

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

**ATEROSKLEROTİK OKLÜZİV KORONER ARTER HASTALIĞI VE
KORONER ARTER EKTAZİSİ İLE NORMAL KORONER ARTER
ANATOMİLİ OLGULARDA SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. ÜNAL ÖZTÜRK
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. ILGIN KARACA

ELAZIĞ 2007

Kardiyoloji uzmanlık tezimi, 1997 yılında ani kardiyak ölüm sonucu kaybettiğim sevgili babam Cengiz ÖZTÜRK'ün anısına ithaf ediyorum.

TEŐEKKÜR

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

Tez çalıŐmamın planlanması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı; Doç. Dr. Ilgın KARACA, Uzm. Dr. Perihan ÖZTÜRK, Yrd. Doç. Dr. M. Necati DAğLI, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ATASEVEN, Teknisyen Seyfullah TAŐDEMİR ve Hem. Safiye TAZE'ye teŐekkürü ayrı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim esnasında beraber çalıŐtıđım değerli asistan arkadaşlarıma, ayrıca kardioloji kliniği, kateter ve ekokardiyografi laboratuvarlarında görevli; hemŐire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma teŐekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sevgili anneme ve kardeŐlerime tüm kalbimle teŐekkürlerimi sunarım.

Sabrını, sevgisini ve yardımını esirgemeyen sevgili eŐim Uzm. Dr. Perihan ÖZTÜRK'e ve varlığı ile hayatımızı renklendiren sevgili oğlum C. Kutay ÖZTÜRK'e tüm kalbimle teŐekkür ederim.

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. ATEROSKLEROZ.....	4
3.1.1. Tanım.....	4
3.1.2. Epidemiyoloji.....	4
3.1.3. Aterogeneizde Rol Alan Hücre ve Yapılar.....	5
3.1.3.1. Normal Arter Duvarı.....	5
3.1.3.2. Endotel Hücresi.....	5
3.1.3.3. Düz Kas Hücreleri (DKH).....	5
3.1.3.4. Makrofajlar.....	5
3.1.3.5. Trombositler.....	6
3.1.3.6. T-Lenfositleri ve immünite.....	6
3.1.4. Aterogeneizde Rol Alan Maddeler ve Aterogeneizdeki Rollerini.....	6
3.1.4.1. Nitrik Oksit (NO).....	6
3.1.4.2. Adezyon Molekülleri.....	6
3.1.4.3. Sitokinler.....	7
3.1.4.4. Büyüme Faktörleri.....	7
3.1.5. Aterogeneizde Temel Basamaklar.....	8
3.1.5.1. Endotel Disfonksiyonu.....	8
3.1.5.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu.....	9
3.1.5.3. Köpük Hücre Oluşumu.....	9
3.1.5.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu.....	10
3.1.5.5. Fibröz Kılıf Oluşumu.....	11
3.1.5.6. İmmün Mekamizmalar.....	11
3.1.5.7. Plak Vaskülarizasyonu.....	11
3.1.5.8. Yeniden Biçimlenme (Remodelling).....	11
3.1.6. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması.....	12
3.1.6.1. Klasik Sınıflama.....	12

3.1.6.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması.....	13
3.1.7. Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki.....	16
3.1.7.1. Karalı (Stabil) Aterosklerotik Plak.....	16
3.1.7.2. Karasız (Anstabil) Aterosklerotik Plak.....	16
3.1.8. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	17
3.1.8.1. Lipoproteinler.....	18
3.1.8.2. Sigara.....	19
3.1.8.3. Hipertansiyon.....	20
3.1.8.4. Diabetes Mellitus (DM).....	20
3.1.8.5. Aile Öyküsü.....	21
3.1.8.6. Cinsiyet.....	21
3.1.8.7. Yaş.....	21
3.1.9. Koroner Arter Hastalığının Tanısı.....	22
3.1.9.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Olmayan Tanısı.....	23
3.1.9.2. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tanısı.....	24
3.1.10. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları.....	24
3.2. KORONER ARTER EKTAZİSİ.....	25
3.2.1. Tanım.....	25
3.2.2. Epidemiyoloji.....	26
3.2.3. Dağılım.....	26
3.2.4. Etiyoloji.....	26
3.2.5. Patafizyoloji.....	27
3.2.6. Koroner Ektazinin Anjiyografik Akım Özellikleri ve Sınıflandırılması.....	28
3.2.7. Klinik.....	28
3.2.8. Tedavi.....	29
3.3. ADİPONEKTİN.....	30
3.3.1. Adiponektinin Antiinflamatuvar ve Antiaterojenik Özellikleri.....	32
3.3.1.1. İnvitro Adiponektin Çalışmaları.....	33
3.3.1.2. Hayvanlarda Deneysel Adiponektin Çalışmaları.....	34
3.3.1.3. Klinik Çalışmalarda Adiponektin ve Aterosklerotik Hastalıklar.....	35

