

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

**ATEROSKLEROTİK KORONER ARTER HASTALIĞINDA
SERUM VASPIN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Ali KOBAT**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR**

ELAZIĞ

2009

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr.İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç.Dr.İlgın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç.Dr. M.Ferzeyn YAVUZKIR _____ **Danışman**

Uzmanlık Jüri Üyeleri

Doç.Dr. İlgın KARACA _____

Prof.Dr. Hüseyin ÇELİKER _____

Doç.Dr. Mehmet AKBULUT _____

Doç.Dr. Yılmaz ÖZBAY _____

Doç.Dr. M.Ferzeyn YAVUZKIR _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan değerli ve saygı değer hocalarım; başta Prof. Dr. Nadi ARSLAN olmak üzere, Doç. Dr. Iğın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç.Dr.Yılmaz ÖZBAY, Doç.Dr.Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR ve Yrd.Doç.Dr. M. Necati DAĞLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servisi, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Biyokimya AD.dan Yard.Doç.Dr. Süleyman AYDIN ve tezimin her safhasında fikri ve emeği ile yardımcı olan Uzm.Dr. Selçuk İLHAN'a teşekkür ederim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili anneme, babama, abilerim ve kardeşlerime ve tüm aile fertlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında finansman desteği sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ne teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Koroner arter hastalığının(KAH) temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Yağ dokusu kaynaklı adipositokinler ateroskleroza katılımcı olduğu düşünülmektedir. Bu adipositokinler, damar duvarlarında endotel hücreler, arterial düz kas hücreleri ve makrofajların fonksiyonlarını etkilemek suretiyle damar duvar homeostazisini etkileyebilirler. Vaspin yakın zamanda tanımlanmış bir adipositokin ailesi üyesidir. Çalışmamızın amacı koroner arter hastalarında plazma vaspin düzeylerinin tanısız olarak prediktif önemi olup olmadığını araştırmaktır.

Metod: Çalışmaya koroner anjiyografi yöntemi ile en az bir koroner arterinde %70 ve daha fazla aterosklerotik darlık saptanan 40 koroner arter hastası ve 40 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -20 derecede saklanan serumdan vaspin seviyeleri ELİZA yöntemi ile çalışıldı. Hastaların boy, kilo ve vücut kitle indeksi(BMI) ölçüldü. Ayrıca biyokimyasal olarak Total kolesterol, LDL, HDL, insülin, üre, kreatinin ve hsCRP düzeyleri otoanalizör yardımı ile ölçüldü.

Bulgular: Hastaların biyokimyasal parametreleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Normal popülasyona göre koroner arter hastalarında serum vaspin düzeyleri belirgin olarak düşük bulundu. (serum vaspin değeri:KAH: $256 \pm 219,7$, Kontrol grubu: $472,5 \pm 564,2$ pg/ml $P<0,001$). Ayrıca kontrol grubunda Sistolik tansiyon arteriyel değerleri yüksek olan kişilerde serum vaspin değerleri düşük bulundu.

Sonuç: Serum vaspin seviyelerinin koroner arter hastaları grubunda normal popülasyona göre belirgin olarak azaldığı gözlemlendi. Bu bulgulardan hareketle koroner arter hastalığı ön tanısında serum vaspin düzeylerinin prediktif faktör olarak kullanılabileceği söylenebilmesine rağmen ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca vaspinin hipertansiyon patogeneziindeki rolünü aydınlatmaya yönelikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, Vaspin

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF SERUM VASPIN LEVEL IN ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE

Objective: Atherosclerosis, the most common reason for coronary artery disease(CAD), is the leading cause of mortality and morbidity in all over the world. It was speculated that fatty tissue originated adipocytokines may play role in pathogenesis of atherosclerosis. These adipocytokines may alter vascular homeostasis by effecting endothelial cells, arterial smooth muscle cells and macrophages. Vaspin is newly described member of adipocytokines family. We aimed to investigate whether plasma vaspin level has any predictive value in coronary artery disease.

Method: Forty patients who have at least single vessel ≥ 70 % stenosis demonstrated angiographically and 40 control group were included to study. Serum vaspin level was measured from serum that is obtained by centrifugation of blood and stored at -20°C by ELISA method. The length, weight and body mass index (BMI) of patients were measured. Biochemical parameters including total cholesterol, LDL-C, HDL-C, insulin, urea, creatinine and hs-CRP levels were measured by the auto-analyzer.

Results: Biochemical markers levels were similar in both groups. Serum vaspin(pg/ml) levels were significantly lower in CAD patients than control group ($256 \pm 219,7$ vs. $472,5 \pm 564,2$ pg/ml. $P < 0,001$). Beside this serum vaspin level was lower in control group with high systolic blood pressure.

Conclusion: Serum vaspin level was found significantly lower in coroner arter diases patients than control group. And vaspin may be used as a predictive factor but large scale studies are needed. Beside this the role of vaspin in hypertebision pathogenesis should be studied in large studies.

Key words: Coronary Artery Disease , Vaspin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Ateroskieroz Tanımı	1
1.2. KAH Epidemiyoloji	1
1.3. Ateroskierotik KKH de Rol Alan Yapılar ve Fizyopatoloji	2
1.3.1. Normal Arter Duvarı	2
1.3.2. Endotel Hücresi	2
1.3.3. Düz Kas Hücreleri	2
1.3.4. Makrofajlar	3
1.3.5. Trombositler	3
1.3.6. İmmunite	3
1.3.7. İnflamasyon	4
1.3.8. Adezyon Molekülleri	6
1.3.9. Sitokinler	6
1.3.10. Büyüme Faktörleri	7
1.3.11. Nitrik Oksit	7
1.3.12. Lipoproteinler	8
1.4. Ateroskierotik KAH Patofizyoloji	9
1.4.1. Endotel Disfonksiyonu	10
1.4.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu	11
1.4.3. Köpük Hücre Oluşumu	14
1.4.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu	15
1.4.5. Fibröz Kılıf Oluşumu	15
1.4.6. Plak Vaskularizasyonu	16

1.4.7. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)	16
1.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	17
1.5.1. Yaş	17
1.5.2. Cins	17
1.5.3. Sigara	18
1.5.4. Hiperkolesterolemi	19
1.5.5. Hipertansiyon	20
1.5.6. Diyabetes Mellitus	21
1.5.7. Aile Öyküsü	22
1.6. Aterosklerotik KKH Tanısı	23
1.6.1. Girişimsel Olmayan Tanı	23
1.6.2. Girişimsel Tanı	25
1.7. Aterosklerotik KKH Tedavisi	25
1.7.1. Farmakolojik tedavi	25
1.7.2. Girişimsel ve Cerrahi tedavi	26
1.8. Adipositokinler	26
1.8.1. Vaspin	26
2. MATERYAL VE METOD:	29
3. BULGULAR:	31
4. TARTIŞMA:	35
5. KAYNAKLAR:	39
6. ÖZGEÇMİŞ:	54

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo I : Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III'e göre)	9
Tablo II : Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)	20
Tablo III : Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre)	21
Tablo IV : Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin sınıflaması	24
Tablo V : Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları	26
Tablo VI : Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları	27
Tablo VII : Grupların demografik özellikleri	32
Tablo VIII : Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri	33
Tablo IX : Grupların vaspin, akut faz reaktanları ve insülin değerleri	34
Tablo X : Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları	35
Tablo XI : KAH grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : LDL oksidasyonu ve yağ hücrelerinin oluşumu	12
Şekil 2 : Serum vaspin düzeyleri	34

KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltma

ACBG	: Aortokoroner By-Pass Greftleme Cerrahisi
ACE-i	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
BFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BMI	: Vucut Kitle İndeksi
Cx	: Circumflex
CRP	: C-Reaktif Protein
Cu	: Bakır
DKH	: Düz Kas Hücresi
DNA	: Deoxiribonükleik asit
DM	: Diabetes Mellitus
DAB	: Diyastolik Arter Basınç
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
Fe	: Demir
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
iNOS	: İndiklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IVUS	: İnvaziv Ultrasonografi
İL-6	: İnterloklin-6
IL-1b	: İnterloklin-1b
ITM	: Karotit İntimal Media
ICAM-1	: İntersellüler Adezyon Molekülü
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
K	: Potasyum
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LM	: Left Main
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein(a)
MPS	: Myokard Ferfüzyon Sintigrafisi
MR	: Magnetik Rezonans

MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MCSF-1	: Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör-1
Mmps	: Matriks Metalloproteinazlarının
Na	: Sodyum
MI	: Myokard İnfartüsü
NO	: Nitrik Oksit
NCEP	: National Cholesterol Education Program
Nk-κb	: Nükleer Faktör κb
ox-LDL	: Okside-LDL
OLETF	: Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty
PGE	: Prostaglandin Ermeniler
PGI2	: Prostaglandin I2
PECAM-1	: Trombosit Endotelial Hücre Adezyon Molekülü-1
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PCI	: Perkütan Koroner Müdahale
RNA	: Ribonükleik asit
RCA	: Sağ Koroner Arter
SAB	: Sistolik Arter Basınç
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör-α
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü-β
TGF-B1	: Transforming Growth Faktörb1
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
Vaspin	: Viskeral Adipoz Tissue-Derived Serpin
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri

1. GİRİŞ

1.1. Ateroskleroz Tanımı:

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine cevap olarak gelişen inflamatuvar/fibroproliferatif bir durumdur. Hastalık; aort, iliofemoral, koroner, karotis daha az oranda da intrakranial arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Koroner arter hastalığı olan hastaların çoğunun koroner arterlerinde içerikleri oldukça farklı olan aterosklerotik plaklar bulunur. Aterosklerotik kalp hastalarında intravasküler ultrason ve otopsi çalışmalarında koroner anjiyografide görülenden çok daha fazla aterosklerotik plak içerdiği gösterilmiştir (1).

1.2. KAH Epidemiyoloji:

Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür (2, 3). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebini oluştururlar (4). "Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)"nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu hastalıklar en önemli ölüm nedenidir. Ateroskleroza bağlı oluşan KAH ve inmeden kaynaklanan ölümler, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (5).

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için gebelikten başlayıp yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir (6). Yağlı çizgilenmeler, çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşur. 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 çizgiler kan akımını

etkilemezler (7). Geç dönemde erkeklerde lezyonların daha ileri olmasına karşı hayatın erken döneminde yağlı çizgiler kadınlarda erkeklerden daha fazladır (8).

1.3. Aterosklerotik KKH'da Rol Alan Yapılar ve Fizyopatoloji:

1.3.1. Normal Arter Duvarı:

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki, lümeni çevreleyen tabakaya intima denir. Tek sıra biçimde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücresi (DKH) intimayı oluşturur (9). İntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş DKH'lerden oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabakaya ise adventisya denir. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollojen liflerden, vazavazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (5).

1.3.2. Endotel Hücresi:

Endotel, arter duvarı ve kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan ince squamoz epitel bir tabakadır. Endotel vazoaaktif madde salgılayarak fiziksel ve biyokimyasal uyarılara aktif olarak cevap veren kardiyovasküler homeostazis için kritik bir komponenttir (10).

Normal endotel kan akımına karşı hem tromborezistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküler bir bariyer vazifesi yapar. Endotel hücreleri morfolojik yapıları ve anatomik pozisyonları dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (platelet, monosit, enzimler, hormonlar v.d) selektif "permeable" bir bariyer oluşturur (11, 12)

1.3.3. Düz Kas Hücreleri:

Media tabakasındaki DKH'ların esas görevi arter tonüsünü sağlamaktır. Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında mediadan intimaya göçen bu hücreler, lezyonun proliferatif sürecinde görev alır. Düz kas hücrelerinde 2 fenotip vardır. **Kontraktıl Fenotip;** Media tabakasında yerleşiktir, endotelin, katekolamin, anjiotensin II gibi vazokonstriktörlere ve prostoglandin E (PGE), prostoglandin I2

(PGI₂), nitrik oksit (NO), nöropeptidler, lökotrienler gibi vazodilatörlere yanıt verir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenlere kayıtsız kalır.

