	: C reaktif protein
Cx	: Sirkumflex koroner arter
DM	: Diabetes mellitus
ED	: Endotel disfonksiyonu
EDRF	: Endotel bağımlı gevşetici faktör
ET	: Endotelin
HPA	: Hipotalamo-pitüiter-adrenal
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
KAE	: Koroner arter ektazisi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAG	: Koroner anjiyografi
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LAD	: Sol ön inen koroner arter
LAMP	: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptid
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	: Sol ana koroner arter
MI	: Myokard enfarktüsü
MBG	: Myokardiyal blush grade
MMP	: Matrix metalloproteinaz
NO	: Nitrik oksid
PAN	: Poliarteritis nodosa
PG	: Prostaglandin
PTFE	: Polytetrafluoroethylene
PTKA	: Perkütan translüminal koroner anjioplasti

RCA	: Sağ koroner arter
TFC	: TIMI frame count
TG	: Trigliserit
TIMI	: Trombolysis in Myocardial Infarction
USAP	: Kararsız angina pectoris
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı dünya ile paralel olarak ülkemizde de önemli mortalite ve morbidite nedenidir (1). Koroner arter ektazisi (KAE), epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesi olup doğuştan yada kazanılmış koroner anomaliler olarak tanımlanmıştır (2, 3). Yapılan çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (2, 4, 5). Histolojik değerlendirmelerde medya tabakasındaki musküloelastik yapının bozukluğu dikkat çekmekle beraber eşlik eden koroner darlık sıklığı nedeniyle etiyopatogenezinde aterosklerozun olduğu düşünülmektedir. Etiyolojide, hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30 konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları olduğu ileri sürülmektedir (6). En büyük anjiyografik KAE çalışması olan Coronary Artery Surgery Study (CASS) çalışmasında KAE hastalarının %90,8'inde, diğer bir çalışmada ise %82'sinde anlamlı koroner darlık saptanmıştır (7). Koroner arter hastalığı (KAH) ile olan bu sık birliktelik, KEA'nin KAH'm farklı bir yansıması olduğunu ve etiyopatogenezinde ortak mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Ektazi patogenezinde temel nokta medya tabakasının musküloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi ve sonuçta damar duvarının incelmesidir (8). Medya hasarı, damar duvarında intralüminar basıncın azalmış stres toleransına neden olarak, sonuçta progresif dilatasyona ve ektazi gelişimine neden olur. Aynı zamanda damar duvarının incilmesi ve duvar stresinin artması ile kısır bir döngü oluşur. Bu kısır döngü ile koroner arterde ilerleyici genişleme sonucu diffüz ya da lokal ektazi gelişir (9). Ektazide anjiyografik bulgular genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (3, 10). Bu bulgular gecikmiş antegrad doluş ve drenaj (koroner yavaş akım), segmental geri akım (backflow) fenomeni (milking fenomeni), dilate koroner segmentlerde lokal radyoopak birikimi (stazis) olarak tanımlanır (3, 10). KAE genellikle asemptomatiktir (3, 5, 7, 11, 12). Semptomatik olgular genellikle efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber kararsız angina ve miyokard infarktüsü (MI) ile de karşımıza çıkabilir (3, 5, 7, 11, 12). Semptomlar genellikle birlikte olan stenotik KAH'a bağlı olabileceği gibi ektazi bölgesinde gelişen diseksiyon ve trombüs oklüzyonuna da sekonder olabilir (3, 8). Ayrıca ektazik segmentlerde

gelişen trombüsler distal damarlarda emboliye neden olarak mikroinfarktlara yol açabilmektedir (3, 13). Tekrarlayan mikroemboli nedeni ile bozulmuş koroner perfüzyon, ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme; major koroner arterlerin total oklüzyonu, akut olarak gelişen ventriküler disfonksiyona sebep olabilmektedir (11, 14). Bunun yanında sakküler ektaziler sağ atriyum, sol atriyum, vena kava inferiyor ve süperiyora bası yapabilir, pulmoner arter veya koroner sinüse fistül formasyonu ile karşımıza çıkabilir (15). Ektazinin rüptürü, tamponad ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (15).

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olur ve adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Birçok stres faktörü tarafından uyarılan; en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisi olan arginin vazopressindir (AVP). AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (16). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan pre-provasopressin' den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır. Provasopressinin C terminal parçası olan copeptin, 39 aminoasitten oluşan, yaklaşık 5 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve dolaşımında fonksiyonu bilinmeyen bir glikopeptittir (17). Copeptin AVP' ye göre daha stabil bir moleküldür ve kanda seviyesi kolay tespit edilebilir. Salındıktan sonra da günlerce stabil kalır (18). Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi arasında yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (18). Kardiyovasküler hastalıklar, inme, sepsis, şok gibi durumlarda plazmada copeptin hızlı bir yükseliş sergilemekte ve bu yükseliş hem AVP salınımının arttığını göstermekte, hem de tanısal ve prognostik değer taşımaktadır (18). Chai ve arkadaşları copeptin seviyesini koroner kalp hastalığı olan hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek tespit etmişlerdir (19). Khan SQ ve ark. (20) AMI (akut miyokard enfarktusu) geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesini yüksek bulmuşlardır.

Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamayan değişik hipotezler öne sürülen koroner arter ektazi olgularında literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu çalışmada tam olarak açıklanamayan bu konuya ışık tutmak amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Koroner Arter Ektazisi

Bu koroner anomali ilk olarak 1761'de Morgagni tarafından tanımlanmıştır. 1958 yılında Munke ve ark. (21) koroner anjiyografide ilk kez koroner anevrizmayı göstermiştir. Ektazi terimi ilk olarak Bjork tarafından dilate koroner arterleri tanımlamak için kullanılmıştır.

Tanım: Koroner arter ektazisi (KAE), epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesi olup doğuştan yada kazanılmış koroner anomaliler olarak tanımlanmıştır (2, 3, 6, 7). Koroner anevrizma ise, normal koroner arter segmentinin 2 katının üzerindeki genişlemelerdir (4).

Koroner Arter Ektazisinin Sınıflandırılması: KAE sınıflamasında birçok tanımlama kullanılmaktadır (Tablo 1) (22). Ektazinin koroner arterdeki yaygınlığına göre fokal ve diffüz olarak tanımlanır. Koroner arterin lokalize bir kısmı ektazik ise fokal, tamamı ektazik ise diffüz olarak tanımlanır (22). Diffüz koronaropati terimi de ciddi koroner arter darlığı olmaksızın, sol ön inen koroner arter (LAD) ile sağ koroner arterin (RCA) birlikte diffüz fuziform genişlemeleri için kullanılır (11). KAE, koroner arter lümen çapına göre de 3'e ayrılır. 5 mm'nin altı küçük ektazi, 5-8 mm arası orta çapta ektazi ve 8 mm'nin üzeri ise dev ektazi olarak tanımlanır (23). Bir diğer sınıflama da sakküler ve fuziform ektazi tanımlaması olup sakküler ektazi transvers çapın, fuziform ektazi ise longitudinal çapın daha büyük olduğu ektazilerdir (23). Bir başka tanımlama gerçek ve yalancı anevrizma şeklinde olup gerçek koroner anevrizma intima, medya ve adventisyayı içerirken, yalancı anevrizma adventisya veya perivasküler doku hasarı ve damar bütünlüğünün kaybı ile karakterizedir (22). Bir ektazinin koroner arterin hangi katlarını ne derecede tuttuğunu ancak ileri bir invaziv yöntem olan intravasküler ultrasound (IVUS) ile tanımlamak mümkündür (23). Markis ve ark. (3) KAE'yi 4 gruba ayırmış olup, Tip I; iki yada üç damarda diffüz ektazi, Tip II; bir damarda diffüz ve başka damarda lokalize ektazi, Tip III; sadece bir damarda diffüz ektazi, Tip IV; lokalize yada segmental ektazi olarak

tanımlamıştır. Tunick ve ark. (24) Fusiform genişlemeleri ektazi olarak değerlendirip, lokal olan sferik veya sakküler genişlemeler için diskret anevrizma ifadesini kullanmıştır.

Tablo 1. Ektazi özelliklerine göre KAE sınıflaması

Ektazi çapına göre	Küçük; Ektazi çapı 5 mm'den küçüktür Orta; Ektazi çapı 5-8 mm arasındadır Dev; Ektazi çapı 8 mm'den büyüktür
Transvers-longitudinal boyuta göre	Sakküler; Transvers çap longitudinal çaptan uzundur Fusiform; Longitudinal çap transvers çaptan büyüktür
Damar duvar bütünlüğüne göre	Gerçek; Ektazi tüm damar duvarını içerir Psödoanevrizma; Damar duvar bütünlüğünde bozulma
Topografik sınıflama (Markis ve ark)	Tip I; İki veya üç damarda diffüz ektazi Tip II; Bir damarda diffüz, başka damarda lokalize ektazi Tip III; Sadece bir damarda diffüz ektazi Tip IV; Lokalize yada segmental ektazi

Epidemiyoloji: Koroner anjiyografinin yaygınlaşması ve yeni tanı yöntemleri, daha fazla KAE vakasının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hastaların çoğunun asemptomatik olması ve rutin koroner anjiyografi işlemi sırasında tespit edilmesi nedeniyle gerçek insidans net olarak bilinmemektedir (25). Koroner arter ektazi ile ilgili çalışmaların en büyüğü olan Coronary Artery Surgery Study (CASS) de 20087 hastanın 978'inde (%4,9) KAE saptanmıştır (12). Varol ve ark. (26)'ların yaptığı epidemiyolojik çalışmada 11994 hastada izole KAE insidansı %4,6 olarak belirtilmiştir. Ülkemizde 3815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise izole KAE sıklığı %1,08 olarak bulunmuştur (27). KAE'lerin anjiyografik sıklığı değişik serilerde %0,3 ile %5,3 arasında bildirilmektedir (5). Bu farklı insidans tanı kriterlerinin farklılığından ve farklı ölçümlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. 1125 koroner anjiyografinin incelendiği başka bir çalışmada ise KAE insidansı %6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada KAE tesbit edilen hastaların %47'sinde sağ koroner arter (RCA), %30'unda circumflex (Cx), %21'inde sol ön inen koroner arter (LAD) ve %2'sinde sol ana koroner arterde (LMCA) tutulumu izlenmiştir. Sıklıkla koroner arterlerin proksimal segmentlerin etkilendiği dikkati çekmiştir (28).

Etiyoloji: KAE konjenital veya kazanılmış kökenli olabilir (Tablo 2). Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30'unda konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır (29). En büyük

anjiyografik KAE çalışması olan CASS'da KAE hastalarının %90,8'inde, diğer bir çalışmada ise %82'sinde anlamlı koroner darlık saptanmıştır (7). Koroner arter hastalığı (KAH) ile olan bu sık birliktelik, KEA' nin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu ve etiopatogenezinde ortak mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Konjenital anomaliler %20-30 ile ikinci sıklıkta görülen etyolojik nedenler arasındadır (5). Konjenital olarak koroner arterler ile kalp boşlukları arasındaki ve koroner arterler ile diğer damarlar arasındaki anormal fistüller, artmış kan akımı sonucu koroner damar dilatasyonu ile anevrizma oluşumu ile sonuçlanır (30, 31). İnflamatuvar hastalıklardan Kawasaki hastalığı (Erişkin mukokütanöz lenf nodu sendromu), Behçet hastalığı, ankilozan spondilit, poliarteritis nodosa (PAN) ve Takayasu hastalığı diğer etyolojik nedenlerdendir (5, 11). Bağdoku hastalıklarından sistemik skleroderma, sistemik lupus eritematosus (SLE), Ehler-Danlos sendromu ve Marfan sendromu ve romatoid artrit KAE'ye nedenleri arasındadır (3, 11, 32).

Tablo 2. KAE etyolojisi

Konjenital nedenler	Kazanılmış nedenler
1.Konjenital kalp hastalıkları	1-Ateroskleroz
2.Arteriyovenöz malformasyonlar	2-Kawasaki sendromu
3-Koroner fistüller	3-Kimyasal ajanlar (Kokain, Herbisidler)
4-Genetik veya kalıtsal hastalıklar	4-Konnektif doku hastalıkları
-Marfan sendromu	-Sistemik lupus eritematozus
-Nörofibromatozis tip 1	-Behçet hastalığı
-OD polikistik böbrek hastalığı	-Takayasu arteriti
-Hereditör hemorajik telenjektazi	-Poliarteritis nodoza
-Ehler Danlos	-Ankilozan spondilit
-Fibromüsküler displazi	5-İnfeksiyonlar (Sifiliz, Lyme, Mantar)
	6-Travma
	7-İyatrojenik
	-Direk koroner atektomi
	-Balon anjiyoplasti ve stent

Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), stent implantasyonu ve direksiyonel atektomi gibi perkütan koroner invaziv girişimler ve travma KAE'nin nadir nedenleri arasında sayılmaktadır. Koroner anjiyografi (KAG) nin yaygınlaşmasını takiben perkütan koroner girişim sayılarının artmasında, iatrojenik nedenle oluşan KAE vakalarının sıklığını arttırmıştır (33). Koroner girişimler sonrası oluşan anevrizmalar genelde gerçek anevrizmalardır (22).