3.3.1.3.1. Adiponektin ve Erken Aterosklerotik Hastalık.....	35
3.3.1.3.2. Adiponektin ve Koroner Arter Hastalığı.....	35
3.3.1.4. Obezite, Metabolik Sendrom ve Tip II Diyabette Adiponektin.....	37
3.3.2. Terapotik Ajan Olarak Adiponektin.....	38
3.3.2.1. Adiponektin Seviyelerini Arttıran Tedaviler.....	38
3.3.2.2. Aterosklerotik Hastalıklarda Adiponektin Tedavisi.....	39
4. MATERYAL VE METOD.....	40
4.1. Hasta Grubu.....	40
4.2. Koroner Anjiyografi ve Kantitatif Koroner Ölçümler.....	40
4.3.Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması.....	42
4.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	42
4.5. Kan Ölçümleri.....	42
4.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	43
5. BULGULAR.....	44
6. TARTIŞMA.....	57
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo I: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre).....	17
Tablo II: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre).....	18
Tablo III: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III'e göre).....	19
Tablo IV: Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin genel sınıflaması.....	22
Tablo V: Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları.....	25
Tablo VI: Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları.....	25
Tablo VII: Markis ve arkadaşlarının koroner ektazi sınıflaması.....	28
Tablo VIII: Grupların demografik özellikleri.....	44
Tablo IX: Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri.....	45
Tablo X: Kontrol ve KAE grubu olgularının ortalama koroner damar çapı ve çap indeksleri.....	46
Tablo XI: KAE olgularının ektatik segment dağılımları (Markis ve ark.'na göre).....	50
Tablo XII: Grupların adiponektin, akut faz reaktanları, insülin ve insülin rezistansı değerleri.....	51
Tablo XIII: Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin adiponektinin ile korelasyonları.....	53
Tablo XIV: KAH grubundaki bazı parametrik verilerin adiponektinin ile korelasyonları.....	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Aterosklerotik plak evreleri (AHA'ya göre).....	15
Şekil 2: Adiponektinin yapısı.....	31
Şekil 3: Adiponektinin antiaterojenik etkilerinin moleküler mekanizması.....	32
Şekil 4: Adiponektinin antiaterojenik etkileri.....	34
Şekil 5: Koroner ektazi saptanan bir hastada ana koroner arter, sol ön inen arter ve sirkumfleks arter proksimallerinden kantitatif koroner ölçümler.....	41
Şekil 6: Ana koroner arterde tespit edilen ektazinin 20 derece kranial 0 derece anterior-posterior anjiyografik görüntüsü.....	47
Şekil 7: Sol ön inen arter proksimal-orta segmentinde tespit edilen ektazinin 45 derece sağ ve 30 derece kaudal projeksiyondaki anjiyografik görüntüsü.....	48
Şekil 8: Sağ koroner arterde tespit edilen ektazinin 45 derece sol oblik projeksiyondaki anjiyografik görüntüsü.....	49
Şekil 9: Kontrol, AOKAH ve KAE gruplarının adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
Şekil 10: Kontrol ve KAH grubularının adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 11: KAH grubunda adiponektin ve yaş arasındaki korelasyon ilişkisi.....	54
Şekil 12: KAH grubunda adiponektin ve HDL kolesterol arasındaki korelasyon ilişkisi.....	55
Şekil 13: KAH grubunda adiponektin ve VLDL kolesterol arasındaki korelasyon ilişkisi.....	55
Şekil 14: KAH grubunda adiponektin ve trigliserit arasındaki korelasyon ilişkisi.....	56