Sentetik Fenotip; Kontraktıl fenotip uyarıldığında oluşur. Aterosklerotik lezyonlarda bulunan tiptir ve vazoaktif maddelere yanıtsız kalırken PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında rol alırlar ve dolayısı ile aterosklerozda rol oynarlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elamanlarının sentezinden sorumludurlar. Düz kas hücresi de, makrofaj gibi lipoproteinleri fagosite edip, kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücreleri oluştururlar (5).

1.3.4. Makrofajlar:

Dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin uyarıcılığı ile endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) monositleri intimaya çeker (20). Dokuya geçen monosit, monosit koloni sitimüle edici faktör-1 (MCSF-1) etkisi ile makrofaja dönüşür. Makrofajlar bir kez lezyona girdikten sonra pek çok madde salgılayarak yeni makrofajların gelmesini, DKH'lar, fibroblastlar ile monositlerin çoğalmalarını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar. Köpük hücreleri asıl oluşturan makrofajlardır .

1.3.5. Trombositler:

Trombositler içerdikleri α granüllerinde çok sayıda değişik mitojenler ve sitokinler taşırlar. Başta endotel hasarı olmak üzere herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyon ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur. İçerdikleri maddeler arasında en fazla dikkati çeken PDGF, olağanüstü güçlü bir mitojendir (13). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile trombosit-trombüs oluşumunu,koagülasyon sisteminin aktive olmasıyla stabil bir koroner fibrin-trombüsü oluşumu izler (14).

1.3.6. İmmunite:

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ t-lenfositlerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sisteminin, hatta belki de otoimmüitenin rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar,

bağıklık sistemini aktive eden temel antijenlerden birinin okside LDL olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya koymuştur. B-lenfositlerin okside LDL'ye karşı ürettiği antikor düzeyi ölçülerek aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlığı belirlenebilir.

1.3.7. İnflamasyon:

İnflamasyonun aterosklerozun ve ona bağlı komplikasyonların hızlı ilerlemesine aracılık eden major süreçlerden biri olduğu düşünülür ve birçok süreç akut ve sıklıkla şiddetli plak rüptürlü olduğu kadar erken ateroskleroz gelişimini inflamasyona sıkıca bağlantılıdır. Endotel hasarı sonrası en erken değişiklikler, endotelden lipoproteinler ve inflamatuvar hücrelerin geçişinin artmasıdır. Endotelial permeabilitede artmanın, endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin upregulasyonu üzerinden olduğu ve bunun muhtemelen, özellikle koroner damarların dallanma noktalarında, spesifik interselüler adezyon moleküllerinin artmış yapımı üzerinden laminar akımda bir bozulma ile ilişkili olabileceği görünmektedir (15). Doğuştan ve kazanılmış ümmünitenin her ikisinden kaynaklanan süreçler bu sürece dahildir. Bu süreçler büyük oranda diğer kronik inflamatuvar-fibroproliferatif hastalıklardaki süreçlere benzerdir ve yaygın mikrobiyal enfeksiyonlar tarafından aktive edilen yolları kısmen taklit ederler (16). CRP, İL-6 ve MCSF gibi markırlar üzerine yapılan çalışmalar gelecekteki kardiyovasküler istenmeyen olaylar için prediktif değer olarak kullanmaları adına ümit verici bulgular elde etmelerine rağmen henüz KAH 'nın primer ve sekonder korumasında kullanılacak kadar yeterli bilgi yoktur (17). Birikmekte olan kanıtlar, başlıca karotit intimal media(ITM) kalınlığı brakial arterin akım aracılı dilatasyonu augmentasyon indeksi veya basınç dalga velositesi gibi subklinik aterosklerozun noninvaziv markırlarının kardiyovasküler riskin öngörülmesinde özellikle de primer korumanın ayarlanmasında kullanımını desteklemektedir (18, 19). Bu noninvasiv testlerin kombinasyonunun, her birinin tek başına kullanılmasına göre karşılaştırıldığında kardiyovasküler olayların öngörülebilmesi için prognostik doğruluklarını arttığı gösterilmiştir (17). Artan kanıtlar düşündürür ki vasküler endotelilyum üzerinde ki bir hasar aterogenezin başlangıcı için gereklidir. Okside lipoproteinler, enfeksiyonlar, damar sürtünme stresi, anjiyotensin-2, artmış oksidatif stres ve sitokin salınımı endotelial

aktivasyona, disfoksiyona ve MSCF ve IL-1b gibi monosit/makrofaj aktivasyonunu indükleyen proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonuna yol açarlar (16, 20).

Subendotelial aralıktaki monositler; köpük hücrelerinin oluşumu ve intrasellüler lipit damlacıklarının birikimine yol açan aşırı intrasellüler LDL alımı gösterirler (20). MCSF makrofajlar üzerindeki süpürücü reseptörlerin ekspresyonunu artırarak ve bu hücreleri (makrofaj) MCSF salgılatmak üzere daha fazla tetikleme yoluyla bu dönüşümde merkezi rol oynarlar (20). MCSF aynı zamanda vasküler hücreler tarafından, hepatik CRP üretimine yol açan IL-1b ve IL-6 benzeri diğer sitokinlerin salınımını başlatır (21). Diğer taraftan diğer sitokinler aterogenez üzerine inhibitör etki gösterebilirler, örneğin transforming growth faktorB1(TGF-B1) antiinflamatuvar/antiprotektif etki gösteren bir büyüme faktörüdür (22). TGF-B1 yapımı başlıca lipit yüklü köpük hücreleri tarafından indüklenir (22). MCSF ve CD40 ligandı dolaşan monositleri vasküler endotelial hücreleri yerleşik makrofajları ve düz kas hücrelerini trombozu indüklemek üzere doku faktörü salgılamak üzere uyarır. MCSF aynı zamanda IL-6 nın ve monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) artmış salınımını indükler ve bu şekilde doku faktörü ekspresyonunu daha ileri derecede başlatır (23). Böylece MCSF doku faktör yapımı için majör tetikleyici faktördür ve bundan başka plak trombozu ve instabilitesinin önemli bir aracıdır (17). CRP akut koroner sendromlar ve aterosklerozda değişik inflamatuvar süreçlerin son ürünü olarak etkiyen bir şekilde sistemik dolaşıma salınır. Böylece CRP lokal vasküler inflamasyonun birikici etkisini yansıtabilir. Yinede CRP ateroprotektif eNOS un inhibasyonu ve proinflamatuvar iNOS un artışı ile ilişkili olarak endotelium üzerinde direk proinflamatuvar etkiye sahip olabilir (24) ve endotelial hücreler tarafından prostsiklin sentezinin inhibasyonu ile ilişkilendirildiğinden dolayı bir prokoagulan olarak etkiyebilir (25). CRP aynı zamanda, endotelial hücrelerde kompleman inhibitör faktörlerin upregulasyonu üzerinden damar duvarı üzerine antiaterojenik etkiler gösterebilir (26). CRP vasküler düz kas hücrelerinin apoptozisini indüklemeye yolu ile plak rüptürüne anlamlı olarak katılımcı olabilirler.

Sistemik inflamasyonun mevcut en yaygın ve pahalı olmayan ölçüsü olarak beyaz kan hücreleri(WBC) primer ve sekonder koruma açısından kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Görünüşte sağlıklı bireylerde yüksek WBC,

geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler mortalite ve artmış koroner kalp hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (27-29).

1.3.8. Adezyon Molekülleri:

Normal endotel yapısı kaygan bir yüzeydir ve kan elemanlarının tutunmasına karşı direnç gösterir, endotel disfonksiyonu olduğunda, endotel inflamatuvar hücreler için yapışkan hale gelir. Bu olaylardan 3 grup adezyon molekülü sorumludur. İmmünoglobülin yapısındaki adezyon molekülleri olan ve endotel üzerinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) sayesinde lökositler endotele sıkıca tutunur. Bu moleküllerin ekspresyonunun artmasında transkripsiyon faktörlerinin rolü vardır. Selektinler (lökositlerde L-selektin, trombositlerde P-selektin, endotelde E-selektin), hücrelerin erken dönemde endotele zayıf bağlarla tutunmasında rol oynar. Lökositlerin üzerinde bulunan ve lokositlerin ICAM-1 ve VCAM-1'e bağlanmasını sağlayan adezyon molekülleri ise integrinlerdir (5).

1.3.9. Sitokinler:

Aterosklerozun başlamasında rol alan moleküllerin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında ve aterom plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β , interlökin-4 ve tümör nekrotizan faktör- α (Tnf- α) gibi sitokinlerin, endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açtıkları bilinmektedir. Lezyonda bulunan T-lenfositlerinden salınan interferon- γ 'nın ise DKH'ların apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol oynadığı ileri sürülmektedir. Aterom plağında bulunduğu gösterilen MCP-1 olarak adlandırılan, daha çok sayıdaki monositi plağa doğru çeker. Sitokinlerin bir başka önemli özelliği ise, akut koroner sendromların prognozunda önemli yeri olduğu düşünülen akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır (12, 30). İnterlökin-1 β ve Tnf- α makrofajları aktive ederek, akut koroner sendrom (AKS) larda önemli rolü olduğu bilinen matriks metalloproteinazlarının (mmps) salgılamalarını uyarırlar.

1.3.10. Büyüme Faktörleri:

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombositlerin α granülleri içerisinde bulunan güçlü bir mitojendir ve proliferere olabilen tüm hücrelerde proliferasyon uyarıcı etkisi vardır. Mitojenik etkisinin yanında kemotaktik etkisi de gösterilmiştir. DKH üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanıp, hücre siklusunu uyarak DNA üretimini artırır. Bu etki hücrelerin bölünüp çoğalmasına yol açar. PDGF'nin, DKH'lerinin protein sentezini, pinositoz yapmasını ve RNA sentezini uyardığı da bilinmektedir. Bunun yanında hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısını artırdığı da gözlemlenmiştir (12).

Temel fibroblast büyüme faktörü (BFGF), endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlardan hücre zarı zedelenmesi durumunda salınarak DKH'ların ve endotel hücrelerinin proliferere olmasını uyarır.

Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), bağ dokusu hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri ve trombositlerden salgılanır. Düşük dozda DKH'ların proliferasyonu ve sekresyonunu uyarmakla beraber yüksek dozda güçlü bir hücre proliferasyonu inhibitörü olduğu bilinmektedir. TGF- β ; kollojen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran en güçlü ajandır (31).

Nükleer faktör κB (nk- κB), immün ve inflamatuvar mediatörlerin sentezinden sorumlu redoks duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Aktivasyonu NO varlığı ile inhibe edilmektedir. NO'nun azaldığı koşullarda ise aktiflenerek MCP-1 ve VCAM-1 gibi pek çok sitokinler, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve MMPS'lerin gen ekspresyonlarını arttırdığı bilinmektedir (31).

1.3.11. Nitrik Oksit:

Nitrik oksit (NO), vasküler endotelde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi tarafından L-argininden sentezlenen vazoaktif bir maddedir ve vasküler düz kas gevşetici etkisi ile endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediyatörüdür (32). Bilinen en güçlü vazodilatatördür. Endotel disfonksiyonunda asimetrik dimetilargininin yıkımının azalması ve düzeyinin artması, NO sentezini inhibe eder. Nitrik oksidin vasküler endotelde ateroskleroz gelişimini önleyici çeşitli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Trombosit ve lökositlerin endotele yapışmasını önler, vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu azaltır; LDL oksidasyonunu

kısıtlayarak LDL'nin aterojenik LDL'ye dönüşümünü engeller (33). Nitrik oksit sentezinin azalması ve karşılığında anjiotensin II ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin artması sonucu endotele bağlı vazodilatasyon bozulur. Vazokonstriksiyon gelişir. Trombosit agregasyonu kolaylaşır. Ayrıca NO, güçlü antiinflamatuvar etkisi ile aterosklerozun her aşamasında engelleyici rol oynar.