Retrospektif bir araştırmada Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisit sprey kullanımı ile KAE arasında ilişki kurulmuştur. Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan asetilkolin esteraz inhibitörlerine uzun süreli maruziyet koroner intertisyumda asetilkolin (Ach) konsantrasyonunu ve dolayısı ile NO konsantrasyonunu artırmaktadır. NO nun vazodilatatör etkisi ile KAE geliştiği üzerinde durulmuştur (34).

Koroner arter ektazisi etiyolojisinin incelendiği birçok araştırmada KAE ile bazı klinik durumların birlikteliği dikkati çekmiştir. Abdominal aort anevrizması nedeniyle opere olan hastalarda %26,8 oranında KAE saptanmıştır (35). Ailevi hiperlipidemili asemptomatik 197 hasta, aynı yaş ve cinsiyetteki KAH düşünülerek tanısals amaçlı KAG yapılan benzer sayıda hasta ile karşılaştırılmış ve ektazi prevelansının ailevi hiperlipidemili hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (36). Genda ve ark. (37)'nin yaptığı çalışmada ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında bir ilişki saptanmamıştır. Retrospektif olarak incelenmiş bir başka çalışmada da 4332 hastanın koroner anjiyografi verileri KAE olmayan hastalarla karşılaştırıldığında KAE hastalarının çoğunluğunun erkek (%91,2), sigara içicisi (%56,5) ve genç olduğu saptanmıştır (38). KAE ile hipertansiyon, sigara içiciliği ve hiperlipidemi arasında ilişki gözlendiği diğer bir çalışmada, KAE ile artmış C reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (39).

Koroner arter ektazisi etiyolojisi üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen bu patolojinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır.

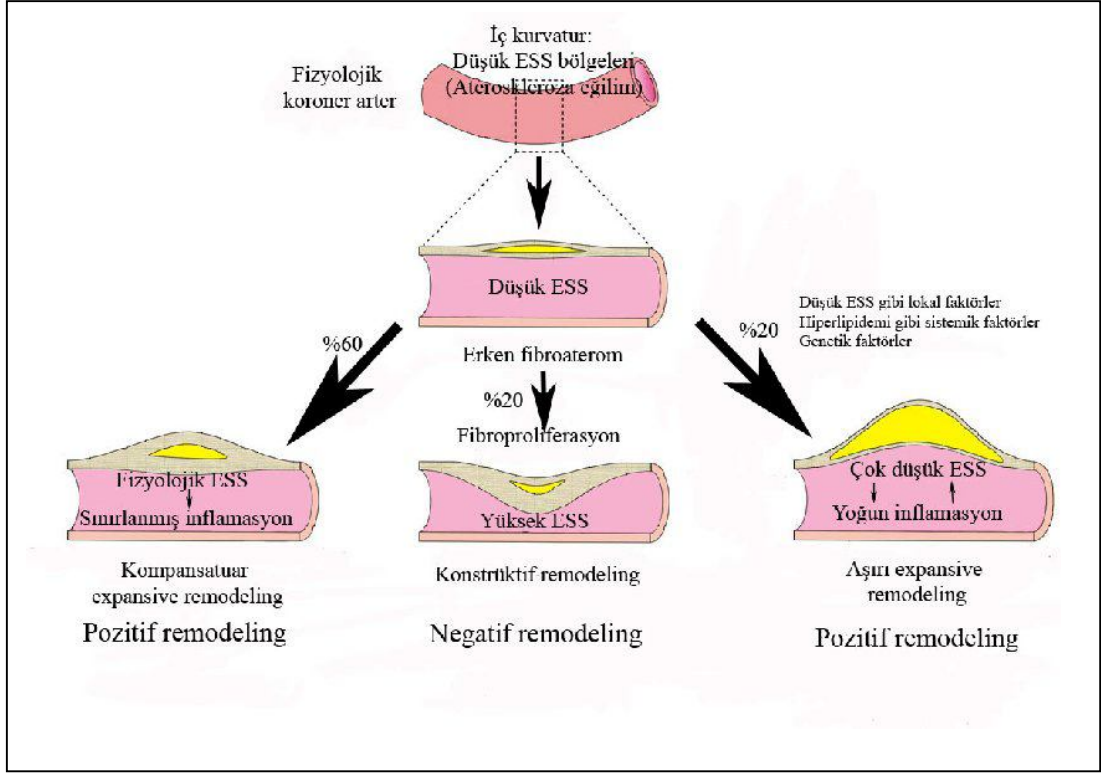
1.1.1.1. Koroner arter ektazisinde histopatolojik bulgular

Koroner arterler orta boy musküler arterlerdir (8). Yetişkinlerde altta yatan en sık patoloji aterosklerozdur (40). KAH ile ektazinin bu sık birlikteliği patofizyolojide ortak mekanizmalar olduğunu ve ektazinin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir (25). Histopatolojik bulgular, lokal plak büyümesine cevap olarak arteryel yeniden şekillenmenin (remodeling) farklı formlarını içerir. Arteryal yeniden şekillenme lokal hemodinamik ve biyokimyasal faktörlere cevap olarak kesit alanında vasküler yapının değişmesidir. 3 tip yeniden şekillenme paterni tanımlanmıştır (şekil 1) (41, 42).

1. Konstrüktif yeniden şekillenme, external elastik membran ve lümen alanının birlikte daralmasıdır.

2. Kompansatuar expansive yeniden şekillenme, korunmuş lümen çapı ve birlikte total external elastik membran yüzeyinde artış olmasıdır.

3. Aşırı expansive yeniden şekillenme de external elastik membran ve lümen boyutu birlikte artmasıdır.



Şekil 1. Yeniden şekillenme (Remodeling) Fiziopatolojisi (ESS-Endotelial shear stres)

Koroner arter ektazisi aşırı expansive yeniden şekillenmenin abartılmış formudur. KAE patogenezi temel nokta medya tabakasının muskuloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi ve sonuçta damar duvarının incelmesidir (43). Medya hasarı, damar duvarında intralüminar basıncın azalmış stres toleransına neden olarak, sonuçta progresif dilatasyona ve ektazi gelişimine neden olur. Aynı zamanda damar duvarının incilmesi ve duvar stresinin artması ile kısır bir döngü oluşur. Bu kısır döngü ile koroner arterde ilerleyici genişleme sonucu diffüz ya da lokal ektazi gelişir (9).

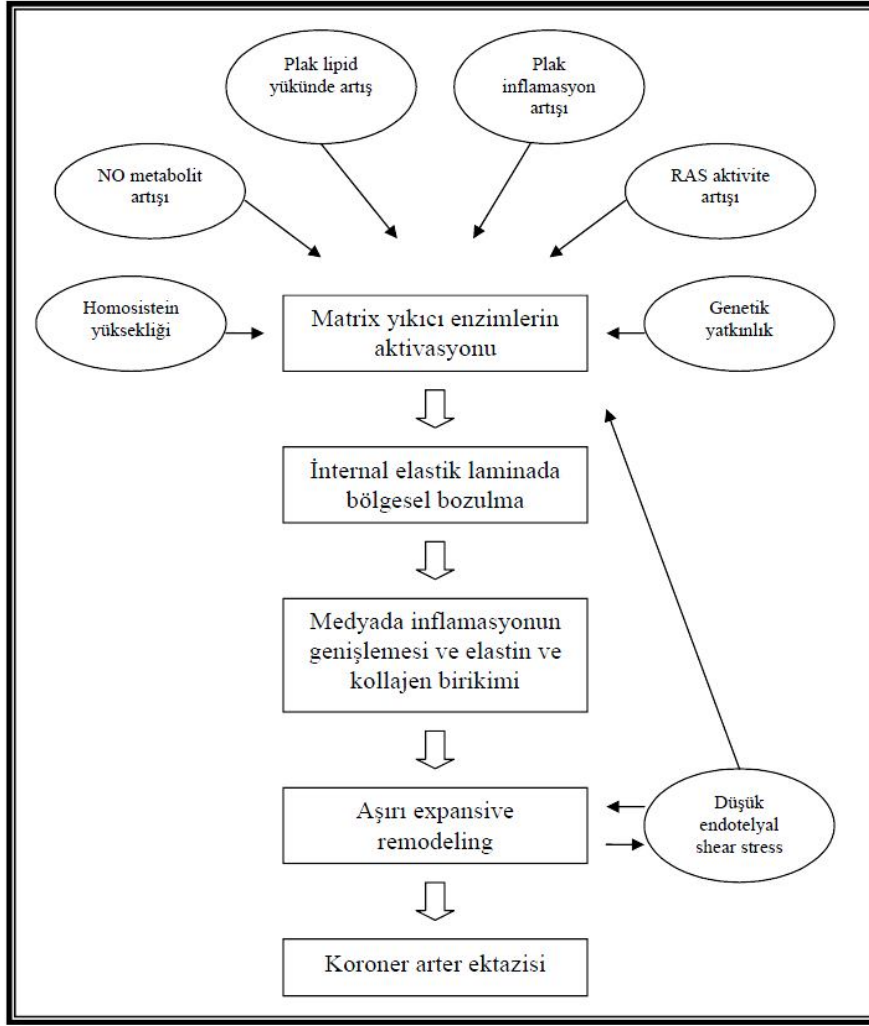
Aterosklerozda; plak materyalinin mediya tabakasına yayılımı ile birlikte intimal proliferasyon oluşması KAE'ne yol açabilmektedir. KAE oluşumunu açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda aterosklerozla bağlı ortaya çıkan endotelial hasarın, makrofajlar ve metalloproteinler gibi inflamatuvar mediatörleri aktifleştirerek,

damarın media tabakasında dejenerasyona yol açtığını, bu yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğer vazodilatör ajanların salınımına yol açarak, belli bir segment de damar dilatasyonu oluşturduğunu saptamışlardır (Şekil 1) (44).

Makrofajlar birçok proteazı (elastaz, katepsinler, metalloproteinaz, myeloproteinaz) inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak sentezler. Makrofajlar modifiye edilmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endositozuna yanıt olarak elastaz salgırlar (45). Sistein proteinaz (Katepsin) ve serin proteinaz (Nötrofil elastaz, plasminojen aktivatör, plazmin, kimaz ve triptaz) gibi proteolitik enzimlerin patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (46, 47). Endotelial hücreler tarafından salgılanan trombosit aktive edici faktörde elastaz salgılanmasını uyararak endotelial hasara katkıda bulunur (48).

Matrix metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matrix yıkılmasında önemlidir. Lamblin ve ark. aterosklerotik KAE'li hastalarda MMP-3 5A allel polimorfizminin prevalansını yüksek olarak tespit etmiştir. Gen polimorfizmi, ektazi gelişimi için önemli role sahip artmış MMP-3 ekspresyonuyla birlikte (49).

Koroner arter ektazisi patofizyolojisinin açıklanmasına yönelik bazı klinik çalışmalarda aterosklerozun endotelde yarattığı inflamatuvar hasar nedeni ile salınan mediyatörlerin yüksekliği dikkati çekmiştir. Savino ve ark. (50) çalışmasında ektazili hastalarda VEGF düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) güçlü anjiyogenik özelliği olan ve inflamasyonda önemli rolü olan endotelial büyüme faktörüdür. Aynı zamanda artmış VEGF, MMP sentezini tetiklemekte (MMP'de VEGF sentezini artırır) ve bu iki faktör arasındaki kısır döngü damar duvarındaki yapısal değişiklikleri artırmaktadır (50). Turhan ve ark.'nın çalışmasında E-selektin, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) plazma seviyeleri ektazili hastalarda KAH ve normal koroner arterleri olanlara göre yüksek olarak bulunmuş ve bu üç marker ile ektazik segmentin uzunluğu arasında korelasyon tespit edilmiştir (51).



Şekil 2. KAE gelişimi ve etyopatogenetik faktörler

Koroner arter ektazisi'nin nonaterosklerotik formlarında (bağdoku hastalıkları, konjenital malformasyonlar, inflamatuvar hastalıklar) damar intiması sağlamdır ve primer patofizyolojik mekanizma medianın dejenerasyonudur (52). Marfan sendromunda kistik medial nekroz medianın diseksiyonu ile sonuçlanmaktadır. PAN'daki fibrinoid nekroz küçük damarların mediasının iç tabakasında oluşmaktadır. Bunun sonucunda internal elastik lamina hızlı parçalanmaya uğramakta ve ektazi gelişmektedir (4, 6). Ehler-Danlos sendromunda asid mukopolisakkarid depozisyonu primer olarak media tabakasıdır (53).

Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi insertion veya delesyonel olarak KAE oluşumuna yatkınlık oluşturur (54). Özellikle DD genotipinin ektazi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (54).

Angiotensin II (AT II) vasküler duvar homeostazının major determinantı olup aterosklerozda endotel disfonksiyonu, inflamatuvar medyatörlerin sentezlenmesi, oksidatif stres, hücrel proliferasyon, fibrozis ve trombozis ile ilişkilidir (25). AT II'nin plazma ve doku seviyelerinin artmasına neden olan spesifik genetik polimorfizm KAE ile ilişkili olarak bulunmuştur (25).

Koroner arter ektazisi gelişimi için bir başka olasılıkta NO'in, endotel bağımlı gevşetici faktör (EDRF) aracılığı ile kronik aşırı stimülasyon sonucu koroner dilatasyona neden olabilmesidir (34, 55). NO vazodilatör, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antitrombotik etkilere sahiptir (34, 55). Birçok hasta angina nedeniyle kronik olarak nitrat tedavisi almakta ve nitratta muhtemelen NO stimülasyonu aracılığı ile ektaziyi kötüleştirebilmektedir (34, 55). Diğer bir olasılıkta aterosklerozun endotelden uygunsuz NO salınmasına neden olmasıdır (34, 55). Koroner vasküler dilatasyon nedeninin anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, asetilkolin (ach) bağı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir (34, 55). Aterosklerotik damarların asetilkolinle stimülasyonu paradoksik vazokonstriksiyon görülebilir, bu NO'ye bağı vazodilatasyon ile endotelin (ET) bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır (34, 55). NO'in ach ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, ET dominant hale gelmekte ve vazokonstriksiyon oluşmaktadır (34, 55).

Plazma homosistein seviyesi KAE'de normal koroner arterlere göre yüksek olarak bulunmuş ve bu yükseklik ektazik segment sayısı ile de korele olarak tespit edilmiştir (25, 56). Bu yüksek homosistein seviyesinin vasküler düz kas hücrelerinde, serin proteaz aktivite artışı ile arteriyel duvar yıkımını artırabileceği belirtilmiştir (25, 56).

1.1.1.2. Koroner arter ektazisinin anjiyografik özellikleri

Koroner arter ektazilerinin anjiyografik olarak değerlendirilmesi ektazinin boyutu, lokalizasyonu gibi anatomik özellikleri yanında koroner akım ve mikrosirkülasyon hakkında önemli bilgiler elde etmemizi sağlar (8). KAE saptanan olgularda koroner anjiyografide bozulmuş kan akımının göstergesi olarak üç akım paterni izlenmektedir (3).

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (slow flow).
2. Segmental ileri-geri akım fenomeni "Backflow" (milking phenomenon).

3. Dilate koroner segmentte radyoopak maddenin lokal birikimi (staz).

Bu üç akım paterni, genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten, türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (57). Akyürek ve ark. (58) izole diffüz KAE'si olan 17 hastada yaptıkları bir çalışmada; bu hastaların 16'sında anjiyografik olarak yavaş akım, ileri-geri akım ve staz varlığı olduğunu ve bu hastaların tamamında efor testinde iskemi oluştuğunu saptamıştır (58). Papadakis ve ark. 173 ektazili hastayı değerlendirmiş, izole KAE'li hastalar stenotik KAH ile karşılaştırıldığında koroner flow velosite düşük bulunmuştur (14). Ektazik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve ektazik bölgede oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distale embolizasyonu, KAE ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (11, 59).

Koroner arter ektazili hastaların ektazik arterlerinin, ektazi olmayan arterleri veya kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmalarda, TIMI kare sayısı ve MBG (Myokardiyal blush grade) değerleri, mikrovasküler perfüzyon bozukluğunu öngördürecek düzeyde düşük bulunmuştur (60). Güleç ve ark. (28) 94 KAE'li hastanın 45'inde (%46) bozulmuş epikardiyal akımı göstermiştir. Ek olarak MBG metodu ile değerlendirilen mikrovasküler perfüzyon sadece anormal TIMI akımı olanlarda değil normal TIMI 3 epikardiyal akımı olan ektazik hastaların %45'inde de bozulmuş olarak tespit edilmiştir (28). Akyürek ve ark. (27) ise, izole KAE'li olgularda hiperemik stimulusa yanıtın kontrol grubuna göre oldukça azalmış olduğu ve bunun sonucunda koroner akım rezervinin düşmüş olduğu kantitatif olarak gösterilmiştir (27).

Sonuç olarak koroner arter ektazili hastalarda normalden düşük koroner akım rezervi ve mikrovasküler akım dinamiklerindeki değişiklikler, stenotik KAH olmayan hastalarda da miyokardiyal iskemiye yol açabilmektedir.

1.1.1.3. Koroner ektazili hastalarda semptomlar ve prognoz

Koroner arter ektazisi genellikle asemptomatik olarak seyreder. Semptomatik olgular genellikle efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber kararsız angina ve miyokard infarktüsü (MI) ile de karşımıza çıkabilir (3, 5, 7, 11). KAE tanısı çoğunlukla miyokardiyal iskemi semptomlarının araştırılması sırasındaki koroner anjiyografide konur (25).

Dilate damarın trombotik oklüzyonuna, diseksiyonuna veya ektatik segmentten distal koroner yatağa tekrarlayan mikroembolilere bağılı olarak miyokard infarktüsü gelişebilir (61). Major koroner arterlerin total oklüzyonu, akut olarak gelişen ventriküler disfonksiyona; Tekrarlayan mikroemboli nedeni ile bozulmuş koroner perfüzyon, ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme sebep olabilmektedir (11, 61). Demopoulos ve ark. (62) yaptığı çalışmada KAE'li hastalardaki angina pektoris sıklığını stenotik KAH olanlarla benzer olarak tespit etmişlerdir. Bir çalışmada 67 izole ektazi incelenmiş ve 25'inde (%37) geçirilmiş MI ve anjinal semptomlar tespit edilmiştir (11). Bhargava ve ark. (63)'nın yaptıkları çalışmasında ise KAE saptanan hastaların %51'inde geçirilmiş MI bulgusu tespit edilmiştir.

Sakküler ektaziler sağ atriyum, sol atriyum, vena kava inferiyor ve süperiyora bası yapabilir, pulmoner arter veya koroner sinüse fistül formasyonu ile karşımıza çıkabilir (30). Bunun yanında Ektazinin rüptürü, tamponad ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (30, 64).

İzole KAE'li hastalar, birlikte stenotik KAH olanlarla karşılaştırıldığında prognoz daha iyidir (65). KAE'de en çok korkulan komplikasyon rüptürdür (66). Stenotik KAH olmayan ektazili hastalarda koroner olay sıklığı normal koroner arterleri olan bireylere göre daha fazladır (3, 62). Stenotik KAH'ın eşlik ettiği KAE olguları ile sadece KAH olan hastalar arasında angina, MI ve ölüm oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (3, 67).

Demopoulos ve ark. (62) izole KAE'li hastalarda 2 yıllık gözlemde MI, cerrahi, ani kardiyak ölüm veya girişimi KAH'a göre daha az olarak bulmuştur (62). Markis ve ark. (3) yaptığı bir çalışmada kritik KAH olmadan KAE'nin yıllık mortalitesi %15 olarak bulunmuştur. Hartnell ve ark. (5) yaptığı çalışmada ise 3-5 yıllık mortalite medikal tedavi ile %13-16 arasında tespit edilmiştir. Baman ve ark. (68) 276 hastanın 5 yıllık takibinde mortalite oranını %29.1 olarak belirtmiştir.

Çalışmalar aterosklerotik ektazilerde prognozun KAH'ın ciddiyeti ile körele olduğunu göstermiştir (8, 25, 69). Yapılan bir çalışmada, KAH ve sol ventrikül sistolik fonksiyonun dereceleri düzeltildiğinde, KAE'li ve KAE'siz hastalarda survey yönünden fark tespit edilmemiştir (8, 69). Bu hastalarda rüptür nadir bir komplikasyon olup tedavi amaçlı tek başına proflaktik rezeksiyon önerilmemektedir (8, 25, 69). Tunick ve ark. (24) 20 diskret aterosklerotik ektazili hastayı ortalama 30

ay (1-90 ay) izlemişler, bu sürede anevrizma komplikasyonu sonucu ölüm tespit etmemişlerdir.

1.1.1.4 Koroner ektazili hastalarda tedavi

Ektazi yönetimine genel yaklaşım etyolojiye (KAH, infeksiyon, inflamatuvar hastalıklar), ilişkili semptomlara ve ektazinin komplikasyonlarına (fistül formasyonu, anevrizma içi trombüs ve distal embolizasyon) bağlıdır. Önemli bir nokta özellikle anjioplasti sonrası ektazinin gerçek-yalancı ayırımının yapılmasıdır (70).

Anjioplasti sonrası rüptür ve tamponad için yüksek risk oluşturan mikroperforasyonlar gelişebilir (70). KAH ile olan sık birliktelik nedeniyle KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir (71).

Aterosklerotik ektazilerde tedavi kararı birlikte olan KAH'ın ciddiyetine bağlıdır (71). Stenotik KAH'ın eşlik etmediği koroner ektazilerde belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur (72). Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle β -bloker verilmesi önerilmektedir (11). Arteryel spazmı azaltmak içinde diltiazem önerilmektedir (32). KAE'li hastalarda egzersiz anginası olabilmesine rağmen tedavide nitratlar önerilmemektedir. Hatta nitrat tedavisi egzersize bağlı akut miyokard iskemisini ağırlaştırabilir (8).

Koroner arter ektazisi, KAH'ın varyantı olarak değerlendirilip ilk aşamada antiagregan tedavi için aspirinin yeterli olacağı önerilmektedir (32, 69, 71). Tiklopidin ve klopidogrel gibi diğer antiagreganların, aspirin kullanmakta iken koroner olay geçiren veya aspirin alamayan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (32, 69, 71). Ektazinin çok ilerlediği, insitu tromboz ve distal embolizasyon riski olan hastalarda ise antikoagülan tedavi tercih edilebilir (32, 69, 71).

Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler spazm, intimal hasar ve staz nedeniyle tromboza meyil oluşturduğundan, ektazi hastalarında kronik warfarin tedavisinin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür (72). Warfarin ile aspirine kıyasla terapötik üstünlük gösterilememiştir (72). Ayrıca, antikoagülasyonun kanama riski oluşturduğunu da unutmamak gerekir (73).

Antikoagülan tedavinin Kawasaki ve dev anevrizmalı hastalarda MI ve ani kardiyak ölümü önlediği gösterilmiştir (8, 74). Doğan ve ark. (75) yaptığı bir

çalışmada ise; trimetazidinin izole KAE'li hastalarda egzersize bağlı anginayı azalttığı ve egzersiz performansını artırdığı gösterilmiştir.

Bu tedaviler ile uzun dönemde yeni MI vakalarının azaltıldığı ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (32, 76).

Tıkaçıcı KAH'ın eşlik etmediği vakalarda polytetrafluoroethylene (PTFE) kaplı greft stent, coil embolizasyon ve trombotik tıkama şeklinde perkütan girişimler alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (77, 78). Stent işleminin en önemli komplikasyonları yan dal oklüzyonu, inkomplet obliterasyon ve neointimal hiperplazi nedeni ile stent içi restenozdur (77, 78).

Cerrahi eksizyon, koroner bypass ile beraber ligasyon uygulanan cerrahi yöntemlerdir (79). İzole KAE'li 17 hastanın değerlendirildiği bir seride bypass ile birlikte 2 hastada total ektazi rezeksiyonu, 9 hastada proksimal ligasyon, 7 hastada distal ligasyon, 3 hastada trombektomi, 7 hastada anevrizmektomi yapılmıştır (79).

1.2. Copeptin

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Arjinin vazopressin (AVP) en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır. ADH olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (16). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan preprovasopressin'den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır (16).