KISALTMALAR LİSTESİ

- ACBG: Aortokoroner by-pass greftleme
ACE: Anjiyotensin konverting enzim
AcrP30: Adipocyte complement-related protein of 30 kDa
AdipoR: Adiponektin reseptör
AHA: Amerikan Kalp Derneği
AKS: Akut koroner sendrom
AOKAH: Aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı
apM1: Adipose most abundant gene transcript 1
apoE-KO: Apolipoprotein E eksik fare
ATP III: Üçüncü erişkin tedavi paneli 3
ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri
bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü
CASS: Coronary Artery Surgery Study
CRP: C-Reaktif protein
CX: Sirkumfleks arter
DAB: Diyastolik arter basıncı
DKH: Düz kas hücresi
DM: Diyabetes mellitus.
EGF: Epidermal büyüme faktörü
FBF: Ön kol kan basıncı ölçümü
FATP-1: Yağ asit taşıyıcı protein-1
GBP 28: Gelatin-binding protein of 28 kDa
HB-EGF: Heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1
IDL: Orta yoğunlukta lipoprotein
IMT: İntima media kalınlığı
IR: İnsulin rezistansı

IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1
IVUS: İntravasküler ultrasonografi
KAE: Koroner arter ektazisi
KAH: Koroner arter hastalığı
LAD: Sol ön inen arter
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LM: Ana koroner arter
MCP-1: Monosit kemotaktik protein-1
MCSF-1: Monosit koloni stimüle edici faktör-1
MI: Miyokard infarktüsü
mmLDL: Çok az değiştirilmiş LDL
MMPs: Metalloproteinazlar
MS: Metabolik sendrom
NCEP: National Cholesterol Education Program
NK-κB: Nükleer faktör κB
NO: Nitrik Oksit
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PECAM-1: Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1
PCI: Perkütan koroner müdahale
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE: Prostaglandin E
PGI2: Prostaglandin I2
PPARs: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler
PTCA: Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti
RAS: Renin anjiotensin sistemi
RCA: Sağ koroner arter
SAB: Sistolik arter basıncı
SR-A: Sınıf A makrofaj çöpçü reseptörü
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri
TG: Trigliserit

TGF- β : Transforming büyüme faktörü- β

TKD: Türk Kardiyoloji Derneği

TNF- α : Tümör nekrotizan faktör- α

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VKI: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. ÖZET

Antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri ile aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin olduğu bildirilen adiponektin, adipoz dokudan salgılanan sitokinlerden biridir. Bu çalışmada amaç; aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı (AOKAH), Koroner arter ektazisi (KAE) ve normal koroner anatomili olgularda serum adiponektin düzeylerini karşılaştırmak ve adiponektinin, aterosklerotik KAH'ın belirlenmesinde ve öngörülmesinde, kabul edilen klasik risk faktörleri arasındaki yerini ve değerini araştırmaktır.

Çalışmaya 25 kontrol grubu, 25 AOKAH hasta grubu ve 38 KAE hasta grubu olmak üzere toplam 88 hasta alındı. Koroner anjiyografilerinde normal koroner anatomi tespit edilen kişiler kontrol grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubu hastalarının koroner damar çapları referans kabul edilerek, bu değerlerden 1.5 kat geniş segment/segmentleri olan hastalar KAE olarak, koroner damar çapında %70 stenoz saptanan hastalar ise AOKAH olarak kabul edildi. Adiponektinin KAH varlığını tahminde öngörüsül değeri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Serum adiponektin düzeyleri kontrol, AOKAH ve KAE gruplarında sırası ile; $6,73 \pm 4,0$; $3,30 \pm 1,96$ ve $4,31 \pm 2,02$ $\mu\text{g/dL}$ olarak tespit edildi. Adiponektin düzeyleri AOKAH ve KAE grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde düşüktü (sırası ile; $p < 0.001$, $p = 0.02$). Adiponektinin AOKAH ve KAE grubu olgularındaki düzeyleri ise, istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$). Adiponektinin KAH'ı tespit etmede istatistiksel olarak diğer risk faktörlerinden bağımsız ve ileri düzeyde anlamlı bir risk faktörü olduğu bulundu [$\beta = 0.725$, $p = 0.001$, %95 CI (0.604-0.870)].