1.3.12. Lipoproteinler:

Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında ilk saptanan değişiklikler, subendotelial intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotelyum yüzeyinde lökosit adhezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelial geçirgenliğin arttığı, arteriyel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamarlar eksiktir. Bu nedenle LDL hücre dışı matriks içinde tutulur. Matriksin proteoglikanların LDL'ye ilgisi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur (34). LDL intimada birikim, oksidasyon ve LDL komponentlerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. Bunlar, LDL partikülü üzerine oksidatif bir saldırı ve muhtemelen doku makrofajlarında oluşturulan oksijen radikalleri yoluyla gerçekleşir (35). Ancak, kanda LDL'yi oksidasyondan koruyan antioksidanların, intimada aynı süreci neden önleyemediği bilinmemektedir. Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır. Son bilgiler hipertrigliserideminin bir KAH risk faktörü olduğunu daha iyi göstermektedir (36).

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserit ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları için NCEP ATP III sınıflaması Tablo I'de özetlenmiştir (37).

Tablo I: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III'e göre)

	Total Kolesterol mg/dL	LDL Kolesterol mg/dL	Trigliserit mg/dL
Optimal	<200	<100	<150
Normal	<200	100-129	<150
Sınırdan Yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	240	160-189	200-500
Çok Yüksek	-	190	>500

1.4. Aterosklerotik KAH Patofizyoloji

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları bilim adamlarını 150 yıldan beri şaşırtmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow, 1856'da, aterosklerozun plazma komponentleri (lipidleri de içeren) arter duvarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini öne sürmüştü. Baska bir patolog olan Von Rokitansky aterosklerotik lezyonun arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştü. Son yüzyılın ilk yıllarında Anitsjkov aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemlediği, kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürdüğü ve tavşanları kolesterol ile besleyerek (insanlarda görülüne benzer ateroskleroza neden oldu) bu düşünceyi test ettiği zaman, bulmacaya büyük bir parça eklenmişti. Birkaç yıl sonra iki rus araştırmacı; Starokadomskij ve Sobolev, aortada mekanik zararın ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara neden olduğunu gösterdiler. Bu Virchow'un hipotezine uyuyordu, çünkü zarar plazma komponentlerinin arteri infiltre etmesini artıracaktı.1950'lerde Florey ve arkadaşları endotelizan zararın lipid ve makrofların arterde birikimini artırdığını göstererek bu gözlemlerin bazılarını birbiri ile birleştirmişlerdir (38). Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen; kalp krizi ve inmeye neden olan ve özellikle batı dünyasında en yüksek mortaliteye sahip, karmaşık bir inflamatuvar/ fibroproliferatif yanıttır (36, 39). Ateroskleroz her ne kadar lipidlerin yönettiği bir hastalık olarak bilinsede yakın zamanda inflamasyon ve kan akımı gibi başlıca iki faktöründe plak oluşumu için alternatif veya tamamlayıcı patogenetik faktörler olarak dikkati çektikleri görülmektedir (40, 41). Ateroskleroz gelişimi üzerine, kan akımının etkilerine dair bilgi, inflamasyon ve plağın, kan akım hızının göreceli yavaş olduğu damarların hemen yakın dallarında yerleşimli olduğu gözlemine dayanmaktadır (39). Ateroskleroz; Aort, iliofemoraller, epikardial

koronerler, karotisler ve daha az oranda da intrakranial arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (36).

Aterosklerotik sürecin gelişiminde, bugüne kadar tanımlanmış çok sayıda risk faktörünün tetiklemesi ve beraberinde kişinin genetik eğiliminin de mevcudiyeti ile proinflamatuvar bir yanıt başlatılır. Sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörleri ile genel inflamatuvar bir yanıt başlar ve sistemik akut faz reaktanları aktive olur, aynı zamanda endotelium kaynaklı bir sinyal süreci başlar. İnflamasyonu tetikleyen bu sinyal trafiği ile aterogenez başlar, zamanla plak büyür ve yine bu sinyal trafiğinin etkisiyle rüptüre olur (42).

1.4.1. Endotel Disfonksiyonu:

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur. Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan bozukluklar;

- Ateroskleroz
- Kalp yetmezliği
- Posttransplantasyon (koroner) reperfüzyon
- Hipertansiyon
- Hiperkolesterolemi
- Yaşlılık
- Sigara içimi ve pasif içicilik
- İnsülin rezistans sendromları / DM
- Kadında hormonal durum
- Nörofizyolojik durumlar
- Genetik yatkınlık

Hiperhomosisteinemi

Familyal hiperkolesterolemi

ACE genoti (43).

Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini başlıca şu şekillerde gösterir (5, 44):

- i. Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur.

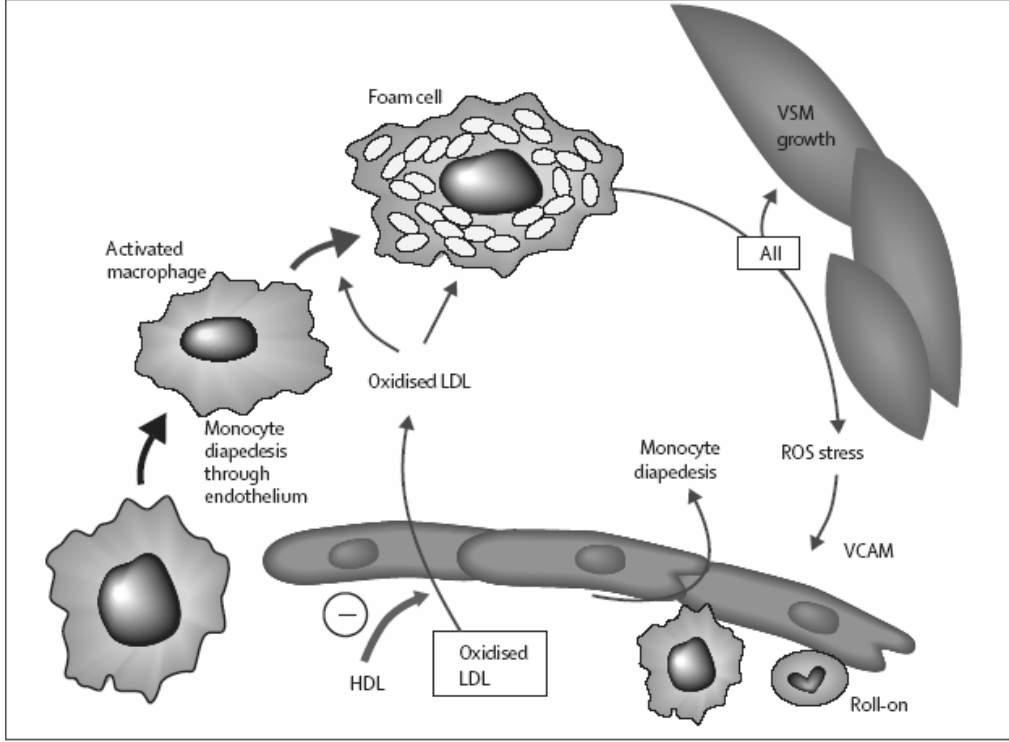
- ii. NO yapım ve salgılanmasının azalması sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır.
- iii. Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir.
- iv. Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin yıkımının azalması nedeniyle düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder.
- v. Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlar da NO'e bağlanarak aktivitesini bozarlar.

1.4.2. LDL Oksidasyonu:

Endotel tabakasını geçerek intimaya yerleşen LDL molekülleri burada matriks yapılarına bağlanarak birikir. Bununla birlikte LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücresi tarafından yapılır. Bu aşamada LDL'nin yapısındaki apo B-100 değişmediğinden çok az değiştirilmiş LDL (mmLDL) adı verilir (31). Aterosklerotik lezyonların meydana geldiği endotelial hücrelerinde, düz kas hücrelerinde makrofajlarda ve lenfositlerde LDL okside olabilmeye özelliğine sahiptir. İlk çalışmalarda okside-LDL (ox-LDL)'nin makrofajlarda kolesterol toplanmasına neden olarak proaterojenik özellik gösterdiği bildirilmiş ve aterojenik oluşumda LDL oksidasyonun önemli bir basamak oluşturduğu hipotezi kurulmuştur (45, 46). Daha sonraki çalışmalarda ox-LDL 'nin aterojenitede buna ek olarak pek çok katkıları olduğu saptanmıştır (47). LDL'nin kültüre endotel hücrelerinde oksidatif modifikasyonundan dolayı sitotoksik olduğu ve bunun kesinlikle aterojenik olduğunu gösterilmiştir (48). Ox-LDL'nin makrofajlardan makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) serbestleşmesini stimüle ettiği ve bu maddelerin monositlerin toplanmasına neden olarak yağlı çizgilenme lezyonlarının oluşumunu kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalarda LDL'nin aterosklerotik lezyonlarda okside olduğu gösterilmiştir (48) (Şekil 1).

Fibröz plaklarda lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde hem de extrasellüler matrix içinde bulunurlar. İntima düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Fibröz plaklar, bir taraftan lipid ve enflamatuar hücrelerinin miktarı ile, diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye bağlı olarak heterojendirler. İnce fibröz şapkası ile lipid

ve enflamatuar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip plakların yırtılma riski daha yüksektir.



Şekil 1: LDL oksidasyonu ve yağ hücrelerinin oluşumu

Komplike lezyonlar; lipidler, enflamatuar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma veya kanama ve trombotik depozitler de içeren plaklardır. Daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişirler. Diğer muhtemel bir neden adventisyel vazovazorumdan plağa giren kapillerde kanama olabilir. Fibröz şapka ve luminal yüzeyde fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar diğer sık görülen özelliklerdir.

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama önermiştir (9).

Amerikan kalp derneğine göre plak gelişimi ve evreleri:

Tip I lezyon : En erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan hemen sonra bebeklerin % 45'inde tip I lezyon vardır. Bu lezyonlar çocukluğun ilk yıllarında azalır ama 10 yaş civarında tekrar artar.

Tip II lezyon : 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.

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 extrasellüler lipid depozitlerinin varlığıdır.

Tip IV lezyon : Extrasellüler lipid miktarı artmıştır ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid çekirdeği, enflamatuar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ile bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için, arterde yeniden yapılanma oluşur. Damarın dış kontürü oval şekil alır ve sonuç olarak bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Bu lezyonların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açan potansiyelleri vardır.

Tip V lezyon : Tip IV lezyonlara göre daha fazla fibroz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu halen bu lezyon tipinde gerçekleşir. Kapsül oluşmuştur.

Tip VI lezyon : Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip VI lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibroz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir.

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. Tip VIII lezyonlar, tip V ve tip VI lezyonlara göre daha stabildir.

Ross ve arkadaşları 1974' de arteriyal hasarın trombositlerden veya diğer hücrelerden lokal trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PGDF) salınımına neden olduğunu öne sürmüştür (49). 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 (50). Gen silinmesi veya inaktivasyonu uygulanmış sıçanlarda, lipid metabolizması bozukluklarına dayalı, yeni genetik hastalık modelleri, patogenez basamaklarının ayrıntılı olarak

incelenmesine olanak sağlamış ve son 10 yıl içinde aterosklerozun anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır (51).