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptiddir (16, 17). AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovazopressinden oluşurlar; ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir (18). Boyut çıkarma kromatografi moleküler ağırlığı 5 kDa'dur (80). Copeptinin fizyolojik fonksiyonlarından birisi, AVP'nin dolaşıma salınmadan önce doğru yapısal

oluşumuna destek olmaktadır. Copeptin inaktif hormonların oluşumunu azaltan ve aktif hormonların oluşumunu artıran kalneksin-kalretikülin sistemi ile etkileşir (81). Copeptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C'de 14 gün stabil kalabilir (81, 82). Copeptin vazopressinle eş zamanlı olarak posterior hipofizden salgılanır ve dolaşımdaki vazopressin miktarını gösterir. Fakat copeptin plazma ve serumda daha stabildir (81). Sonuç olarak copeptin pro-AVP (CTproAVP)' nin C terminal parçasıdır. AVP' nin aksine copeptin oda sıcaklığında serum veya plazmada çok stabil bir moleküldür ve seviyesinin ölçülmesi kolaydır (83, 84).

Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Copeptin seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonuç arasında pozitif ilişki varlığından dolayı akut hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (16). Akut MI tanılı 980 hastanın ele alındığı Leicester Acute Myocardial Infarction Peptid (LAMP) çalışmasında MI sonrası birinci günde copeptin seviyelerinin en yüksek düzeye ulaştığı, sonrasında da stabil bir seviyeye kadar düştüğü ancak ikinci ve beşinci günlerinde sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hala yüksek bir plato seviyesinde kaldığı gösterilmiştir (17). AVP hastalığın ciddiyetine bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği (KKY)' nde yükselmektedir. AVP anstabil bir molekül olduğundan KKY' de uygun bir marker olarak kullanılamamaktadır. Bunun aksine provazopressinin C terminal parçası olan Copeptinin çok stabil olması kolayca ölçülebilmesi nedeniyle KKY' de potansiyel olarak uygun bir marker olarak kullanılabilmesini düşündürmektedir (85).

Westemann ve ark. (86) adaları çoklu yaralanmalı 87 hastada yaptıkları çalışmada hastaların acil servise başvuru sırasındaki copeptin değerlerini kontrol grubuna göre yüksek ve 24. saat copeptin değerlerini ilk değere göre belirgin düşük ölçmüşlerdir. Chai ve ark. (19) copeptin seviyesini koroner kalp hastalığı olan hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek tespit etmişlerdir. Khan ve ark. (20) AMI (akut miyokard enfarktusu) geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesini yüksek bulmuşlardır.

Copeptin gibi biomarkerların analizi dikkatli klinik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır ve birçok marker gibi copeptinin de sınırlamaları vardır. Birincisi ilaçlar

copeptin salımını baskılayabilir. Örnek olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı bir şekilde copeptin sentezi inhibe edilmesi kortikosteroidlerin copeptin sentezini etkilediğini dűřündürmektedir. İkincisi böbrek yetmezliği olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek seviyelerde tespit edildiği rapor edilmiştir (87).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Olgular

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında yapılmıştır. Hastalara çalışma ayrıntılı olarak anlatılmış ve çalışmayı kabul ettiklerine dair onam alınmıştır. Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 11.10.2012 tarihinde 2012/207-03 sayı ile değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

Çalışmaya; Ekim 2012- Mart 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Katater Laboratuvarında prospektif olarak, normal koroner anatomi ve KAE tanısı alan toplam 88 olgu rasgele yöntem ile secildi. KAE epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının lokalize yada diffüz olarak komsu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesi olarak kabul edildi (2, 3). KAE tanısı alan 44 birey (26 erkek, 18 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak da normal koroner anatomiye sahip 44 birey (13 erkek, 31 kadın) alındı.

2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar,
2. Böbrek yetmezliği veya böbrek klerensini bozan herhangi bir böbrek hastalığı olanlar
3. Konjestif kalp yetmezliği tanısı almış hastalar
4. Malignite tanısı almış hastalar
5. Karaciğer yetmezliği tanısı almış hastalar
6. Gebe ve gebelik ihtimali olan hastalar
7. KAE ile birlikte %50 ve üzerinde tıkaçıcı koroner lezyonu olan hastalar
8. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olanlar
9. Akut myokart enfarktüsü tanısı ile yatan hastalar
10. İnme geçirmiş olanlar

2.3. Çalışmanın Dizaynı

Çalışmaya izole KAE'li 44 hasta, normal koroner anatomiye sahip 44 birey alındı. Tüm hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, tütün içiciliği, geçirilmiş MI, KAH aile hikayesi ve kullandığı ilaçlar yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastalar 30 dakika dinlendirilerek uygun boyutta manşon kullanılarak civalı

sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçüldü. Korotkoff seslerinin en güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an olan beşincisi diyastolik tansiyon olarak kaydedildi. Elde edilen kan basınçları sonucu 3 farklı ölçümde >140/90 olanlar veya antihipertansif kullananlar hipertansif olarak kabul edildi. Hiperlipidemi öyküsü, antihiperlipidemik tedavi alması yada herhangi bir zamanda bakılan açlık lipid profilinin LDL >160 mg/dl veya total kolesterol >240 mg/dl veya trigliserit >160 mg/dl tespit edilmesi olarak kabul edildi.

Aile KAH öyküsü birinci derece yakınlarında KAH tespit edilme öyküsü olarak kabul edildi.

Kilo ve boy ölçüldü. Kliniğimizde daha önce rutin kontroller sırasında bakılan seri lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve hemogram sonuçları incelendi.

2.4. Koroner Anjiyografi ve Kantitatif Koroner Ölçümler

Hastaların koroner anjiyografileri Philips Allura Xper FD10 cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak iodixanol veya iohexol kullanıldı. Sol koroner sistem için en az 4, sağ koroner sistem için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi. Görsel olarak koroner arterleri ektazik olduğu düşünülen hastalarda kantitatif ölçümler yapıldı. Ölçümler Philips Allura Xper FD10 cihazının ölçüm programı kullanılarak yapıldı. Gerçek koroner arter lümen genişliği değerini elde etmek için de katater çapından faydalanılarak kalibrasyon yapıldı. Koroner arter ektazisi, epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1,5 kattan daha fazla genişlemesi olarak tanımlandı (2, 3, 6, 7). Normal segment, koroner anjiyografiye göre stenoz ve ektazi olmaksızın koroner arter segmenti olarak tanımlandı.

2.5. Kan Ölçümleri

Tüm olgulardan sabah açlıkta sol antekubital venden kanül yardımıyla 12 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün SIEMENS ADVIA 1800 marka otoanalizör ile incelendi. Örneklerden rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, lipid profilleri, Üre, kreatinin), tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, lökosit) analizleri yapılarak sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Serum kopeptin için

ayrı bir tüpe alınan 3 ml venöz kan EDTA' lı tüpe alındı. Tüp çalkalandıktan sonra kan santrifüj tüpüne alınarak 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Numuneler test öncesine kadar -70°C' de muhafaza edildi. Tüm örnekler toplandıktan sonra serum copeptin seviyeleri "Human Copeptin ELİSA Kitleri (PHONEİX PHARMACEUTİCALS, USA Katalog Numarası: EK-065-32; Lot No: 603858)" ile üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde tüm numuneler 450 nm de "Bio-Tek Instruments ELx800 mikroplate okuyucu (USA) marka ELISA okuyucusunda çalışarak, pg/mL cinsinden serum kopeptin seviyeleri ölçülerek kaydedildi. Kitin minimum detection konsantrasyonu 0,12 ng/ml, linearitesi 0,12-1,4 ng/ml ve en yüksek ölçüm konsantrasyonu ise 100 ng/ml dir. Kitin intra-assay variation (CV: gün içi değişim) u % 10 ' un altında, inter-assay variation (CV: günler arası değişim) u ise % 15' in altında olduğu bildirilmiştir.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım özelliği sergilemeyen copeptin düzeyleri için istatistik analizler öncesi logaritmik dönüşüm uygulandı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arası farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Parametrik verilerin analizinde independent semple T testi uygulandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamızda anjiyografik olarak normal koroner anatomi tespit edilen 44 kontrol grubu [yaş ortalaması $49,2 \pm 10,1$ yıl; %70' i (n=31) kadın; %30' u (n=13) erkek] ve belirtilen ektazi kriterlerine uyan 44 KAE grubu [yaş ortalaması $58,1 \pm 11,5$ yıl; %41' i (n=18) kadın; %59' u (n=26) erkek] olmak üzere toplam 88 hastanın plazma copeptin düzeyleri incelendi. Normal koroner anatomiye sahip bireyler KAE grubu ile karşılaştırıldığında yaş ortalaması daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$, Tablo 3).

Gruplar cinsiyet açısından incelendiğinde ektazili hastalarda erkek cinsiyet belirgin olarak fazlaydı. KAE'de %59 erkek hasta varken normal koroner anatomiye sahip bireylerde %30 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$, Tablo 3).

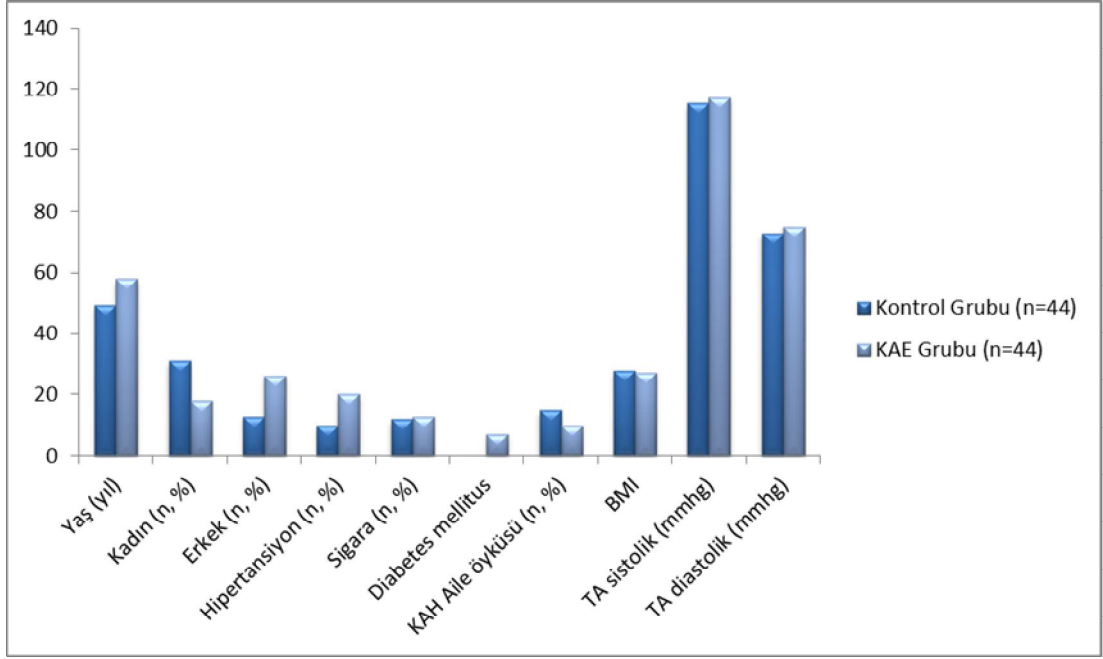
Hipertansiyon KAE %45,5, normal koroner anatomiye sahip bireylerde %22,7 olarak tespit edildi. KAE 'deki bu yükseklik normal koroner anatomiye sahip bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($P<0,05$, Tablo 3).

Diyabet oranı gruplar arasında KAE de %15,9 ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde %0 olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$, Tablo 3).

Sigara içiciliği, KAH aile öyküsü, Sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, Boy ve ağırlık, vücut kitle indeksi yönünden gruplar arasında fark tespit edilmedi ($P<0,05$, Tablo 3).