Koroner arter hastalığının varyantı olarak kabul edilen KAE'de, serum adiponektin düzeyleri ile ilgili literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız ilkti. Biz KAE'de adiponektin düzeylerini düşük olarak bulduk ve AOKAH ile KAE arasında adiponektin düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Ancak adiponektin düzeylerinin KAH belirlenmesinde değerli bir sitokin olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, Koroner arter hastalığı, Ektazi

2. ABSTRACT

Comparison of the serum adiponectin levels in patients of atherosclerotic occlusive coronary artery disease and coronary artery ectasia with normal coronary anatomy

Adiponectin that is known have a protective role against atherosclerosis (in the beginning and at progression) with anti-inflammatory anti-atherogenic affect is one of the cytokins eluted from adipose tissue. The purpose of this study is to compare the levels of serum adiponectin in atherosclerotic occlusive coronary artery disease (AOCAD), coronary artery ectasia (CAE) and normal coronary anatomy and to investigate the status and the applicability of adiponectin among the accepted classical risk factors in determining and predicting atherosclerotic CAD.

Total of 88 patients were included in this study (25 control groups, 25 AOCAD groups and 38 CAE patient groups). The patients which are stated as normal coronary anatomy in their coroner angiographies are accepted as control group. By accepting as a reference the diameters of coroner arteries of control group patients, while the patients with 1.5 times larger segment/segments than references are accepted as CAE, the patients with %70 stenosis in their coronar artery diameters are accepted as AOCAD. The predicted value of adiponectin in the determination of CAD is evaluated with logistic regression analysis.

Serum adiponectin levels are determined in control, AOCAD and CAE groups as; 6.73 ± 4 , 3.3 ± 1.96 , 4.31 ± 2.02 , respectively. Adiponectin levels in AOCAD and CAE were manifestly low statistically according to control group ($p < 0.001$, $p = 0.02$, respectively). Adiponectin levels of AOCAD and CAE groups were similar statistically ($p > 0.05$). Adiponectin was found as a more important and independent risk factor than other risk factors in the determination of CAD [$\beta = 0.725$, $p = 0.001$, %95 CI (0.604 - 0.870)].

There is no study in literature about the serum adiponectin levels in CAE which is accepted as a variant of CAD. From this point of view, our study was the first about this subject. We have found the adiponectin levels as low in CAE and have not determined a meaningful difference between AOCAD and CAE in terms of serum adiponectin levels. However, we have agreed that the adiponectin levels can be a valuable cytokin in CAD determination.

Keywords: Adiponectin, Coronary artery disease, ectasia

3. GİRİŞ

Koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması ya da tıkanması sonucu oluşan hastalığa, koroner arter hastalığı (KAH) denir. Aterosklerotik damar hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. Bu hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. “Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000’e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi KAH’a bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (1).

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, erken aterosklerotik hastalık aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus (DM) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğüdür (2-4). Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda hastaların %50’den fazlasında bu risk faktörlerinin bulunmadığı saptanmıştır (5).

Koroner arter ektazisi(KAE) veya anevrizmal koroner arter hastalığı, koroner arterin bir bölümünün komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesine denir (6). Mevcut çalışmaların sonuçları incelendiğinde KAE’nin aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığının (AOKAH) bir parçası olduğu sonucuna varılmaktadır; zira KAE ve major darlık aynı arterde sık karşılaşılan bir durumdur (7). Ayrıca ateroskleroz için geçerli olan risk faktörlerinin, KAE’li hastalar içinde farklı olmadığı bildirmiştir (8). Bu nedenler ile KAE’nin, heterojen bir etyolojiye sahip olmakla birlikte genellikle koroner aterosklerozun bir varyantı olduğu kabul görmektedir (9).