1.4.3. Köpük Hücre Oluşumu:

Makrofaj, aterosklerotik lezyonun oluşmasında çok önemli bir rol oynar. Oksidelipoproteinleri içine alma kapasitense sahiptir. Bu nedenle kolesterolü içinde biriktirir ve lipid dolu köpük hücresine dönüştürür. Aterosklerozun öncü hücresi köpük hücresidir. Lipoprotein reseptörleri ve kolesterol metabolizması ile ilgili keşifleri nedeniyle Nobel ödülü almış olan Brown ve Goldstein, makrofajların önemli miktarda normal, bölgesel LDL almadığını gözlemlemişlerdi. Buna rağmen temizleyici reseptörler yoluyla büyük miktarlarda okside LDL'yi içlerine alabiliyorlardı (52). Bu hücre yüzey reseptörleri birikmiş negatif yük içeren büyük moleküler şekilleri tanırlar; böyle şekiller, okside LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunurlar. Böyle ligandlar temizleyici reseptöre bağlanırlar, lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Okside LDL'de bulunan kolesterol esterleri bu sayede hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Kolesterol sitozolik enzimler tarafından yeniden esterifiye edilir. Oluşan kolesterol ester havuzu, makrofaj içinde damlacıklar oluşturur. Makrofajlar lipid yüklü köpük hücresi oluncaya kadar okside LDL almaya devam eder. Yağlı çizgilenme, sağlam endotelde köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve hücre dışı kolesterolle birlikte birikmesiyle oluşur. Makrofaj yüzeyindeki temizleyici reseptörlerinin sayısı, hücre içi artan kolesterole rağmen kontrol edilmez. Bu nedenle makrofaj sitoplazması kolesterol esterleri ile dolana kadar okside LDL'yi içine almaya devam eder. Ancak temizleyici reseptörler immün sistem sitokinleri ve kolesterol dışında diğer metabolik faktörler tarafından kontrol edilirler (53, 54) Genel olarak inflamatuvar sitokinler, reseptör düzeylerini azaltma eğilimindedirler, buna karşılık makrofaj gelişimi ve farklılaşmasını uyaran sitokinler, reseptör düzeyini artırır.

Ayrıca çöpçü reseptörler DKH'ların üzerinde de vardır. Bunun sayesinde düz kas hücreleri de okside LDL'yi fagosite ederler böylece köpük hücreleri oluştururlar. Ama çoğunlukla makrofajlarda fagositoz olur. Erken evredeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir. Ancak hücre dışı aralıkta da elektron mikroskobu ile görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur (12, 30).

1.4.4. Lipid Çekirdeğinin (Lipid Core) Oluşumu:

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Hücre dışındaki lipidin olası iki kaynağı vardır: dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi ile depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve düz kas hücresinin yaşam süresi bilinmemektedir. İleri lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğu gösterilmiştir bu da bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Bundan farklı olarak makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ayrıca dolaşımdaki monositlerin de sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Bu yüzden plaktaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasını engelleyen faktörün apoptoz olduğu düşünülmektedir. Nitekim ilerlemiş aterosklerozda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir (44). Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitler ve asıl ölümden sorumlu olan mekanizma apoptozdur. Apoptozda, MCSF-1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra TNF- α 'nın rolü vardır (12, 30). Aktif plakta lipid çekirdek çevresinde bağ dokusunun yıkımından sorumlu olan metalloproteinaz üreten makrofaj kümeleri vardır. Oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşama da lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (31).

1.4.5. Fibröz Kapsül Oluşumu:

Olgunlaşmış aterom plağın olgunlaştıktan sonra üzeri fibröz bir kapsülle örtülür. Bu düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur (12, 30). Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücreleri; PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı sayesinde mediadan göç eder ve proliferer olur. Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilir. TNF- β da güçlü bir bağ dokusu sentezi uyarıcısı olmasının yanında bugüne dek bulunan en güçlü düz kas hücresi proliferasyonu inhibitörüdür. TNF- β , aktiflenmiş makrofaj ve trombositlerden salgılanır. Bu maddeler arasındaki etkileşim, düz kas hücrelerinin proliferatif cevabını belirler. Fibröz başlığın dinamik bir yapıdır. Düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, proteazlar

tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işlemleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilir. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilir. Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, plağın zedelenebilirliğini, bir başka deyişle, komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkidir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkındır (44).

Fibröz başlığın yapımında düz kas hücrelerinin rolü düşünüldüğünde, plağın stabilizasyonunda da önemli görev üstlendikleri anlaşılır.

1.4.6. Plak Vaskülarizasyonu:

Damarsız bir yapı olan media tabakasının aterosklerotik plak kalınlaştıkça damar lümeninden diffüzyonla beslenmesi bozulduğundan adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar görülür. Bunun plak büyümesine bir yanıt mı olduğu yoksa katkıda mı bulunduğu henüz bilinmemekle birlikte, bu damarlarda yoğun biçimde adezyon molekülü prezentasyonu olduğu gösterilmiştir (55). Plak vaskülarizasyonu ile plağa bağlı komplikasyonlar arasında ilişki; komplike olmuş plakların damar yoğunluğunun olmamışlara göre çok daha fazla olduğunun saptanmasıyla gösterilmiştir (31).

1.4.7. Yeniden Biçimlenme:

Vasküler yeniden biçimlenme; damar duvarının hücresel ve ekstrasellüler bileşenlerini kronik bir uyarıya karşı yeniden organize edebilmesidir ve ilk kez 1987'de Glagov tarafından, büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişlemesi olarak tanımlanmıştır (56, 57).

Daha yeni çalışmalarda remodelingin iki yönlü olduğu gösterilmiştir (56). Aterosklerotik plak gelişirken, damar yapısı bu yeni oluşuma genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Bu biçimlenme damar açıklığının korunmasında önemli bir mekanizmadır. İnvasküler ultrasonografi (IVUS) yöntemiyle, koroner anjiyografide normal kabul edilen bazı damar bölümlerinde de, aterosklerotik sürecin başladığı gösterilmiştir (58, 59). Yeniden biçimlenmenin neden bazı lezyonlarda olup, bazılarında olmadığı henüz bilinmemektedir. Son zamanlarda bulgularla bu sürecin lezyona özgül olduğunu ve mekanik-hemodinamik etkilerin yanı sıra matriks

metabolizmasındaki bozuklukların etkili olduğunu düşündürmektedir. Çok tutulan varsayımlardan birisi; MMPs'lerin, medya tabakasını zayıflatarak damarın dışarıya doğru genişlemesini sağladığıdır (59). Ayrıca IVUS'la yapılan çalışmalarda, damarın perikarda bakan kesimlerinde, miyokarda bakan kesimlere göre yeniden biçimlenmenin daha fazla olması; miyokardın mekanik destek sağladığı fikrini akla getirmektedir (60).

1.5. KAH Risk Faktörleri:

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'ın önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir (61).

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM(diabetes mellitus) ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (12, 62, 63)

1.5.1. Yaş:

İleri yaşta, endotetal disfonksiyon geliştiği ve bunun da aterosklerotik vasküler lezyon gelişiminde rolü olabileceği bildirilmiştir (64, 65). Orta ve ileri yaş grubunda daha sık görülür. Ateroskleroz erken yaşlarda başlayan ve sonuçları orta yaşlarda ortaya çıkan bir durumdur (66). Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak birçok çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (61). Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum Total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrek (36). Çalışmalar aterosklerozun 10 yaşlarında başlayabileceğini 30-35 yaşın üzerinde ise damar lümenini daraltacak seviyeler kadar ilerleyebileceğini göstermektedir (66).

1.5.2. Cins:

Erkek hastalarda koroner atreskleroz kadınlara göre daha sık görülür (66) Postmenapozal dönemde endotetal disfonksiyon geliştiği (65) ve kadınlar yaşlandıkça azalan östrojen düzeyi ile kalp hastalıkları ve inmeye karşı olan direncin

azaldığı gösterilmiştir (67).Erkeklerin tersine , reproduktif çağıdaki kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar daha az sıklıkta görülmektedir. Bu avantaj menopoz sonrası azalmaktadır. 60 yaşına kadar beş erkekte biri koroner olayla karşılaşırken, bu oran kadınlar için 1/17 dir. 60 yaşın üzerinde ise insidans her iki cinsiyette de birbirine eşittir ve 4 kişiden birinde bu hastalık görülmektedir. Böylece koroner arter hastalığı insidansının özellikle menopozdan sonra yaşla birlikte arttığı ve koroner arter hastalığının ortaya çıkmasında kadın ve erkek arasındaki tek pratik farkın zaman olduğu anlaşılmaktadır. Üstelik koroner arter hastalığı premenopozal kadınları da etkileyebilmekte ve 65 yaş altındaki tüm koroner hastalığı ölümlerinin %25'ini bu grup oluşturmaktadır (68, 69). Bu cinsiyet belirginliği siyah ırka göre beyazlarda daha da fazla olmaktadır (66).

1.5.3. Sigara:

Sigara ve tütün kullanımı gerek KAH ve gerekse diğer aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörüdür. Sigarayı bırakmak en önemli risk azaltıcı tedbirdir (70, 71).

Kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (<150mg /dL) toplumlarda sigara içiciliği tek başına KAH riskini artırmaz (72). Miyokard infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, hiperkolesterolemi koroner ateroskleroza, sigara ise MI'ı teşvik eder (73). Hem kadınlarda hem de erkeklerde ve tüm yaş gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Sigara içiciliği koroner arter hastalığı riskini 2-3 kat arttırmaktadır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artmasına neden olmaktadır (74). Sigaranın içiminde vücuda nikotin alınmaktadır. Nikotin deneysel çalışmalarda endotel hasarı yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca, nikotinin ateroskleroza hızlandırdığı, arter endotelyumuna vazotoksik etkisi bulunduğu gösterilmiştir. Birçok araştırmada kolesterollü yüksek veya hipertansif olgularda nikotin etkisinin daha bariz olduğu bulunmuştur. Sigara ile ayrıca alınan karbonmonoksit perivasküler ödem ve endotel permeabilitesinde değişiklik yaparak aterosklerozun gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok (ateroskleroz) koronerlerde hızla tıkanmayla (tromboz) ilişkilidir (75-77). Nikotinde olduğu gibi yüksek kolesterollü diyetle beslenen ve karbonmonoksit verilen deneysel çalışmalarda aterosklerozun daha hızlı

ve erken geliştiği gözlenmiştir. Karbonmonoksitin hipoksi yoluyla endotel permeabilitesinde değişiklik yaptığı, bu durumda damar duvarında lipid depolanmasını arttırdığı sonucu çıkarılmaktadır. Sigara ayrıca plazma lipid seviyesini değiştirir. Sigara içiminden sonra primer olarak nikotinin etkisi ile serum serbest yağ asitlerinde artma meydana gelir (74).

1.5.4. Hiperkolesterolemi:

Hiperkolesterolemi durumunda endoteltal disfonksiyon geliştiği ve bunun da aterosklerotik vasküler lezyon gelişiminde rolü olabileceği bildirilmiştir (78) Beslenme özelliklerinin KAH üzerine önemli etkilerinin olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Başta Yedi Ülke Çalışması olmak üzere çok sayıda çalışma, toplumların koroner mortalitesi ile diyetle alınan yağ ve doymuş yağ tüketimi arasında önemli ilişkiler saptamıştır (79). Diyetin etkisinin araştırıldığı yedi randomize çalışmanın agresif yağ kısıtlaması uygulayan dördünde mortalitede %30-60 azalma sağlamak mümkün olmuştur. Ayrıca anjiyografik regresyon çalışmalarında gerek tek başına, gerek diğer girişimlerle birlikte uygulandığında diyetin uygun şekilde düzenlenmesiyle progresyonu azaltmak mümkün olmuştur. Koroner arter hastalığı üzerine olumlu etki yapan diyetin doymuş yağdan fakir; lif, antioksidan, tekli doymamış yağ ve balıktan zengin olması gerektiği gösterilmiştir. Doymuş yağlardan palmitik ve miristik asitlerin ve katı margarinlerde bulunan trans-doymamış yağların LDL kolesterolü ve Lp(a)'yı arttırıp HDL kolesterolü düşürdüğu gösterilmiştir. Doymuş yağlar, ayrıca, trombosit agregasyonunu, faktör 7 düzeylerini ve LDL oksidasyonunu arttırır. Omega-3 yağ asitleri içeren diyetler ise trombosit agregasyonunu azaltıp vazodilatasyon yapar. Birçok epidemiyolojik çalışmada balık tüketimi ile koroner mortalite arasında tersine ilişki vardır. Buradan da görüldüğu gibi diyetin tek etkisi serum lipidleri üzerine değildir; kan basıncı, obezite, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus ve trombotik sistem üzerine de etkileri saptanmıştır.

Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (80). 2001'de yayınlanan NCEP ATP III (37) ye göre lipit seviyelerinin sınıflandırılması ve risk faktörlerinin sınıflandırılması ayrıca TKD'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi

Kılavuzu'ndaki (62) kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo I, Tablo II ve Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo II: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)

-
1. Aile öyküsü
 2. HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)
 3. LDL kolseterol (LDL \geq 130 mg/dl)
 4. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55)
 5. Sigara içiyor olmak
 6. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
-

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında 1 risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Tablo III: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre)

-
1. Ailede öyküsü (1. derece akraba kadın için <65 yaş, erkek için <55 yaş)
 2. HDL kolesterol <40 mg/dL
 3. Hiperkolesterolemi (Total kolesterol \geq 200mg/dL, LDL kolesterol \geq 130mg/dL)
 4. Yaş (Erkek \geq 45 yaş, Kadın \geq 55 yaş veya erken menapoz)
 5. Sigara kullanımı
 6. Diabetes Mellitus
 7. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
-

*HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından 1 çıkarılır.

*DM diyabet bir risk faktörü olmanın yanı sıra, KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

1.5.5. Hipertansiyon:

Sistemik arteryel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon sistolik kan basıncı 140 mmhg veya üzeri, diyastolik kan basıncı 90 mmhg veya üzeri yada ikisi birlikte olarak tanımlandığında, hem yüksek riskli hemde düşük riskli toplumlarda 1,5 (Yedi Ülke Çalışması (79)) ila 2,0 (Framingham Çalışması (81)) arasında değişen koroner arter hastalığına bağlı göreceli ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir biçimde etkileşir (72). Hipertansiyon normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında ateroskleroza uyarmaz; tek başına aterojenik değildir. Total kolesterol düzeylerinin 150mg/dl'nin altında olduğu toplumlarda hipertansiyonu olan kişilerde aterosklerotik olaylar seyrekdir (82). Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik arter basınç (SAB) yükselir ve

diyastolik arter basınç (DAB) düşer, böylece nabız basıncı artar. Ateroskleroza hızlandırması için kan basıncının belli düzeyin üzerinde olması gerekir. Örneğin normal basınçtan daha yükseğine maruz kalmadıkları takdirde venlerde (örn.; koroner bypass grefti olarak kullanılan venler) ateroskleroz gelişmez, pulmoner hipertansiyon yoksa pulmoner arterlerde hiçbir zaman ateroskleroz oluşmaz, konjenital aort koarktasyonunun proksimalinde kalan yüksek basınç arterlerde aşağıdaki düşük basınç arterlere göre daha çok ateroskleroz görülür ve düşük basınçlı trunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir (83, 84). Hipertansiyon ve ateroskleroz arasında muhtemelen neden-sonuç ilişkisi mevcuttur. Ayrıca Gençlerde Aterosklerozun Patobiyolojik Belirleyicileri çalışması hipertansiyon ile aterosklerotik lezyon oluşumu arasındaki ilişkiye kanıt getirmiştir (85, 86).

Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır (87). Günümüze dek 50.000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmaların gösterdiğine göre, tedavi ile SAB ve DAB'da sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansını % 16 oranında azalttığını göstermiştir (88).

1.5.6. Diabetes Mellitus:

Diyabetes mellitus aterosklerotik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı riskini artırır (89). Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre yüksek sıklıkla görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda ölümlerin %80'inden sorumludur ve %75'i koroner arter hastalığı sonucu gelişmektedir. Kardiyovasküler ölümler, erişkin diyabetlilerde, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Koroner arter hastalığına sahip hastaların %55'inden fazlasında diyabetes mellitus mevcuttur. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski 3 kat artmıştır. Koroner arter hastalığı morbidite ve ölüm hızı, diyabetiklerde 2-4 kat yüksektir. Glikoz toleransında hafif bozukluk bulunanlarda dahi, koroner arter hastalığı riski yükselmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarında %20'si diyabetiktir. Glikoz düzeyi yüksek olan akut miyokard infarktüsülü hastalarda hastane içi ölüm 4 kat daha fazladır. Akut miyokard infarktüsülü diyabetik hastalarda ölüm, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat yüksektir (90). Miyokard infarktüsü sonrası hastaların

prognozu daha kötüdür (91, 92). Diyabetik hastalarda miyokard infarktüsü sonrası bu ölümlerin en önemli nedeni kalp yetmezliğidir ve çoğunlukla hastane içi dönemde olur (91, 93).

Orta yaş grubu, koroner arter hastalığı olmayan diyabetiklerde 7 yıllık miyokard infarktüsü sıklığı, diyabetik olmayan koroner arter hastaları ile aynıdır (91). Dolayısıyla diyabetes mellituslu hastalar koroner arter hastalığı yoksunluğunda bile yüksek risk grubudur. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetes mellituslu hastalarda %55 iken genel popülasyonda %2-4 arasındadır. Bu nedenlerle diyabet, Amerikan Kalp Cemiyetinin 1999 yılı bilimsel raporunda diyabet bir kardiyovasküler bir hastalıktır, şeklinde tanımlanmasına yol açmıştır (94).

1.5.7. Aile Öyküsü:

Aile öyküsü koroner kalp hastalığı gelişiminde en güçlü nedenlerden biridir. Ailesine koroner arter hastalığı olan insanlarda olmayanlara göre koroner arter hastalığı gelişme riski 12 kat artar. Genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda aterom plaklarının yerleşim yeri de aynı olmaktadır, buda kalıtımla geçen aterojenik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal değil aynı zamanda arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (95). Ailenin erken yaşta koroner kalp hastalığı tespit edilen üyelerinde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak risk artmaktadır (87).

Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirtilmektedir. Majör kardiyovasküler risk faktörleri her iki cinstede aynı olmasına rağmen KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Total kolesterol 150mg/dL olması durumunda cinsiyetin KAH üzerindeki etkisi belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Total kolesterol 150 mg/dL üzerinde değilse ne erkekler ne de kadınlarda KAH gelişmemektedir (36).

Ateroskleroza neden olan minör risk faktörler olarak değerlendirilen faktörlerde vardır. Bunlar arasında; obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir.

Minör risk faktörlerinin yanında yeni risk faktörleride saptanmıştır: Faktör VII yüksekliği, hiperhomosisteinemi, Lipoprotein(a) yüksekliği, infeksiyöz ajanlar

(sitomegaloviruslar, klamidya pnömonia, helicobakter pilori) gibi. Bu risk faktörleri 2 gruba ayrılabilir; inflamasyon göstergeleri (fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), Cu, Fe, İnterlökin-6, TNF- α gibi) ve koagülasyon eğilimini arttıran faktörler (fibrinojen, PAI-1, hiperhomosisteinemi, Lipoprotein(a) yüksekliği, faktör VII, faktör VIII, Von Willebrand faktör yüksekliği). Bu yeni risk faktörleri için henüz yeterli çalışma olmadığı için risk sınıflaması yapılırken göz önünde bulundurulmamaktadır. Bunun için büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (12, 30, 96-99).

KAH ile ilgili olarak risk faktörleri üç gruba ayrılır. Bu gruplar; sabit (modifiye edilemeyen) faktör grubu, temel (modifiye edilebilir) faktör grubu ve önemi tartışmaya açık olan diğer faktörler grubu olarak adlandırılır (100).

Bu risk grupları tablo IV’de özetlenmiştir.

Tablo IV: Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin sınıflaması

Modifiye Edilemeyen Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen Temel Faktörler	Diğer Faktörler
Cinsiyet	Hipertansiyon	Diyabet
Yaş	Sigara kullanımı	Obezite
Aile öyküsü	Sedanter yaşam tarzı	Sosyal sınıf
Etnik grup	Hiperkolesterolemi	Psikososyal çevre
Vasküler hastalık		A tipi kişilik
		Eksojen östrojenler
		Alkol
		Homosistein
		Lp(a)
		Diğer hastalıklar
		Enfeksiyon

1.6. Aterosklerotik KKH Tanısı:

Koroner arter hastalıklarından korunma yöntemlerinin yanısıra doğru tanı ve tedavinin uygulanması da çok önemlidir. Girişimsel olan ve olmayan çok sayıda tanı yöntemi mevcuttur. Koroner anjiyografi altın standarttır.

1.6.1. Girişimsel Olmayan Tanı:

Egzersiz elektrokardiografi stres testi; Gerek KAH tanısı, gerekse prognoz ve revaskülarizasyon sonrası değerlendirme amacıyla uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Non-invazif bir test olması, maliyetinin yüksek olmaması

ve kolay ulaşılabilmesi nedeni ile tercih edilmektedir. Uygun hastalarda çok güvenli bir prosedürdür. Ortalama duyarlılık %70, özgüllük ise %75 dolayındadır.

Miyokard perfüzyon tek foton emisyon kompüterize tomografi; Talyum-201 yada teknesyum-99m işaretli maddelerden birisi (sestamibi, tetrafosmin) ile tek foton emisyon kompüterize tomografi kullanılarak miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi, göğüs ağrısıyla gelen hastalarda KAH'ın saptanması ve kronik KAH olan yada yeni MI geçiren hastalarda risk değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan radyonüklid görüntüleme tekniğı olarak ortaya çıkmıştır. İşlemin duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %93 dolayındadır. En önemli avantajı miyokardiyal canlılık hakkında bilgi vermesidir. MPS miyokardiyal iskemi ve skarın saptanması, lokalizasyonu ve yaygınlığının değerlendirilmesi, sınırda darlıkların fizyolojik öneminin değerlendirilmesi, miyokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi, miyokard infarktüsü sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir bir yöntemdir (101).

Egzersiz radyonüklid ventrikülografi; Stres koşullarında(ilaçla veya efor yaptırılarak) global ve bölgesel ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, KAH'ı saptamak ve sonlanımı değerlendirmek için miyokard perfüzyon sintigrafisine bir alternatiftir. Fakat duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşük olması sebebiyle çok tercih edilmemektedir.

Ekokardiyografi; İstirahat ekokardiyografisi sol ventrikül segment hareketleri, sistolik ve diastolik disfonksiyon varlığı, geçirilmiş MI varlığında anevrizma yada trombus mevcudiyeti ve MI'nın mekanik komplikasyonlarının varlığı hakkında bilgi verir. MI sonrası ventrikül fonksiyonları prognoz için önemli bir belirleyicidir.

Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme; Kardiyovasküler morfoloji, perfüzyon fonksiyon ve canlılığı değerlendirmede değerli bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Kardiyak MR ile koroner damarların görüntülenmesi de mümkün olmaktadır. Kardiyak MR, istirahatte bölgesel duvar hareketi, miyokardiyal perfüzyon, canlılık, global sol ventrikül fonksiyonu, metabolizma ve KAH hakkında çok değerli bilgiler verebilmektedir. Fakat bu yöntem daha geniş tecrübelere ihtiyaç duymaktadır.

1.6.2. Girişimsel Tanı:

Koroner anjiyografi; Kısmi sınırlılıklarına rağmen günümüzde halen KAH tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Tıkayıcı KAH için kesin tanı konulmasını sağlar. Koroner anjiyografi damarlardaki darlığın lokalizasyonu ve derecesini göstermektedir. Anjiyografik görüntülerin değerlendirilmesinde kişiden kişiye göre uyumsuzluk izlenmektedir.