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

	Kontrol Grubu (n=44)	KAE Grubu (n=44)	p
Yaş (yıl)	$49,20 \pm 10,15$	$58,07 \pm 11,53$	<0.05
Kadın (n, %)	31 (%70)	18 (%41)	<0.05
Erkek (n, %)	13 (%30)	26 (%59)	<0.05
Hipertansiyon (n, %)	10 (%22,7)	20 (%45,5)	<0.05
Sigara (n, %)	12 (%27,3)	13 (%29,5)	>0.05
Diabetes mellitus	-	7 (%15,9)	<0.05
KAH Aile öyküsü (n, %)	15 (%34,1)	10 (%22,7)	>0.05
BMI	$27,62 \pm 4,78$	$27,07 \pm 4,12$	>0.05
TA sistolik (mmhg)	$115,23 \pm 10,45$	$117,09 \pm 23,77$	>0.05
TA diastolik (mmhg)	$72,84 \pm 9,84$	$75,00 \pm 9,52$	>0.05



Şekil 3. Grupların demografik özellikleri

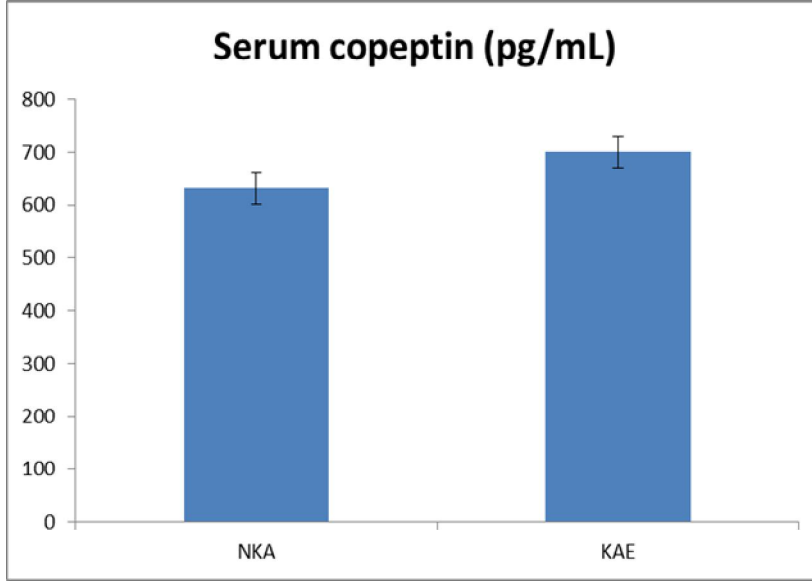
Tablo 4. Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri

	Kontrol Grubu (n=44)	KAE Grubu (n=44)	P
Hemoglobin (g/dL)	13,55 ± 1,66	14,425 ± 4,53	>0.05
Hematokrit (%)	41,09 ± 4,56	41,62 ± 6,37	>0.05
Trombosit	243181,82 ± 62773,96	248068,18 ± 49158,68	>0.05
Lökosit	6526,59 ± 1510,46	7390,45 ± 1911,84	<0.05
Glukoz	88,7 ± 21,4	95,7 ± 29,40	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	119,00 ± 33,19	118,77 ± 41,27	>0.05
Üre (mg/dL)	29,57 ± 8,93	35,61 ± 13,82	<0.05
Kreatinin (mg/dL)	0,78 ± 0,17	0,86 ± 0,21	<0.05
Serum copeptin (pg/mL)	632,36 ± 217,60	700,00 ± 190,09	>0.05
logcopeptin	2,4083 ± 0,48	2,4721 ± 0,50549	>0.05
Ektazi oranı	-	1,90 ± 0,28	-

Koroner arter ektazisi olan 44 hasta ve NKA (normal koroner anatomi) olan 44 hasta serum copeptin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Grupların ölçülen copeptin düzeyleri KAE'li grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (700,00 ± 190,09'e karşın 632,36 ± 217,60; p=0.815) (Tablo 5).

Tablo 5. NKA grubu ile KAE grubunun Serum copeptin (pg/mL) düzeyleri karşılaştırılması

	NKA	KAE	P
Serum copeptin (pg/mL)	632,36 ± 217,60	700,00 ± 190,09	0.81
logcopeptin	2,4083 ± 0,48	2,4721 ± 0,50549	0.55



Şekil 4. NKA grubu ile KAE grubunun Serum copeptin (pg/mL) düzeyleri karşılaştırılması

Çalışmamıza alınan KAE hastaları, Markis ve ark.'larının yaptığı topografik sınıflama kriterlerine göre ektazinin bulunduğu damarlar açısından Tip I KAE, Tip II KAE, Tip III KAE ve Tip IV KAE olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. En sık %68,2 (n=30) oranında Tip IV KAE tespit edilmiştir. Diğerleri Tip I %18,2 (n=8) Tip II %11,4 (n=5), Tip III %2,3 (n=1) oranında izlenmiştir. KAE hastalarının anjiyografik görüntülerinin topografik olarak sınıflandırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. KAE tiplerine göre dağılım

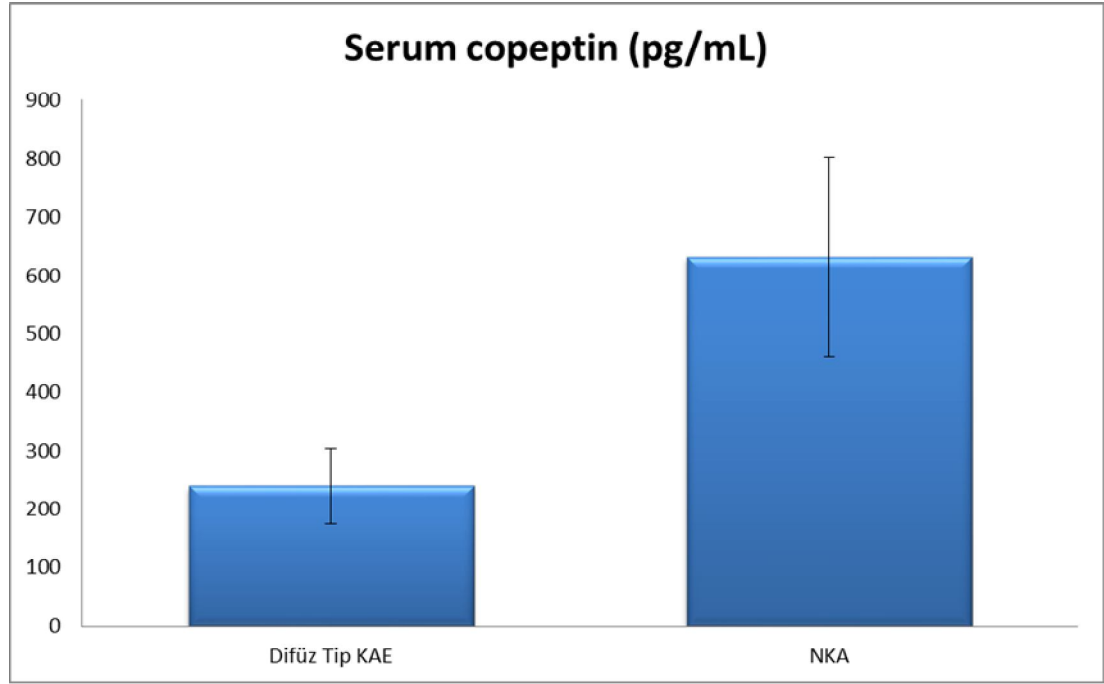
KAE	Sayı	%
TIP I KAE	8	18,2
TIP II KAE	5	11,4
TIP III KAE	1	2,3
TIP IV KAE	30	68,2

Koroner arter ektazisi olan hastaların topografik tiplendirmelerine göre serum copeptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Copeptin düzeyleri; diffüz ektazi olan grup (Tip

I, II, III) ile NKA olan kontrol grubunu karşılaştırdığımızda diffüz ektazi grubunda daha düşük saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7, Şekil 5).

Tablo 7. Diffüz Tip KAE'ler ile kontrol grubunun (NKA) serum copeptin düzeylerinin karşılaştırılması

	Diffüz Tip KAE (TİP I, II, III) (n= 14)	NKA (n= 44)	P
Serum copeptin (pg/mL)	239,08 ± 66,35	632,36 ± 217,60	0.367

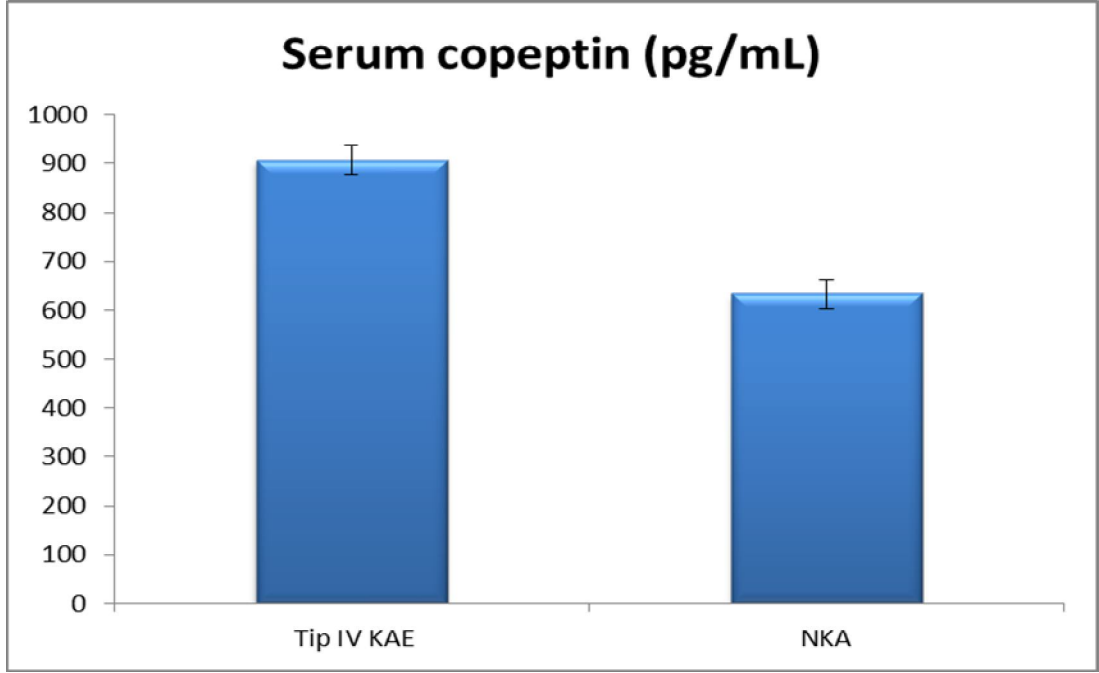


Şekil 5. Diffüz Tip KAE'ler ile kontrol grubunun (NKA) serum copeptin düzeylerinin karşılaştırılması

Tip IV KAE (segmental ektazi) grubu ile NKA grubunu kıyaslatığımızda Tip IV KAE grubunda daha yüksek saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8, Şekil 6).

Tablo 8. Tip IV KAE (segmental ektazi) grubu ile kontrol grubunun serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tip IV KAE (n= 30)	NKA (n= 44)	P
Serum copeptin (pg/mL)	906,62 ± 266,19	632,36 ± 217,60	0.224

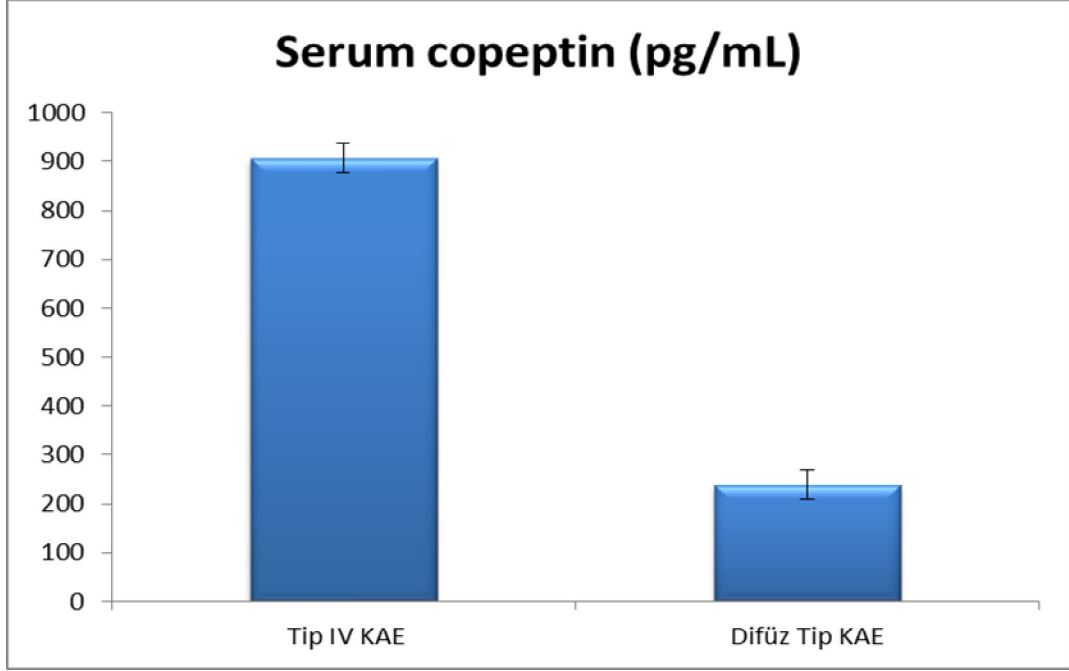


Şekil 6. Tip IV KAE (segmental ektazi) grubu ile kontrol grubunun (NKA) serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması

Tip IV KAE (segmental ektazi) grubu ile diffüz ektazi olan grup karşılaştırıldığında Tip IV KAE grubunda copeptin düzeyi daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 9, Şekil 7)

Tablo 9. Tip IV KAE grubu ile diffüz ektazi grubunun serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tip IV KAE (n= 30)	DİFFÜZ KAE (TİP I, II, III) (n= 14)	P
Serum copeptin (pg/mL)	906,62 ± 266,19	239,08 ± 66,35	0,033



Şekil 7. Tip IV KAE grubu ile diffüz ektazi grubunun serum copeptin düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza alınan 44 KAE hastasının 5'ünde (%11,9) LMCA, 32'inde (%72,7) LAD, 15'sinde (%34,1) CX ve 24'ünde (%54,5) RCA arterlerinde koroner ektazi saptanmıştır (Tablo 7).