Antiinflamatuvar ve antiaterogenetik etkileri olduğu gösterilen adiponektinin KAH’da belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur (10,11). Benzer şekilde adiponektinin aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin de olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (12). Literatürde, KAH ile benzer etyopatoloji ve kliniğe sahip olduğu bildirilen ve KAH’ın varyantı olduğu kabul edilen KAE’li olgularda, serum adiponektin düzeyleri ile ilgili bir çalışma tespit etmedik. Bu çalışmadaki amacımız plazma adiponektin düzeylerini; kontrol, KAE ve

AOKAH gruplarında karşılaştırarak öncelikle AOKAH ve KAE patolojilerinde irdelemektir. Adiponektinin, aterosklerotik KAH'ın belirlenmesinde ve öngörülmesinde, yaygın olarak kabul görmüş; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, aile öyküsü, sigara içimi ve kolesterol değerleri gibi klasik risk faktörleri arasındaki yerini ve olası öngörüsöl değerini araştırmak da bir diğer amacımızdır.

3.1. ATEROSKLEROZ

3.1.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar/ fibroproliferatif yanıtıdır. Hastalık; 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 (13).

3.1.2. 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 (14,15).

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 (16). "Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)"nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (17).

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 yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir (18).

3.1.3. Aterogeneizde Rol Alan Hücre ve Yapılar

3.1.3.1. Normal Arter Duvarı: Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki, lümeni çevreleyen tabakaya *İntima* 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 (19). 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, buyuna dizilmiş kollojen liflerden, vazavazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (17).

3.1.3.2. Endotel Hücresi: Endotel, arter duvarı ve kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Normal endotel, oldukça seçici geçirgen bir bariyer, nontrombojenik bir yüzey, pek çok vazoaaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. Lipoproteinler, albüminden çok daha büyük olduklarından endotel bariyerini ancak transsitoz ile geçebilir. Bu mekanizma lipoprotein reseptöründen bağımsızdır ve kan lipoprotein düzeyi ile ilişkilidir (3).

3.1.3.3. Düz Kas Hücreleri (DKH): 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 vazoaaktif maddelere yanıtsız kalırken PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludurlar. Düz kas hücresi de, makrofaj gibi lipoproteinleri fagosite edip, kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücreleri oluştururlar (3).

3.1.3.4. 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 stimüle 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 (3).

3.1.3.5. Trombositler: Trombositler içerdikleri α granüllerinde çok sayıda değişik mitojenler ve sitokinler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi 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 (21).

3.1.3.6. T-Lenfositleri ve immünite: Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ t-lenfositlerin bulunması, aterosklerozun patogeneğinde bağışıklık sisteminin, hatta belki de otoimmünitenin rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar, bağışıklık 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.

3.1.4. Aterogenezde Rol Alan Maddeler ve Aterogenezdeki Roller

3.1.4.1. Nitrik Oksit (NO): Endotelial NO sentaz tarafından salgılanır ve bilinen en güçlü vazodilatatördür. Endotel disfonksiyonunda asimetrik dimetilargininin yıkımının azalması ve düzeyinin artması, NO sentezini inhibe eder. Nitrik oksit sentezinin azalması ve karşılığında anjiotensin II ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin artması sonucu endotele bağlı vazodilatasyon bozulur. Vazokonstriksiyon gelişir. Trombosit agregasyonu kolaylaşır. Prostaglandin I₂ üretiminin azalması, tromboplastin ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretiminin artması da tromboza katkıda bulunur. Ayrıca NO, güçlü antiinflamatuvar etkisi ile aterosklerozun her aşamasında engelleyici rol oynar.

3.1.4.2. Adezyon Molekülleri: Normal endotel kaygan bir yüzeydir ve kan elemanlarının tutunmasına karşı direnç gösterir. Ancak endotel disfonksiyonu olduğunda, endotel inflamatuvar hücreler için yapışkan hale gelir. Bu durumdan 3 grup adezyon molekülü sorumludur. Selektinler (lökositlerde L-selektin, trombositlerde P-selektin, endotelde E-selektin), hücrelerin erken dönemde endotele zayıf bağlarla tutunmasında rol oynar. Daha sonra immünoglobülin yapısındaki adezyon molekülleri

olan ve endotel üzerinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) sayesinde lökositler endotele sıkıca tutunur. Bu moleküllerin ekspresyonunun artmasında transkripsiyon faktörlerinin rolü vardır. Lökositlerin üzerinde bulunan ve bu hücrelerin ICAM-1 ve VCAM-1'e bağlanmasını sağlayan adezyon molekülleri ise integrinlerdir (17).