Yüksek maliyetinden ve invazif bir işlem olması nedeni ile her göğüs ağrısı olan hastaya kesin tanı amacıyla rutin olarak yapılması önerilmez. Öncelikle girişimsel olmayan testler düşünülmelidir.

Sol ventrikülografi; Sol ventrikül sistolik fonksiyonları, segment hareketleri ve kapak yetersizliklerinin olmadığı hakkında fikir verir.

İntravasküler ultrasonografi (IVUS); Kateter uçlu iki boyutlu bir ultrason probu kullanılarak yapılan girişimsel bir işlemdir. Hem arter lümenini hemde arter duvarını aynı anda gösterir. Koroner anjiyografik olarak saptanamayan lokal hastalığın ya da intimal diseksiyonların tanınmasını ve arteriyel duvar yada plak içerisinde kalsifikasyonun saptanmasını sağlar. Rutin olarak kullanılmayan pahalı bir işlemdir. Daha çok çalışma amaçlı kullanılmaktadır (100).

1.7. Aterosklerotik KKH Tedavisi:

Koroner arter hastalığının tedavisinde medikal yaklaşım yanında girişimsel perkütan koroner müdahale (PCI) yöntemleri ve Aortokoroner By-Pass Greftleme (ACBG) cerrahisi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Tablo V'de farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar, Tablo VI'da da girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir.

1.7.1. Farmakolojik Tedavi:

Koroner arter hastalığında amaç tedavi ile, semptomları gidermek yaşam kalitesini artırmak ve bunun yanında, MI ve MI'ya bağlı ölümleri azaltmaktır. Yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı ilaçlar her iki amaca da hizmet eder. Bunların yetersiz kaldığı durumlarda revaskülarizasyon gibi girişimlere de ihtiyaç duyulabilir. Aterosklerotik risk faktörlerini araştırma ve önlemeye çalışma, değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmeye yönelik çabalar ve prognozu etkileyecek yaşam tarzı değişikliklerini içeren genel tedbirler tedavinin önemli bir bölümüdür (102).

Tablo V: Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları

1-Asetilsalisilikasit
2-Nitratlar
3-Beta blokerler
4-Kalsiyum kanal blokerleri (Bazı hastalarda)
5- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) İnhibitörleri
6-Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi (Lipid düşürücü tedavi, HT ve DM kontrolü)

1.7.2. Girişimsel ve Cerrahi Tedavi:

Tablo VI: Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları

1-Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PCI)
2-İntrakoroner stentler
3-Aortokoroner By-Pass Greftleme (CABG) cerrahisi
4-Debulking Yöntemleri
a-)Direksiyonel Koroner Atherektomi
b-)Rotasyonel Koroner Atherektomi
c-)Excimer Laser Koroner Anjioplasti

1.8. Adipositokinler:

Son yıllarda yapılan birçok çalışma gösterdi ki yağ dokusu dolaşıma giren ve hedef dokuları etkileyen birçok biyoaktif maddeleri sentezler (103). Bunlar; adiponektin (104), leptin (105), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) (106), plazminojen aktivatör inhibitör 1 (107), IL6 (108), resistin (109), ve değişik büyüme faktörlerini içeren ve adipokinler olarak isimlendirilen maddelerdir.

Yağ doku kaynaklı faktörler, damar duvarlarında endotelial hücreler, arterial düz kas hücreleri ve makrofajların fonksiyonlarını etkilemek suretiyle damar duvar homeostazisini etkileyebilirler (110). Adipokilerin aynı zamanda aterosklerotik plaklarda da bulunması bu araçların aterosklerotik lezyonlarda endokrin etkilerine ilave olarak lokal etkilerini de düşündürür (110).

1.8.1. Vaspin:

Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında regülatuar rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir. Vaspinin serpinlerin bir üyesi olduğuna inanılmaktadır (111). Vaspin yakın zamanda tanımlanmış olan bir serin proteaz ailesi üyesidir ve Otsuka Long-Evans Tokushima

Fatty (OLETF) sıçanlarda, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman visseral adipoz dokuda eksprese edildiği bilinmektedir (112).

Vucut yağ dokusunun azalması ve diabetin kötüleşmesi ile serum vaspin ekspresiyonu azalmaktadır(113). İnsülin ve proglitazon tedavisi ile vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (112). Yakın zamanda gösterildiki obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin yağ mRNA ekspresiyonu yağ deposuna spesifiktir (113) ve obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir (114). Obez hastalarda adipokinlerini de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (115). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi daha yüksek insülin rezistansı, tip 2 DM ve KVS riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (116-118). Yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişki de önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür(112). Vaspin, abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi geliştirdiğinden dolayı, human metabolik sendrom için önemli bir model olarak kabul edilen Otsuka Long-Evans tokushima fatty (OLETF) ratların visseral yağ dokusundan izole edildi (119). Vaspin mRNA ekspresiyonunun subkutan yağ dokusuna göre karşılaştırıldığında insan visseral yağ dokusunda daha sıklıkla saptandı (113). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (114). Aust G ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada karotit arter stenozu ile serum vaspin konsantrasyonu arasında ilişki bulunmamış ancak düşük serum vaspin konsantrasyonun, karotik arter stenozlu hastalarda yakın zamanda geçirilen iskemik olayla korele olduğu görülmüştür (110).

OLETF ratlarda 50. haftada şiddetli hiperglisemi geliştiğinde serum vaspin seviyelerinin belirgin azaldığı, ancak insülin ve pioglitazon tedavilerinin bu grup ratlarda 50. haftada serum vaspin seviyelerini artırdığı görüldü. İnsan çalışmalarında ise serum vaspin seviyeleri ve insülin duyarlılığın ve glikoz metabolizması markırları arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir (111). Youn ve ark. geliştirdikleri eliza yöntemi ile serum vaspin düzeylerinin erkek ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir (114). Vaspinin yükselmiş serum konsantrasyonları

obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmişken tip 2 DM nin bu ilişkiyi bozduğu rapor edilmiştir (114).

Benzer şekilde Seeger ve ark. Kadınlarda vaspin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve cinsiyetin çalışma populasyonunda dolaşımdaki vaspinin bağımsız bir göstergesi olduğunu buldular. Cinsiyete bağımlı düzenleme aynı zamanda adiponektin ve leptin içinde söz konusu olduğu bildirilmiştir (120-122). Şaşırtıcı olarak vaspin serum konsantrasyonlarının zayıf kişilerde ve uzun süre fiziksel aktivite yapan yarış sporcularında daha düşük olduğu, ama fiziksel aktivite programı ile ilişkili ağırlık kaybı durumunda artmış olduğu bulundu (114). Youn ve arkadaşlarının bu paradox için izahları serum vaspin konsantrasyonunun istirahat durumu ve egzersiz sonrası farklı düzenlendiği şeklindeydi. Bu diğer adiponektinler içinde geçerlidir. Örneğin IL-6'nın egzersiz sonrası ve esnasında artmışken istirahat durumunda artmış seviyeleri artmış BMI ve azalmış insülin duyarlılığı ile korele olduğu bildirilmiştir. Obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinini rolünün sebep mi yoksa koruyucu olduğu bilinmemektedir. Hida ve ark. tarafından yapılan çalışma gösterdi ki rekombinan vaspin uygulaması insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını düzeltti ve diyet indüklü obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri çevirdi (112).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Hasta Grubu

Çalışmaya; Haziran 2008- Aralık 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Katater Laboratuvarında prospektif olarak, normal koroner anatomi KAH tanısı alan toplam 80 olgu rasgele yöntem ile seçildi.

2.2. Koroner Anjiyografi Ve Kantitatif Koroner Ölçümler

Hastaların koroner anjiyografileri ‘‘POLY C2 OM 2000 MRC DCI model (Philips, Eindhoven, Nederland)’’ cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6 F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak Iopamiro 370 (Bracco S.p.A, Milano, Italy) kullanıldı. Sol koroner sistemi için en az dört, sağ koroner sistemi için en az iki projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya kaydedildi. Anjiyografik ve görsel olarak koronerleri normal, ektatik ve oklüziv olduğu düşünülen yaş ve cins özellikleri benzer olgularda ‘‘Automated Coronary Analysis’’ bilgisayar yazılımı kullanılarak dijital hafıza üzerinden kantitatif koroner ölçümler yapıldı. Gerçek koroner arter lümen genişliği değerini elde etmek için de katater çapından faydalanılarak kalibrasyon yapıldı.

Sol ön inen arterde LM ayrimından birinci septal dal hizasına kadar olan bölge proksimal, birinci septal dal hizasından ikinci septal dal hizasına kadar olan bölge mid, ikinci septal dal sonrası distal; Cx’de LM ayrimından birinci optusa kadar olan bölge proksimal, birinci ve ikinci optus arası mid, ikinci optus sonrası distal; RCA’da osteumdan sağ ventrikül dalına kadar olan bölge proksimal, sağ ventrikül akut marjinal dal arası mid, akut marjinal dal sonrası distal segmentler olarak belirlendi.

2.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Koroner anjiyografisi ve koroner akım özellikleri görsel olarak normal olan 40 hasta kontrol grubu olarak alındı. Anjiyografik olarak bir veya daha fazla koroner damar çapında en az % 70 stenoz saptanan 40 hasta ise KAH grubu olarak çalışmaya alındı.

Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalar KAH risk faktörleri yönünden değerlendirilerek bazal demografik, klinik ve hemodinamik karakteristikleri kaydedildi.

2.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hastalarda; AKS'nin varlığı, DM varlığı, invaziv revaskülarizasyonun (PTCA, koroner stent, ACBG) uygulanmış olması, KAE ile birlikte %50'den fazla koroner arter oklüzyonunun olması, erken menapoz hikayesinin olması, aşırı obezitenin ($BMI \geq 35$) varlığı, kontrol grubu hastalarında kalp yetmezliği bulgularının ve elektrokardiyografilerinde dal bloklarının olması olguların çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak belirlendi.

2.5. Kan Ölçümleri

Sabah açlıkta rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, lipid profilleri, Üre, kreatinin, Na, K, ürik asit), tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, lökosit), insülin ve serum vaspin değerlerini ölçmek için gerekli olan toplam 12 cc kan örneği sol antekubital venden alındı. Serum vaspin düzeyi dışındaki tüm testler aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

Serum vaspin için alınan 6 cc kan tüpte 10 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum iki ayrı ependorfa alınarak -20 derecede çalışılmak üzere saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi İmmünoloji Laboratuvarında çözülerek; "Human Vaspin ELİSA Kit (ALPCO IMMUNOASSAYS, Catalog Number : 44-VASHU-E01)" ile "BİOTEC;EL:800" marka ELISA okuyucusunda çalışarak, pg/mL cinsinden ölçülerek kaydedildi.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya anjiyografik olarak; normal koroner anatomi tespit edilen 40 kontrol grubu [yaş ortalaması 52,3±10,6 yıl; %55' si (n=22) kadın; %45' i (n=18) erkek] ve en az bir koroner arterinde % 70 veya daha fazla stenoz tespit edilen 40 KAH grubu [yaş ortalaması 60±11,36 yıl; %32,5' i (n=13) kadın; %67,5' i (n=27) erkek] olmak üzere toplam 80 olgu alındı (TabloVII).

Gruplar arasında; yaş, cinsiyet, SAB, DAB, VKİ, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Koroner arter hastalığına genetik yatkınlık, KAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05).