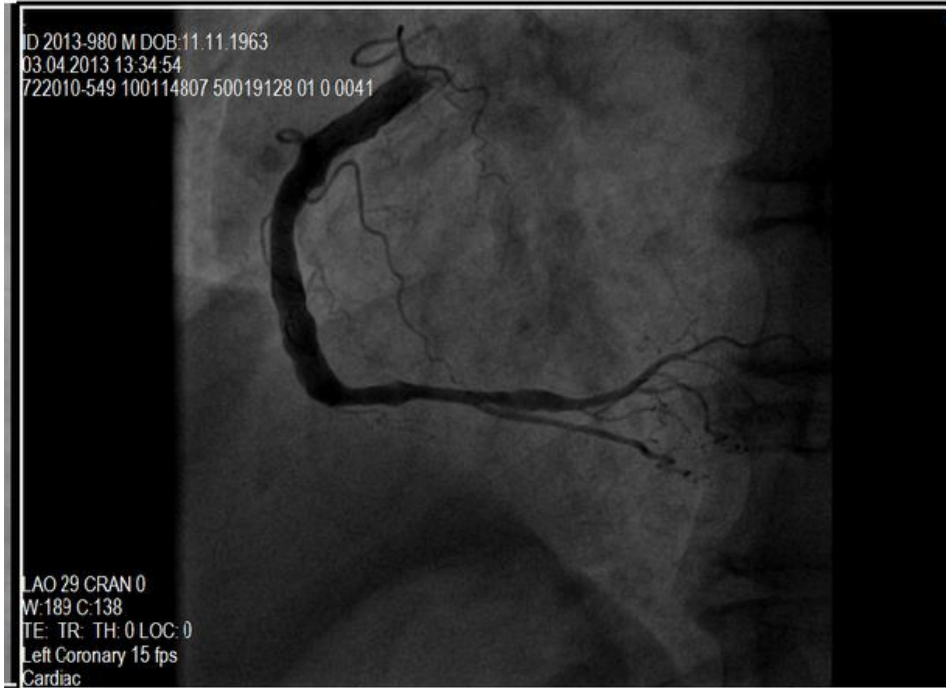
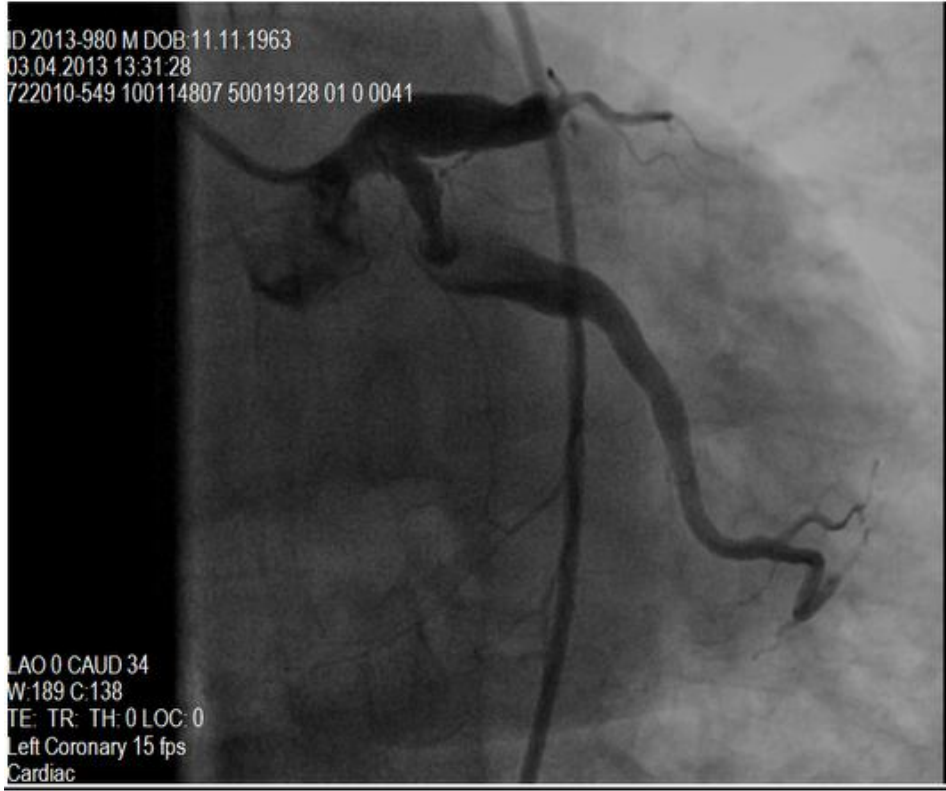
Tablo 10. KAE'sinin arter tutulumuna göre dağılımı

KORONER ARTER	Sayı	%
LMCA	5	11,9
LAD	32	72,7
CX	15	34,1
RCA	24	54,5

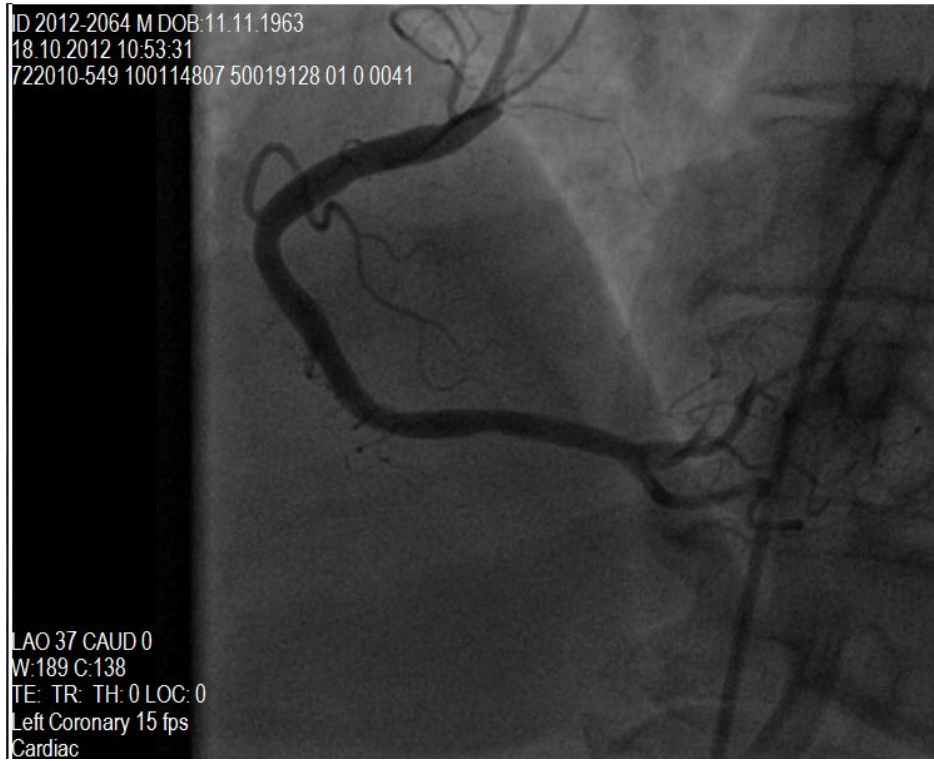
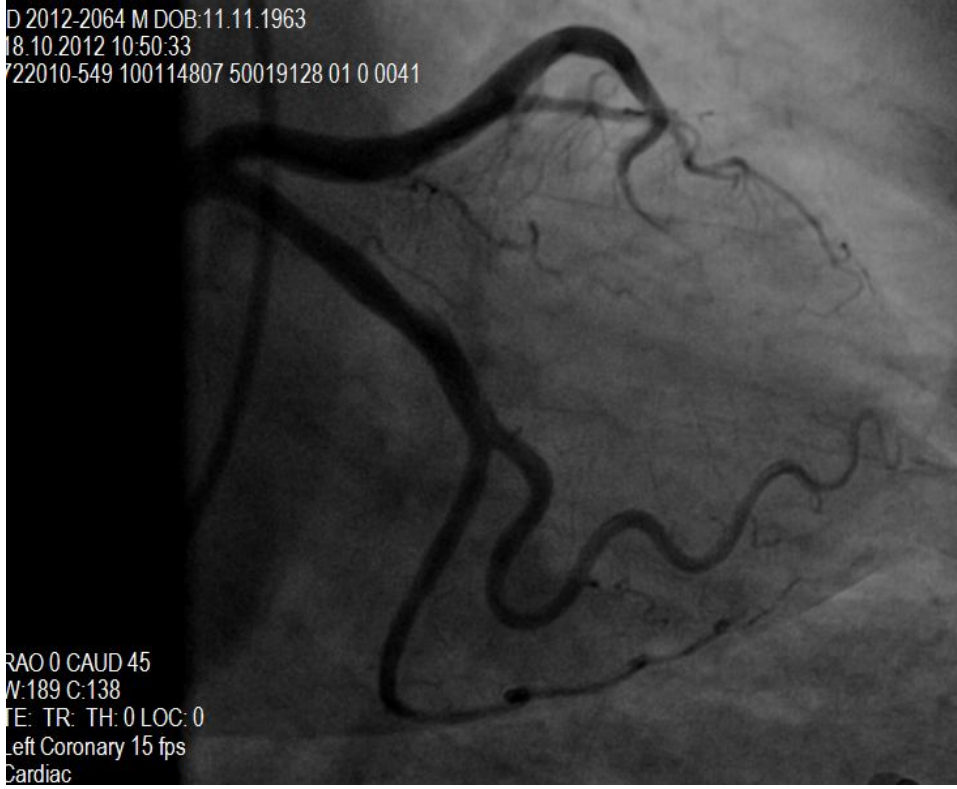
LMCA: Sol ana koroner arter, **LAD:** Sol ön inen koroner arter,