3.1.4.3. Sitokinler: Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan ve yukarıda sözü edilen moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse aterom plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β , İnterlökin-4 ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler, endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Aterom plağında bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan MCP-1, daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeker. Lezyonda bulunan t-lenfositlerinin salgıladığı interferon- γ 'nın ise DKH'ların apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol oynadığına inanılmaktadır. İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek matris metalloproteinazlarının (MMPs) salgılamalarını uyarırlar ki, bu maddenin akut koroner sendromların (AKS) oluşumundaki yeri bilinmektedir. Sitokinlerin bir başka önemide AKS'nin prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır (3,22).

3.1.4.4. Büyüme Faktörleri:

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), trombositlerin α granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarıcı güce sahiptir. Mitojenik etki gösterdiği hücreler üzerinde aynı zamanda kemotaktik etkide gösterir. DKH reseptörlerine bağlanan PDGF, hücre siklusunu uyararak deoksiribonükleik asit (DNA) yapımına neden olur. Bunun sonucu hücrelerin bölünüp çoğalmasındır. Bu etkilerinin yanında PDGF, DKH'ların pinositoz yapmasını, protein ve ribonükleik asit (RNA) sentezini uyarır. Ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artar. Bir başka deyişle bu mitojen ile karşılaşan DKH'lar, hem proliferere olur hem de bağ dokusu sentezini arttırırlar (3).

Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlardan hücre zarı hasarı oluştuğunda salgılanır ve gerek DKH'ların gerekse endotel hücrelerinin proliferere olmasını uyarır.

Transforming Büyüme Faktörü- β (TGF- β), endotel hücreleri, trombositler bağ dokusu hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düşük dozlarda DKH'ların sekresyon ve proliferasyonunu uyarır. Yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca TGF- β ; kollojen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran bugüne kadar tanımlanmış en güçlü ajandır (17).

Heparin Bağlayan Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF), DKH'lar ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanır. DKH, için en az PDGF kadar etkili bir mitojendir. Aterosklerozdaki rolü halen araştırılmaktadır (3).

Nükleer transkripsiyon faktörler, nükleer faktör κB ve Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPARs) aterogeneizde önemli rolleri olduğu artık bilinmektedir.

Nükleer faktör κB (NK- κB), immun ve inflamatuvar mediatörlerin sentezinden sorumlu redoks duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Normalde aktivasyonu NO varlığı ile inhibe edilir. NO'nun azaldığı koşullarda ise aktiflenerek MCP-1 ve VCAM-1 gibi pek çok sitokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve MMPs'lerin gen ekspresyonlarını artırır.

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPARs), etkinleşmesi sonucunda; endotel hücrelerinde NO sentaz enzimi ve adezyon molekülleri düzeylerinin, monositlerin makrofajlara dönüşüm hızlarının, makrofajlarda çöpçü reseptör sayıları ve apoptozisin ayrıca plaktaki çeşitli sitokin düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir (17).

3.1.5. Aterogeneizde Temel Basamaklar

3.1.5.1. Endotel Disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur. Yapılan çalışmalar, KAH açısından aile öyküsü pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hastalıklı olan kişilerde, aile öyküsü pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II diabetlilerin birinci derece akrabalarında ve tip I diabetiklerde endotel disfonksiyonu bulunduğunu göstermiştir. Endotel disfonksiyonu varlığının KAH'ı öngördüğü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir. Yukarıda sıralananların yanında, sigara içenlerde, yaşlılarda, menapozdaki kadınlarda, hipertansiflerde, hiperhomosistinemisi bulunanlarda endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (17).

Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini başlıca şu şekillerde gösterir (17,23):

a-Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur.

b-Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir.

c-Aterotromboza karşı koruyucu olan NO yapım ve salgılanması azalır ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır.

d-Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin yıkımının azalması nedeniyle düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder.

e-Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlarda NO'ya bağlanarak aktivitesini bozarlar.

f-İnflamasyona eğilim artar.