Tablo VII: Grupların demografik özellikleri

	Kontrol Grubu (n=40)	KAH* Grubu (n=40)	P
Yaş (yıl)	52,3 ± 10,6	60,0 ± 11,3	>0.05
Kadın (n, %)	22 (%55)	13 (%31,5)	>0.05
Erkek (n, %)	18 (%45)	27(67,5)	>0.05
Hipertansiyon (n, %)	21(%52,5)	19(%47,5)	>0.05
Hiperlipidemi (n, %)	20(%50)	22(%55)	>0.05
Sigara (n, %)	9(%22)	14(%35)	>0.05
Aile Öyküsü (n, %)	15(%37,5)	30(%75)	<0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27	25,7	>0.05
Sistolik arter basıncı(mmHg)	123,3	122	>0.05
Diastolik arter basıncı(mmHg)	76,5	76	>0.05
Serum vaspin (pg/ml)	472,5	256	<0.05

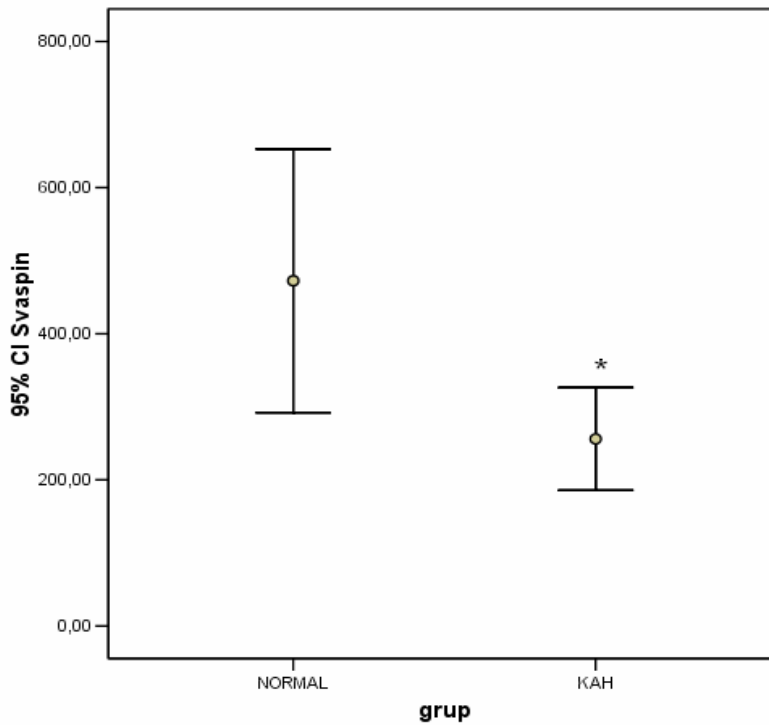
* KAH: Aterosklerotik koroner arter hastalığı.

Gruplar, laboratuvar verilerine göre istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri

	Kontrol Grubu (n=40)	*KAH Grubu (n=40)	P
Glukoz (mg/dL)	98,4 ± 17,8	100 ± 23,65	>0.05
Hemoglobin (g/dL)	13,6 ± 3,56	13,4 ± 1,29	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	19,32 ± 32,4	195,95 ± 40,8	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	43,05 ± 6,56	41 ± 4,75	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	122,82 ± 26	123,1 ± 28,96	>0.05
Üre (mg/dL)	36,77 ± 34,04	40 ± 30,9	>0.05
Creatinin (mg/dL)	1,18 ± 1,36	1,18 ± 1,06	>0.05
Sodyum (mmol/L)	140,75 ± 4,19	140,32 ± 4,27	>0.05
Potasyum (meq/L)	4,3 ± 0,32	4,37 ± 0,38	>0.05
Ürikasit (mg/dl)	6,07 ± 1,76	5,63 ± 1,25	>0.05

*KAH: Aterosklerotik koroner arter hastalığı,



Şekil 2: Serum Vaspın Düzeyleri

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0,05)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Gruplar arasında; lökosit, insülin ve hcCRP seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XII). Vaspin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda vaspin düzeyleri; KAH grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde yüksekti ($p=0,027$).

Tablo IX: Grupların vaspin, akut faz reaktanları ve insülin değerleri

	Kontrol Grubu (n=40)	KAH Grubu (n=40)	P
Vaspin(pg/mL)	472,5 ± 564,24	256 ± 219,7	<0.001
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	7,3 ± 1,5	7,2 ± 2,5	>0.05
hcCRP (mg/L)	5,21 ± 4,0	4,72 ± 2,65	>0.05
İnsülin (IU/mL)	10,3 ± 12,0	13,1 ± 12,1	>0.05

Tablo X: Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları

	Kontrol Grubu (n=40)	Vaspin (pg/mL)	
		R	P
Yaş (yıl)		0,016	>0.05
Cinsiyet (E/K)		-0,239	>0.05
Sistolik arter basıncı (mmHg)		-0,349	=0,027
Diastolik arter basıncı (mmHg)		-0,229	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)		-0,010	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)		-0,198	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)		-0,067	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)		-0,163	>0.05
Hemoglobin(g/dl)		-0,129	>0.05
Hematokrit(%)		-0,035	>0.05
Üre(mg/dl)		0,041	>0.05
Kreatinin(mg/dl)		0,086	>0.05
Ürikasit (mg/dl)		-0,040	>0.05

Kontrol grubunda (n=40) serum vaspin düzeyleri ile; yaş, üre ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak bu grupta serum vaspin düzeyleri

herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamı farklılık göstermedi. Ayrıca kontrol grubunda serum vaspin düzeyleri ile; cinsiyet, SAB, DAB, VKİ, LDL kolesterol, total kolesterol, HDL kolesterol, Hb, Hct ve ürikasit düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. Serum vaspin düzeyleri bu parametrelerden sadece SAB ile istatistiksel olarak anlamı idi. (SAB için r:-0,349 ve p=0,027) (Tablo: X).

Tablo XI: KAH grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları

	*KAH Grubu (n=40)	Vaspin (pg/mL)	
		R	P
Yaş (yıl)		-0,107	>0.05
Cinsiyet (E/K)		0,187	>0.05
Sistolik arter basıncı (mmHg)		-0,048	>0.05
Diastolik arter basıncı (mmHg)		0,120	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)		0.007	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)		0,193	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)		0,156	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)		0,140	>0.05
Hemoglobin(g/dl)		-0,050	>0.05
Hematokrit(%)		0,072	>0.05
Üre(mg/dl)		-0,106	>0.05
Kreatinin(mg/dl)		-0,204	>0.05
Ürikasit (mg/dl)		0,101	>0.05

*KAH: Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı grubunda (n=40) serum vaspin düzeyleri ile; yaş, SAB, Hb, Üre ve kreatinin düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı, Ancak bu grupta serum vaspin düzeyleri herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamı değildi (Tablo XI) . Ayrıca KAH grubunda serum vaspin düzeyleri ile; Cinsiyet DAB, VKİ, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Htc ve ürik asit düzeyleri pozitif korelasyon vardı, Ancak bu grupta serum vaspin düzeyleri herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamı değildi (Tablo XI).

4. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür (2, 3). Hastalığın tedavisi ve önlenmesi konusunda birçok çalışmalar yapılmıştır. Bilim adamları; maliyeti ve komplikasyonları azaltmak için hastalığın tedavi edilmesinden ziyade gelişiminin engellenmesinin gerekliliğinde hemfikirdirler. Ateroskleroz risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki grupta incelenir. Değiştirilebilir olanların düzeltilmesi KAH insidansında önemli azalmaları sağlamıştır fakat halen tanımlanamayan birçok risk faktörünün var olduğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz; kalp krizi ve inmeye neden olan ve özellikle batı dünyasında en yüksek mortaliteye sahip, karmaşık bir inflamatuvar/ fibroproliferatif yanıttır(36, 39). Koroner arter hastalığı gelişimi için majör faktörü olarak bilinmektedir. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesi ile karakterizedir. Büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutmakla birlikte, beraberinde endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize bir tablodur (3).

İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rolü olduğu bilinmesine rağmen, aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir(16, 123). İnflamasyonu neyin tetiklediği tam olarak henüz anlaşılammıştır.

Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yakın zamanda tanımlanmış olan bir serin proteaz ailesi üyesidir ve Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarda, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman visseral adipoz dokuda eksprese edildiği bilinmektedir (112). Vaspinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Literatürde KAH ile plazma vaspin düzeyleri arasında ki ilişkiye dair bilgiye rastlanmamaktadır. Bu çalışmada amacımız; normal ve KAH gurubunda serum vaspin düzeylerini karşılaştırmaktır.

Koroner arter hastalığının önemli bir risk faktörlerinden biri olan DM de serum vaspin seviyelerinin azaldığı (114) ve insülin ve proglitazon tedavisi ile vaspin seviyelerinin normalize edilebildiği gösterilmiştir (112). Obez kişilerin yağ

dokusunda human vaspin yağ mRNA ekspresiyonunun yağ deposuna spesifik olduğu (113) ve obezitede serum konsantrasyonları yükseldiği bildirilmiştir (114). Obez hastalarda adipokinlerini de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (115). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi; daha yüksek insülin rezistansı, tip 2 DM ve KVS riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (116-118). Aynı zamanda yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişki de önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (112). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesi, vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (114). Ancak obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin nedensel veya koruyucu etkisi bilinmemektedir. Hida ve ark. tarafından yapılan çalışmada, rekombinant vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını düzelttiği ve diyet indüklü obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri döndürdüğü bulunmuştur (112).

Çalışmamızda kontrol ve KAH gruplarında serum vaspin düzeylerinin sırası ile; $472,5 \pm 564,24$ ve $256 \pm 219,7$ pg/mL olarak tespit edildi (Tablo VII, Şekil 2). Serum vaspin düzeylerinin KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğu bulundu ($p < 0.001$ ve $p = 0.02$).

Bu çalışmanın amaçlarından biri de serum vaspin düzeylerinin, KAH varlığı ve yaygınlığı ile klinik uygulamada KAH'ın belirlenmesinde ve öntanısında, yaygın olarak kabul görmüş klasik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, hipertansiyon, erken aterosklerotik hastalık aile öyküsü, sigara içimi ve kolesterol değerleri gibi) arasındaki yerini ve olası öngörüselle değerini araştırmaktır.

Hipertansiyon KAH'ı için major risk faktörlerinden biri olarak bilinmektedir. Kan basınçları ile serum vaspin düzeyi arasında nasıl bir ilişki olduğu açık değildir. Bununla birlikte çalışmamızda, sadece kontrol grubunda anlamlılık göstermekle beraber tüm hastalarımızda serum vaspin düzeyleri ile SAB arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Bu bulgular yüksek serum vaspin değerlerinin kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Hipertansiyon ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin benzeri serebrovasküler olayla hipertansiyon arasında bilinmektedir. Aust G ve arkadaşları tarafından yapılan

bir çalışmada karotit arter stenozu ile serum vaspin konsantrasyonu arasında ilişki bulunmamış ancak düşük serum vaspin konsantrasyonunun, karotik arter stenozlu hastalarda yakın zamanda geçirilen iskemik olayla korele olduğu görülmüştür (110). Bu bulgulardan serum vaspin düzeylerinin ateroskleroza neden olabileceği çıkarımı yapılamamasına rağmen vaspin ile kan basıncı arasındaki negatif ilişki göz önünde bulundurulduğunda vaspinin hipertansiyon üzerinden koroner arter hastalığı ve serebral inme ile ilişkilendirilebileceği söylenebilir. Ancak vaspin ile kan basıncı arasındaki ilişkide hangisinin belirleyici olduğu daha çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