Cx: Sirkumfleks koroner arter, **RCA:** Sağ koroner arter

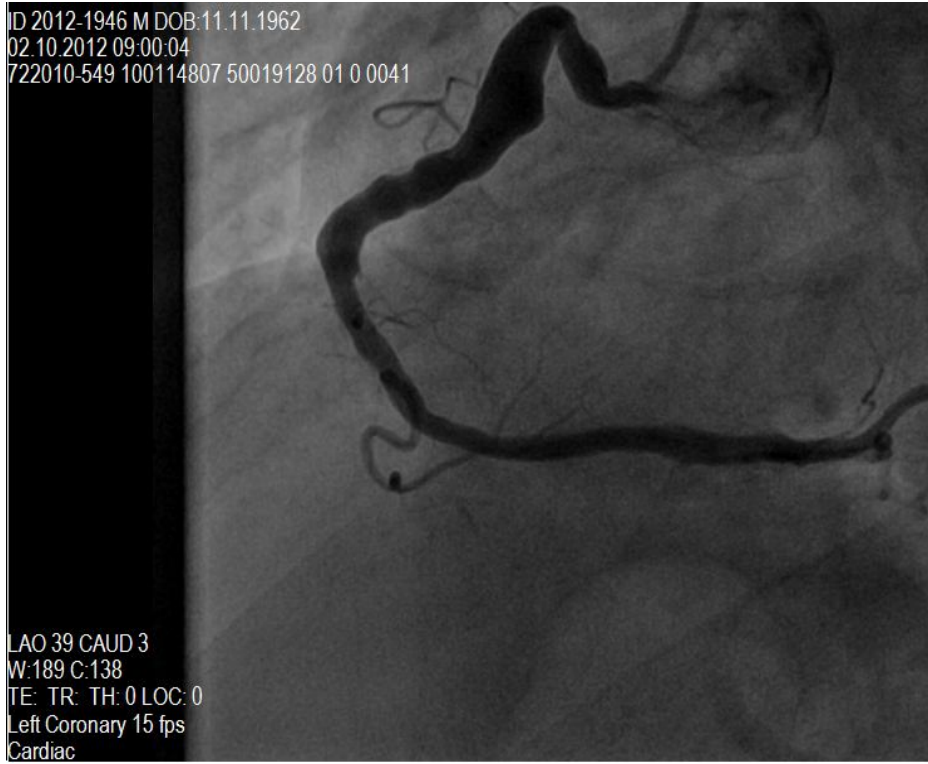
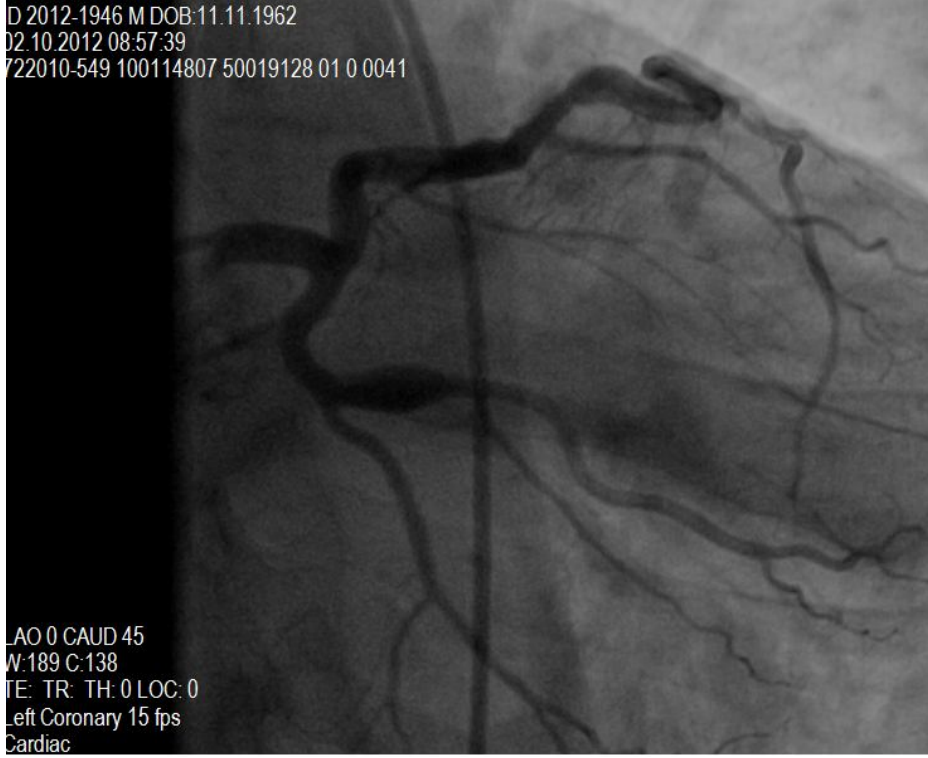
Aşağıda koroner ektazi saptanan bazı hastaların çeşitli projeksiyonlardaki anjiyografik görüntüleri verilmiştir (Şekil 8,9,10).



Şekil 8. Çalışmaya Aldığımız Bir Hastanın Sol ve Sağ Koroner Anjiyografi Görüntüleri



Şekil 9. Çalışmaya Aldığımız Bir Hastanın Sol ve Sağ Koroner Anjiyografi Görüntüleri



Şekil 10. Çalışmaya Aldığımız Bir Hastanın Sol ve Sağ Koroner Anjiyografi Görüntüleri

4. TARTIŞMA

Koroner arter ektazisi doğuştan ya da kazanılmış nadir bir koroner anomali olup, epikardiyal koroner arterin lokalize yada diffüz olarak, komşu normal koroner arter çapının 1.5 katından daha fazla genişlemesidir (2, 3, 6, 7). KAE sıklığı anjiyografik değişik serilerde %0,3 ile %5,3 arasında bildirilmektedir (5). KAE'nin etyopatogenezi ve patofizyolojisi tam olarak netlik kazanmamıştır. Ancak birçok fizyopatolojik hipotezler öne sürülmüştür. KAE genellikle asemptomatik olmakla birlikte, miyokardiyal iskemiye neden olabilmesi açısından önemlidir.

Etiyopatolojisi aydınlanmamış olmakla birlikte, genellikle koroner aterosklerozun bir varyantı olduğu düşünülmektedir; ancak, olguların önemli bir kısmı da ateroskleroz dışı inflamatuvar hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları ve doğuştan hastalıklarla ilişkilidir. Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30'unda konjenital nedenler, %10-20'sinde ise inflamatuvar veya kollajen doku hastalıkları etiyopatogenezi sorumlu tutulmaktadır (29). Ateroskleroz en sık etyopatogenik faktör olup, ateroskleroz kanıtları olmadığında nonaterosklerotik ektazi olarak değerlendirilmelidir (15, 88). Yetişkinlerde altta yatan en sık durum KAH'dir (3, 7, 11, 23, 24). En büyük anjiyografik çalışma olan CASS'de (Coronary Artery Surgery Study) KAE hastalarının %90,8'inde, diğer bir çalışmada ise %82'sinde anlamlı koroner darlık saptanmıştır (7, 12). Koroner arter hastalığı ile olan bu sık birliktelik, ortak mekanizmalar olduğunu veya KAE'nin KAH'nin farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir.

Koroner arter ektazisinin patogenezi temel nokta media tabakasının incelmesidir. Aterosklerozda da vasküler media tabakası incelir (43). KAE'nin patolojik incelemesinde; aterosklerotik reaksiyonun bulguları olan tipik diffüz hyalinizasyon, lipid depozisyonu, intima ve media hasarı, fokal kalsifikasyon ve fibrosis, kolesterol kristalleri, intramural kanama ve yabancı cisim dev hücreleri gösterilmiştir (3). Diffüz lipid depozisyonu, intima ve media hasarı, fokal kalsifikasyon ve fibrosis, kolesterol kristalleri şeklindeki histopatolojik değişimler benzer olarak aterosklerozda da görülmektedir. Dolayısı ile KAE ve ateroskleroz patofizyolojisi büyük ölçüde benzemektedir. Ancak KAE nin aterosklerozla olan fizyopatolojik ilişkisi ise net olarak gösterilememiştir (2). KAE ile KAH arasında farklı fizyopatolojik parametreler bildirilmiştir (2). Arteriyel pozitif yeniden

şekillenme KAH fizyopatolojisinde önemli bir yeri vardır. Ayrıca KAE nin pozitif arteriyel yeniden şekillenmenin daha fazla olması sonucu gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. KAH seyrinde gelişen akut koroner sendrom ataklarında (plak yırtılmalarında) pozitif yeniden şekillenme olabileceği gösterilmiştir (2). Ancak KAE'nin ateroskleroz sürecinde gelişen pozitif arteriyel yeniden şekillenme sonucu geliştiğini gösteren kesin delil bulunamamıştır (2).

Koroner arter ektazisinde yapılmış histolojik çalışmalar sınırlı sayıda olup bu çalışmalarda internal ve external elastik lamina hasarı ile medyal elastik fibrillerin yıkıldığı ve azaldığı gösterilmiştir (3, 89-91). Nonaterosklerotik KAE, düz kas hücrelerinin hiyalinize kollajen ile yer değiştirdiği yoğun medya dejenerasyonu ile birlikte intimanın intak olması ile tanımlanır (40, 59). Medyal muskuloelastik komponentlerin fonksiyonel kaybı KAE patogenezinde önemli bir basamaktır (3, 4, 91). Glagov ve ark. aterosklerotik plağın koroner arter yüzey alanını daraltmaya başladığı alanlarda kompensatuar genişlemenin de başladığını belirtmişlerdir (39). Ektazi gelişiminde endotel disfonksiyonu (ED), ateroskleroz, NO, inflamasyon ve hipertansiyon önemli mekanizmalardır. Bu mekanizmaların KAE ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (92-94).

Johanning ve ark. (55) ve Fukuda ve ark. (95) NO üretiminin anevrizma gelişimi ve inflamasyonda major rolü olduğunu göstermişlerdir. Çelişkili olmakla birlikte bazı çalışmalarda, ateroskleroza neden olan kardiyovasküler risk faktörlerinin KAE ile ilişkisi gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda KAE'de sistemik hipertansiyonun daha sık gözleendiği bildirilirken (7), bazılarında ise KAE ve hipertansiyon arasında ilişki saptanmamıştır (62, 96). Bizim çalışmamızda hipertansiyon KAE olgularında %45,5, normal koroner anatomiye sahip olgularda %22,7 olarak tespit edildi. KAE'deki bu yükseklik normal koroner anatomiye sahip olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 3, Şekil 3).

Çalışmaların çoğunda KAE yaş ile ilişkili bulunmamıştır (2). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında yaşa bakıldığında, Normal koroner anatomiye sahip olgular KAE grubu ile karşılaştırıldığında yaş ortalaması daha gençti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Bu da toplumumuzda KAE grubunun NKA grubuna oranla daha yaşlı popülasyonda görüldüğünü göstermektedir.

Koroner arter ektazisi erkeklerde daha sık görülmektedir. Cinsiyet açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (5, 62). Bizim çalışmamızda gruplar cinsiyet açısından incelendiğinde ektazili hastalarda erkek cinsiyet belirgin olarak fazlaydı. KAE'de %59 erkek hasta varken normal koroner anatomiye sahip bireylerde %30 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$). Bu da KAE de ateroskleroza benzer şekilde erkek cinsiyet de daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda sigara içiciliği ve KAH aile hikayesi açısından farklı sonuçlar olup (8); bizim çalışmamızda sigara içiciliği ve KAH aile hikayesi açısından gruplar arasında fark yoktu. Sağ koroner arterin proksimal ve orta segmentleri KAE'nin en sık görüldüğü yerlerdir. Bunu LAD ve CX arter izler. Ana koroner arterde ise ektazi oldukça nadirdir (7, 40, 62, 97). Bizim çalışmamızda ektazi dağılımı literatürden farklı idi. Bizde ektazi lokalizasyonunu en sık %72,7 (n:32) oranında LAD de daha sonra sırasıyla %54,5 (n: 24) oranında RCA , %34,1 (n: 15) oranında CX ve %11,9 (n: 5) oranında en az LMCA da tespit edildi. Markis ve ark. nın KAE'li 30 hastada yaptığı çalışmada en çok tip I, sonra sırasıyla tip II, tip III ve tip IV ektazi görülmüştür (3). Demopoulos ve ark. (62) nın çalışmasında ise en çok tip III ektazi görülürken, diğerleri benzer sıklıkta bulunmuştur. Çalışmamızda ise, en çok tip IV ektazi (%68,2, n=30)görüldürken, en az tip III (%2,3, n=1) ektaziye rastlandı.

Birçok stres faktörü tarafından uyarılan; en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisi olan arginin vazopressindir (AVP). AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (16). AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan pre-provasopressin' den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır. Provasopressinin C terminal parçası olan copeptin, 39 aminoasitten oluşan, yaklaşık 5 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve dolaşımında fonksiyonu bilinmeyen bir glikopeptiddir (17). Copeptin AVP' ye göre daha stabil bir moleküldür ve kanda seviyesi kolay tespit edilebilir. Salındıktan sonra da günlerce stabil kalır (18). Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi arasında yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (18). Kardiyovasküler hastalıklar, inme, sepsis, şok gibi

durumlarda plazmada copeptin hızlı bir yükseliş sergilemekte ve bu yükseliş hem AVP salınımının arttığını göstermekte, hem de tanısal ve prognostik değer taşımaktadır (18).

Son zamanlarda, yeni bir belirteç olan copeptinin çeşitli hastalıklardaki (AMI, KOAH, sepsis, sok gibi) düzeyini değerlendirmek amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Literatürde ise copeptin ile ilgili çalışma yeterince bulunmamaktadır. Katan ve arkadaşları iskemik inme hastalarında kan copeptin değerlerinin NIHSS (National Institutes of Health Stroke Skoru) tarafından tanımlanan inme siddetiyle doğru orantılı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Copeptin seviyesini, akıbeti kötü olan hastalarda akıbeti iyi olan hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (16).

Chai ve ark. (19) yaptıkları çalışmada plazma copeptin seviyesini KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Plazma copeptin seviyesi PTCA ve stent tedavisinden 1 gün sonra anlamlı yüksektir. Tedaviden sonra 3. ve 5. günde plazma copeptin seviyesinde düşme olmasına rağmen kontrol grubuna göre hala yüksek bulunmuştur.

Reichlin ve ark. (98) yaptığı çalışmada akut MI'ı dışlamada plazma copeptin seviyesi ve troponin T'nin kombine kullanımını; sadece troponin T kullanımına göre spesifite ve sensitivitesinin daha anlamlı olduğunu göstermiştir. Khan SQ ve ark. (20) AMI (akut miyokard enfarktusu) geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesini yüksek bulmuşlardır.