3.1.5.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (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 (17). Okside LDL'nin aterogenezdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir (3,22,23):

a-Çöpçü reseptörlerle tanınarak makrofajlar ve DKH'larca fagosite edilir.

b-Endotel hücreleri ve DKH'lara sitotoksik etki gösterir.

c-Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.

d-Endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyarak monosit ve t-lenfositlerinin damar duvarına adezyonunu kolaylaştırır.

e-Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.

f-Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır.

g-İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler.

3.1.5.3. Köpük Hücre Oluşumu: Endotel hücresinde LDL molekülünün ilk modifikasyonu olur. Daha sonra mmLDL makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisi ile tekrar okside olur. Malondialdehit, apo B proteinin lizin halkasını değiştirir (24,25). Bu sayede okside LDL partikülleri makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerle tanınırlar. Böylece

makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF- α ve MMPs'ler gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlarlar (26).

Çöpçü reseptörler DKH'ların üzerinde de vardır. Düz kas hücreleri de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur. 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 (3,22).

3.1.5.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu: Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır. Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve DKH'nın yaşam süreleri bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda DKH proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğunun gösterilmesi, bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Buna karşılık makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ve dolaşımdaki monositlerinde sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Bu nedenle plaktaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasını engelleyen faktörün hücre ölümü olduğu fikri mantıklı görünmektedir. Nitekim ilerlemiş lezyonlarda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir. Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerinde etkisi olmakla beraber asıl mekanizma apoptozdur. Apoptozda, MCSF-1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra TNF- α 'nın da rolü vardır (3,22).

Bu sırada bir yandan DKH tarafından kollojen yapımı sürerken, diğer yandan DKH'ların ve makrofajların salgıladığı MMPs'ler tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır (27). Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (17).

3.1.5.5. Fibröz Kılıf Oluşumu: Olgunlaşmış aterom plağında lipit çekirdeğin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık, çoğunlukla DKH'lar ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur (3,22).

Lezyonun yaşı ilerledikçe DKH'ların sayıları da artar. Lezyonda kolojen sentezinden sorumlu oldukları için matriks yapılarının ve fibröz başlığın oluşması DKH'ların işidir (27). Düz kas hücrelerinin mediadan migrasyonu ve proliferasyonu; PDGF, bFGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir (3,17,22). Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Tümör nekrotizan faktör- α gibi inhibitörler ile bFGF gibi uyarıcılar, DKH'ların çoğalma hızını ayarlarlar. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini üretmelerini de uyarırlar. Makrofaj ve trombositlerden salgılanan TNF- α , güçlü bir bağ dokusu yapımı uyarıcısı olmasına karşın, bu güne dek bulunan en güçlü DKH proliferasyon inhibitörüdür (17). Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan DKH'lar tarafından kollojen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır.

3.1.5.6. İmmün Mekanizmalar: Plaktaki t-lenfositleri, DKH proliferasyonunu düzenler. T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- γ , DKH apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasına yol açar. B-lenfositler plakta bulunmalarına rağmen adventisyada bolca bulunurlar ve okside LDL'ye karşı antikor üretirler (3,22,28).

3.1.5.7. Plak Vaskülarizasyonu: Normal medya damarsız bir yapıdır. Ancak plak kalınlaştıkça, damar lümeninde taşınmakta olan oksijenin difüzyon ile damar duvarını beslemesi olanaksızlaştığından, adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar görülür. Bunun plak büyümesine bir yanıt mı olduğu yoksa katkıda mı bulunduğu henüz bilinmemektedir. Ancak bu damarlarda yoğun biçimde adezyon molekülü sunumu olduğu gösterilmiştir (29). Olasılıkla da monositlerin bir kısmı bu yoldan lezyona gelir (3,22). Yeni bulgular plak vaskülarizasyonu ile komplikasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Komplike olmuş plakların damar yoğunluğunun olmamışlara göre çok daha fazla olduğu saptanmıştır (17).

3.1.5.8. Yeniden Biçimlenme (Remodelling): Vasküler remodeling damar duvarının hücresel ve ekstrasellüler bileşenlerini kronik bir uyarıya karşı yeniden organize edebilmesidir (30). İlk kez 1987'de Glagov tarafından, büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişlemesi olarak tanımlanmıştır (31).