Eryılmaz ve ark. KAH'da vaspin benzeri adipostokin olan plazma adiponektin düzeyi ile; SAB, DAB, VKİ, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (124). Bununla birlikte diğer bazı çalışmalarda adiponektinin plazma düzeyinin; VKI, total kolesterol, TG, ve açlık glukozu ile negatif korele; HDL kolesterol ile pozitif korele olduğu (104, 125-130) bildirilmiş olmasına karşın vaspin değerleriyle bahsedilen parametreler arasındaki ilişki bilinmemektedir. Çalışmamızda ne kontrol grubunda ne de KAH grubunda HDL, LDL, TK, glukoz, Hb, Hct ve ürikasit parametreler ile serum vaspin değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Mojiminiyi ve ark. adiponektinin yaşa bağlı olarak plazma düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiğinin bildirmişlerdir (131). Buna karşın Nakamura ve ark.(132), Pilz ve ark. (133) da, yaptıkları ayrı iki çalışmada koroner arter hastalarında yaş ile plazma adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Serum vaspin ile yaş ilişkisini gösteren herhangi bir veri olmamasına rağmen bu çalışmada yaş ile vaspin düzeyleri arasında hem kontrol hemde KAH grubunda herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Youn ve ark. geliştirdikleri eliza yöntemi ile serum vaspin düzeylerinin erkek ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda anlamlılık olmamakla beraber erkeklerde serum vaspin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak;

Koroner arter hastalarında serum vaspin düzeyleri ile ilgili bir ilk olarak yapılan çalışmamızda; koroner arter hastalarında serum vaspin düzeyinin kontrol

grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu, yüksek serum vaspin düzeyleri ile SAB'ın negatif korelasyon gösterdiği ancak serum vaspin düzeylerinin daha düşük olduğu koroner arter hastalığı grubunda negatif korelasyonun bozulduğu ilk kez gösterilmiştir. Bu bulgulardan hareketle koroner arter hastalığı ön tanısında serum vaspin düzeylerinin prediktif faktör olarak kullanılabilceği söylenebilmesine rağmen vaspinin hipertansiyon patogenezindeki rolünü aydınlatmaya yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAH taramasında bugünkü bilgiler yetersiz kaldığı düşünöldüğünde serum vaspin düzeylerinin tespitinin KAH'ı belirlemede yararlı bir risk faktörü olarak kullanılabilceği düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR:

1. Davies MJ. Aterogenez ve belirleyicileri. 36 bölüm. İçinde: Fuster V AR, O' Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ ed. Hurst's The Heart Türkçe. 10. baskı. Mcgraw- Hill Companies. USA 2002: 1095-1108.
2. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. Acta Med Scand 1988;223(5):405-18.
3. Strong JP. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors, and topography. Arch Pathol Lab Med 1992;116(12):1268-75.
4. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı Risk Profili ve Kalp Hastalığı. İstanbul: Ohan Matb Ltd Şti; 2000.
5. Öngen Z YY. Aterosklerozun Patogenezi. Türkiye Klinikleri 2006;2(J Int Med Sci):1-9.
6. Crawford MH DJ, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. 1th ed. İstanbul: AND; 2003.
7. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. Lancet 1999;354(9186):1234-41.
8. McGill HC J, McMahan CA, Malcom GT. Effect of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:95-106.
9. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone

regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85(1):391-405.

10. Enseleit F, Lüscher F, Ruschitzka F. Angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial dysfunction: focus on ramipril. *Eur Heart J Suppl* 2003;5(suppl A):A31–A36.

11. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995;333(4):251-3.

12. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. istanbul: Argos İletişim Hizmetleri; 2001.

13. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. Alexander RW ORReHsTHB, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 1998:1139-1159.

14. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull* 1992;39(2):110-27.

15. Vaccari CS, Lerakis S, Hammoud R, Khan BV. Mechanisms of benefit of angiotensin receptor blockers in coronary atherosclerosis. *Am J Med Sci* 2008;336(3):270-7.

16. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.

17. Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008;199(1):3-11.

18. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV31-46.

19. Mancini GB, Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV22-30.
20. Roth P, Stanley ER. The biology of CSF-1 and its receptor. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;181:141-67.
21. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100(8):793-8.
22. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1223-30.
23. Yesner LM, Huh HY, Pearce SF, Silverstein RL. Regulation of monocyte CD36 and thrombospondin-1 expression by soluble mediators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(8):1019-25.
24. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103(9):1194-7.
25. Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, Takata Y, Wang W, Fishbein MC, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004;110(5):579-87.
26. Li SH, Szmítko PE, Weisel RD, Wang CH, Fedak PW, Li RK, et al. C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells. *Circulation* 2004;109(7):833-6.
27. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke.

The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1999;100(7):736-42.

28. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165(5):500-8.

29. Shankar A, Mitchell P, Rohtchina E, Wang JJ. The association between circulating white blood cell count, triglyceride level and cardiovascular and all-cause mortality: population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2007;192(1):177-83.

30. Öngen Z. Aterotrombozun Fiziopatolojisi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi*;Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz 2004;4:186-91.

31. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri* 2006;2(J Int Med Sci):1-9.

32. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329(27):2002-12.

33. Schmidt HH, Walter U. NO at work. *Cell* 1994;78(6):919-25.

34. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* ;4:385-391. 1993.

35. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272(34):20963-6.

36. Falk E, Fuster V. *Atherogenesis and its Determinants*. 10th ed. USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001.

37. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
38. Poole JC, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. J Pathol Bacteriol 1958;75(2):245-51.
39. Ridger V, Krams R, Carpi A, Evans PC. Hemodynamic parameters regulating vascular inflammation and atherosclerosis: a brief update. Biomed Pharmacother 2008;62(8):536-40.
40. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420(6917):868-74.
41. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. Lab Invest 2005;85(1):9-23.
42. Tokgozoğlu L. Akut koroner sendromdan infeksiyon ve inflamasyonun rolü ve klinik önemi. . Türk Kardiyoloji Dergisi. 2001; 4(3)(ek-1):6-11
43. Torun E. Erciyes Medical Journal 2004;26(3):126-31.
44. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. İstanbul: Argos Yayınları; 2001.
45. Raitakari OT, Pitkanen OP, Lehtimäki T, Lahdenperä S, Iida H, Ylä-Herttuala S, et al. In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. J Am Coll Cardiol 1997;30(1):97-102.
46. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis 1998;137 Suppl:S33-8.

47. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362(6423):801-9.
48. Mark T QS, Loren G, Fong DS. . *Proc.Natl Acad Sci USA*, ;84:. Oxidatively modified low density lipoproteins:A potential role in recruitment and retention of monocyte /macrophages during atherogenesis. 1987;84:29995-98.
49. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;71(4):1207-10.
50. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973;70(6):1753-6.
51. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996;272(5262):685-8.
52. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983;52:223-61.
53. Geng YJ, Hansson GK. Interferon-gamma inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 1992;89(4):1322-30.
54. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93(2):241-52.
55. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996;93(4):672-82.

56. Davies M. the Atherogenesis and its determinants. tenth. ed. USA Mcgraw- Hill Companies. ; 2002.
57. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316(22):1371-5.
58. Kaski J. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. Eur Heart J 2003;24:291-293.
59. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. Circulation 1994;89(6):2570-7.
60. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. Eur Heart J 2003;24(4):329-36.
61. Abononu GB. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri ve C-Reaktif Proteinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği. . 2005.
62. Klavuzu KAHYvT. Türk Kardiyoloji Derneği; 2002.
63. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L (editor). Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002:2-22.
64. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. J Clin Invest 1997;100(11):2793-9.

65. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005;66(2):286-94.
66. Komsuoğlu B. *Kardiyoloji, Trabzon. Karadeniz Üniversitesi Basımevi*, 1985; 89-107.
67. Roger V. Jacobsen SJ., Weston SA., et al: Trends in Heart Disease Deaths in Olmstead Country Minnesota . 1979-1994, *Mayo Clin proc* 1999;74:651. .
68. Rich - Edwards J, Manson J, Hennekine C, Burin J. The primary prevention of coronary heart disease in women . *N Eng Med J* , 1995; 332 1758-66.
69. Kitler M. Coronary disease are the gender differences? *Eur Heart J* , 1994;15-409-17.
70. Kannel W. Neaton JD, Wentwort D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MO. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986;112:825-836.
71. Lacroix A. Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med* ;324:1619-1625. 1991.
72. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130(3 Pt 1):580-600.
73. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11(5):462-71.
74. Cordan C. Yeşilbursa D, Baran İ, Güllülü S. *Kardiyoloji, Bursa. Uludağ Üniversitesi Basımevi*,2005; 21-24.

75. Böttcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smoker and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* ; 6: 299-302. 1996.
76. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991;44(9):871-6; discussion 7-80.
77. Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, George BS, Kereiakes D, Phillips HR, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(2):298-303.
78. Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 1996;48(1):3-19.
79. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342(1):1-8.
80. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998;97(18):1876-87.
81. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama* 1996;275(20):1571-6.
82. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge : Harvard University Pres ; 1980.
83. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 1987;60(9):1E-8E.

84. Falk E. Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1989;196:33-41.
85. McGill HC, Jr., Strong JP, Tracy RE, McMahan CA, Oalman MC. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(12):2222-8.
86. McGill HC, Jr., McMahan CA, Tracy RE, Oalman MC, Cornhill JF, Herderick EE, et al. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(7):1108-18.
87. Tırıklı A. İmmünosüpressif İlaç Olan Micophenolatemofetil'in Stent Sonrası Gelişen İntimal Hiperplazi Üzerindeki Etkisi. Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2004.
88. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38.
89. Pyorola K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis : an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev*;3:463. 1987.
90. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995;130(1):51-8.

91. Lehto S, Pyorala K, Miettinen H, Ronnema T, Palomaki P, Tuomilehto J, et al. Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994;236(3):291-7.
92. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993;16(12):1615-8.
93. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34(1):29-34.
94. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2002;106:286-288.
95. Holmes DR, Jr., Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary artery disease in twins. *Br Heart J* 1981;45(2):193-7.
96. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi: Argos İletişim Hizmetleri. istanbul:2-22; 2002.*
97. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığının Yeni Risk Faktörleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma* 2003;1:4-15.
98. Domaniç N. Koroner Kalp Hastalığından Korunmada Statinler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma* 2003;1:61-73.
99. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, Evaluation and treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
100. Crawford M, DiMarco J, Asplund K, Carabello B, Drexler H, Falk Eea. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: AND,2003.

101. Türkölmez Ş. Miyokard perfüzyon sintigrafisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006;59:115-8.
102. Tırıklı A. İmmünoşüpresif İlaç Olan Micophenolatemofetil'in Stent Sonrası Gelişen İntimal Hiperplazi Üzerindeki Etkisi. Uzmanlık Tezi EFÜTF, Kardiyoloji Bölümü, 2004.
103. Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity. *Front Horm Res* 2008;36:182-97.
104. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2):84-9.
105. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47(6):913-7.
106. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(6):212-7.
107. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46(5):860-7.
108. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):847-50.
109. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-12.
110. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Kloting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2008.

111. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res* 2008;36(4):625-9.
112. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(30):10610-5.
113. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339(1):430-6.
114. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(2):372-7.
115. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(5):996-1003.
116. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14(12):1132-43.
117. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S71-7.
118. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21(6):697-738.
119. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 1992;41(11):1422-8.

120. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):247-51.
121. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51(9):2734-41.
122. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996;42(6 Pt 1):942-6.
123. Çamur N. Koroner Ateroskleroz ve Myokard İnfarktüsünde Ortalama Trombosit Hacminin Öngörüşel Değeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği. 2004.
124. Eryılmaz Y, Feyzioğlu H, Başal U. Hipoadiponektinemi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki. XXII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 2006:25.
125. Diez J, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
126. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79-83.
127. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100(25):2473-6.
128. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96(5):1723-32.

129. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277(29):25863-6.
130. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2764-2769. .
131. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(2):213-20.
132. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004;90:528-533. .
133. Pilz S, Mangge H, Wellnitz B, Seelhorst U, Winkelmann BR, Tiran B, et al. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4277-86.

6. ÖZGEÇMİŞ:

1979 Yılında Şanlıurfa da doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Şanlıurfa da tamamladım. 1997 yılında girdiğim 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2003 yılında mezun oldum. Haziran 2004 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesinde Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.