Biz bu çalışmada etiopatogenezi tam olarak açıklanamayan koroner ektazide copeptinin bir rolünün olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Literatürde KAE saptanan hastalarda serum copeptin düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KAE olan 44 hasta ve NKA (normal koroner anatomi) olan 44 hasta serum copeptin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Grupların ölçülen copeptin düzeyleri KAE'li grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($700,00 \pm 190,09$ 'e karşı, $632,36 \pm 217,6$; $p > 0.05$). Copeptin stres sonrası plazmada yükselişe geçen bir peptiddir. KAH da copeptinin yüksek bulunmasının sebebi bu hastalarda hemodinamik olarak anlamlı darlığa neden olan lezyonların olmasıdır. Bizim çalışmamızda KAE grubunda copeptin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmamasının nedeni bu hastalarda hemodinamik olarak anlamlı darlığa neden olan lezyonların bulunmaması olabilir.

Ayrıca KAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasada copeptin düzeylerinin hafif yüksek olması KAE nin KAH'ın değişik bir varyasyonu olduğunu destekleyebilir. Subgrup analizinde copeptin düzeyleri açısından Tip IV KAE (segmental KAE) grubu ($906,62 \pm 266,19$ pg/ml) ile diffüz KAE (Tip I,II,III) grubu ($239,08 \pm 66,3$ pg/ml) karşılaştırıldığında Tip IV KAE (segmental KAE) grubunda daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Tip IV KAE (segmental KAE) grubuyla NKA grubu ($623,3 \pm 217,6$ pg/ml) karşılaştırıldığında Tip IV KAE (segmental KAE) grubunda copeptin düzeyi daha yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). NKA grubu ($623,3 \pm 217,6$ pg/ml) ile diffüz KAE (Tip I, II, III) grubu ($239,08 \pm 66,3$ pg/ml) karşılaştırıldığında diffüz KAE (Tip I,II,III) grubunda copeptin düzeyi daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Çalışmamızda KAE grubuyla NKA grubu arasında, plazma copeptin düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmamasına karşın, KAE olan grupta plazma copeptin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda KAE grubunda copeptin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmamasının nedeni bu hastalarda hemodinamik olarak anlamlı darlığa neden olan lezyonların bulunmaması olabilir. Ayrıca KAE grubunda HT, DM, erkek cinsiyet oranlarının yüksek olması ve istatistiksel olarak anlamlı olmasada copeptin düzeylerinin hafif yüksek olması KAE nin KAH ın değişik bir varyasyonu olduğunu destekleyebilir. Segmental ektazilerde (Tip IV KAE) serum copeptin seviyelerinin NKA ve diffüz KAE (Tip I, II, III KAE) lere oranla yüksek bulunmuş olup segmental ektazilerin etyopatogenezinde aterosklerozun daha büyük rol oynadığını destekleyebilir. Sonuç olarak KAE li hastalarda daha etkin bir tedavi protokolünün ortaya konması için KAE patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılabildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız bu konuda öncü çalışmalardan biri olup bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ışık tutabileceği kanısına varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi, 2000: 11-25.
2. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 331-339.
3. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-222.
4. Befeler B, Aranda MJ, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977; 62: 597-607.
5. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54: 392-395.
6. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest* 1976; 69: 630-636.
7. ye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 134-138.
8. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. Coronary Artery Aneurysms. *Cardiol in Rev* 2008; 16: 116-123.
9. Gussenhoven EJ, Frietman PA, The SH, van Suylen RJ, van Egmond FC, Lancée CT, et al. Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1625-1632.
10. de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of bloodviscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81: 107-117.
11. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exerciseinduced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("Dilated Coronaropathy"). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1461-1470.
12. Harandi S, Johnston SB, Wood RE, Roberts WC. Operative therapy of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1290-1293.

13. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989; 12: 541-542.
14. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1030-1032.
15. Tuncer C, Sokmen G, Sokmen A, Suner A. Diffuse coronary ectasia and intracoronary thrombus involving left circumflex coronary artery and presenting as acute coronary syndrome: report of two cases. *Int J Cardiol* 2008; 128: 25-27.
16. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 341–346.
17. Sohail QK, Onkar SD, Russell JOB, Joachim S, Paulene A, Nils G, et al. Ng C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study *Circulation* 2007; 115: 2103-2110.
18. Nils G. Morgenthaler, MD, MBA Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function congest heart fail. 2010;16: 37–44.
19. Chai SB, Hui YM, Li XM, Xiao Y, Tang CS. Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels* 2009;24: 79–83.
20. Khan SQ, Hillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. Cterminal Provazopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 115: 2103-2110.
21. Björk L. Ectasia of the coronary arteries. *Radiology* 1966; 87: 33-34.
22. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, et al. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2001; 88: 365-370.
23. Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A. Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography* 2004; 21: 175-182.

24. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 279-282.
25. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol* 2008; 130: 335-334.
26. Varol E, Varol S, Tokgözü A. Isparta ilinde koroner arter ektazisinin demografik özellikleri ve hastalığın bölgesel dağılımının coğrafi bilgi sistemleri ile gösterilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2009; 16: 11-15.
27. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayın T. İzole koroner arter ektazisinde azalmış koroner akım rezervi. *MN Kardiyoloji* 2001; 8: 161-167.
28. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek O, Aras O, Oral D. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2008; 91: 996-999.
29. Boztosun B, Güne Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. *Türk Kardiyol Dern* 2005; 33: 356-359.
30. Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. Images in cardiology. A giant aneurysm in coronary-pulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart* 2000; 84: 364.
31. Katoh T, Zempo N, Minami Y, Suzuki K, Fujimura Y, Tsuboi H, et al. Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm two case reports. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 470-472.
32. Koletis TM, Seferlis C, Galanis C. Aneurysm of the left coronary artery stem. *Hellenic J Cardiol* 2002; 43: 68-70.
33. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J* 1975; 90: 153-158.
34. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347: 136-37.
35. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DJ. Coronary arterial ectasia: Increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 1993; 125: 86-92.

36. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Brushan V, Kane JP, Yock P, Malloy MJ. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995; 91: 1375-1380.
37. Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Seumadzu T, et al. Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987; 66: 29-36.
38. Bermudez EP, Oalop RL, Martinez-Luengas IL, Sanchez RC, Saez PC, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Inter Cardiol* 2003; 56: 473-9.
39. Saglam M, Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, Turkmen M, Kargin R, et al. Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology* 2008; 58: 698-703.
40. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, Agranat O, Rotstein Z, Rabinowitz B, Neufeld HN. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease; angiographic and clinical follow-up report. *Am Heart J* 1985; 109: 785-791.
41. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
42. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaque on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008; 117: 993-1002.
43. Isner JM, Donaldson RF, Fortin AH, Tischler A, Clarke RH. Attenuation of the media of coronary arteries in advanced atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 937-939.
44. Davies MJ. Glagovian remodelling, plaque composition, and stenosis generation. *Heart* 2000; 84: 461.
45. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: overview. *Clin Cardiol* 1991; 14: 11-16.

46. Liu J, Sukhova GK, Yang JT, Sun J, Ma L, Ren A, et al. Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells. *Atherosclerosis* 2006; 184: 302-311.
47. Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, Krettek A, Shapiro SD, Libby P. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation* 2003; 107: 2829-2836.
48. Bussolino F, Camussi G, Baglioni C. Synthesis and release of platelet-activating factor by human vascular endothelial cells treated with tumor necrosis factor or interleukin 1 alpha. *J Biol Chem* 1988; 263: 11856-11861.
49. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, Lablanche JM, Helbecque N, Amouyel P. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 43-48.
50. Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai GG, Pristipino C, Cianflone D, Crea F. New insights into molecular mechanisms of diffuse coronary ectasiae: a possible role for VEGF. *Int J Cardiol* 2006; 106: 307-312.
51. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, Yetkin E. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 45-50.
52. Jian-Jun L, Zheng L, Jie L. Is any link between inflammation and coronary artery ectasia? *Medical Hypotheses* 2007; 69: 678-683.
53. Imahori S, Bannerman RM, Graf CJ, Brennan JC. Ehler-Danlos syndrome with multiple arterial lesion. *Am J Med* 1969; 47: 967-977.
54. Gülec S, Aras O, Atmaca Y, Akyürek O, Hanson NQ, Sayin T, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003; 89: 213-214.
55. Johanning JM, Franklin DP, Han DC, Carey DJ, Elmore JR. Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion. *J Vasc Surg* 2001; 33: 579-586.

56. Kosar F, Sincer I, Aksoy Y, Ozerol I. Elevated plasma homocysteine levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 23-27.
57. Turkmen M, Bitigen A, Esen MA. Coronary artery ectasia: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 68-72.
58. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayin T, Kumbasar D, Kervancioğlu C. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 2003; 145: 66-72.
59. Mattern AL, Baker WP, McHale JJ, Lee DE. Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft. *Am J Cardiol* 1972; 30: 906-909.
60. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J* 1975; 90: 153-158.
61. al-Harthi SS, Nouh MS, Arafa M, al-Nozha M. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 1991; 30: 191-194.
62. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-141.
63. Bhargava M, Kaul UA, Bhat A, Tyagi S, Khalilullah M. Prevalence and clinical significance of coronary artery ectasia (an angiographic study). *Indian Heart J* 1989; 41: 284-287.
64. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Uyan C. Spontaneous rupture of a coronary artery aneurysm. *Jpn Heart J* 2004; 45: 331-336.
65. Ilia R, Kafri C, Carmel S, Goldfarb B, Gueron M, Battler A. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995; 86: 388-390.
66. Huikuri HV, Mallon SM, Myerburg RJ. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in a patient with coronary ectasia-A case report. *Angiology* 1991; 42: 148-151.
67. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11: 56-64.

68. Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary aneurysms. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1549-1551.
69. Lin CT, Chen CW, Lin TK, Lin CL. Coronary Artery Ectasia. *Tzu Chi Med J* 2008; 20: 270-274.
70. Dralle JG, Turner C, Hsu J, Replogle RL. Coronary artery aneurysms after angioplasty and atherectomy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1030-1035.
71. Gziut AI, Gil RJ. Coronary aneurysms. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 741-746.
72. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989; 12: 541-542.
73. Jackson G, Atkinson L, Oram S. Improvement of myocardial metabolism in coronary arterial disease by beta-blockade. *Br Heart J* 1977; 39: 829-833.
74. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, Iemura M, Matsuishi T, Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 398-401.
75. Dogan A, Ozaydin M, Gedikli O, Altinbas A, Ergene O. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003; 44: 463-470.
76. Nagata K, Kawasaki T, Okamoto A, Okano A, Yoneyama S, Ito K, Katoh S. Effectiveness of an antiplatelet agent for coronary artery ectasia associated with silent myocardial ischemia. *Jpn Heart J* 2001; 42: 249-254.
77. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, Takagi T, Di Mario C, Colombo A. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 326-330.
78. Clarke NR, Banning AP. Obliteration of a coronary artery aneurysm with a covered stent. *Heart* 2001; 86: 198.
79. Harandi S, Johnston SB, Wood RE, Roberts WC. Operative therapy of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1290-1293.

80. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005; 26: 2500–4.
81. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004; 43: 8191-8203.
82. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MV. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 43-49.
83. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998; 106: 378–384.
84. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d’Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
85. Adriaan AV, Stephan von H, Stefan D, Anker HL, Hillege1 J, Oliver H, et al. For the Optimaal Investigators C-terminal pro vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the Optimaal study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1187–1194.
86. Westermann I, Dünser MW, Haas T, Jochberger S, Luckner G, Mayr VD, et al. Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients. *Shock* 2007; 28: 644-649.
87. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140: 13101.
88. Chia HM, Tan KH, Jackson G. Non-atherosclerotic coronary artery aneurysms: two case reports. *Heart* 1997; 78: 613-616.
89. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, Forman MB, Silver MD, McAllister HA. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol* 1986; 17: 575-583.
90. Davidson A, Eshaghpour E, Young N, Mintz GS. Late thrombosis of a coronary artery mycotic aneurysm. *Am Heart J* 1991; 121: 1549-1550.

91. Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ. Coronary artery ectasia-a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978; 40: 393-400.
92. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, Forman MB, Silver MD, McAllister HA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
93. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-1632.
94. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008; 40: 180-196.
95. Fukuda S, Hashimoto N, Naritomi H, Nagata I, Nozaki K, Kondo S, et al. Prevention of rat cerebral aneurysm formation by inhibition of nitric oxide synthase. *Circulation* 2000; 101: 2532-2538.
96. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001; 2: 12-16.
97. Sharma SN, Kaul U, Sharma S, Wasir HS, Manchanda SC, Bahl VK, et al. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. *Indian Heart J* 1990; 42: 365-369.
98. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Col Card* 2009; 54: 60-68.

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2001-2009 yılları arasında Elazığ'ın çeşitli ilçelerinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2004-2005 yılında askeri hizmetimi tamamladım. 2009 yılı Temmuz ayından itibaren Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.