Son çalışmalarda remodelingin iki yönlü olduğu gösterilmiştir (30). Aterosklerotik plak gelişirken, damarın kendisi bu yeni oluşuma genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Bu biçimlenme damar açıklığının korunmasında önemli bir mekanizmadır. İnvasküler ultrasonografi (IVUS) yöntemlerinin gelişmesi sonucunda bu daha da anlaşılır olmuş, koroner anjiyografide, normal kabul edilen bazı damar bölümlerinde, aterosklerotik sürecin başladığı gösterilmiştir (32,33). Yeniden biçimlenmenin neden bazı lezyonlarda olup, bazılarında olmadığı henüz anlaşılammıştır. Son bulgular 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 (33). 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 (34).

Literatürde damar çaplarındaki azalma veya artışı tanımlayan birçok terim kullanılmaktadır (35). *Paradoksal küçülme, konstüriktif remodeling, negatif remodeling, iç remodeling ve yetersiz remodeling* damarlardaki küçülmeyi ifade ederken; *kompanzatuvar genişleme, dış, expansif, yeterli ve pozitif remodeling* damar çapındaki artışı tanımlamaktadır (36).

3.1.6. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması

3.1.6.1. Klasik Sınıflama:

a-Yağlı çizgi, on yaşın altındaki bir çocukta bile rastlanabilen bu lezyonlar makroskopik olarak kan akımına paralel sarı çizgiler şeklinde görülür. Temel olarak intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan oluşur. Bu lezyonların bir kısmı aynı kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerinde uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b-Yaygın intima kalınlaşması, intimada, bağ dokusu içinde çok sayıda DKH'lardan oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, t-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri öbür elemanlarıdır.

c-Fibröz plak, makroskopik olarak beyaz renkte ve genellikle damar yüzeyinden kabarıktırlar. Eğer lümen çapı kritik düzeyde daralmışsa klinik bulgular ortaya çıkar. İntima matriksi içinde çok sayıda DKH, çeşitli miktarlarda makrofaj ve t-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve hücre dışı lipid birikiminden oluşur. Tipik olarak

fibröz plak, çok yoğun bağ dokusundan oluşan bir fibröz başlık ile örtülüdür. Bu lezyona kanama, tromboz ve/veya kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyondan söz edilir (37).

3.1.6.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması:

Amerikan Kalp Birliği ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek 6 tipe ve 5 evreye ayırmıştır (38) (Şekil 1):

Evre 1: Genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler.

Tip I lezyon; En erken lezyondur. Yenidoğanların %45'inde saptanabilir. Az miktarda lipid birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. *Tip II lezyon;* Makrofaj sayısı artmıştır, ek olarak az sayıda t-lenfositleri, mast hücreleri ve lipid yüklü DKH'lar da bulunur. TipIIa lezyonlar, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur. TipIIb lezyonlar ise ilerlemezler. Tip I ve II lezyonlarda hücre dışında lipid birikintisi, matriks ve intima yapısında değişiklik yoktur. *Tip III lezyon;* Klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II lezyondan ayıran en önemli özelliği hücre dışı lipid birikintilerinin olmasıdır. Bu birikintiler derinlere doğru uzanarak intimanın bütünlüğünü de bozarlar.

Evre 2: Semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve tip Va lezyonları içerir. Bu lezyonlar komplike olmaya açıktır.

Tip IV lezyon; Özelliği, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı DKH, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır. Tip IV lezyonlara genellikle yeniden biçimlenme eşlik ettiğinden koroner anjiyografi ile saptanamaz, ancak IVUS, magnetik rezonans görüntüleme gibi tekniklerle görülebilirler. *Tip Va lezyon;* Temel özelliği lipit çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Fibroz yapıya, DKH'nın salgıladığı bağ dokusu proteinleri neden olur. Damarlanma daha belirgindir. Lezyon bu aşamada yeniden biçimlenme ile kompanse edilemeyecek kadar büyük olduğundan, anjiyografi ile düzgün yüzeyle plaklar olarak görülebilir.

Evre 3: Tip VI lezyonları içerir.

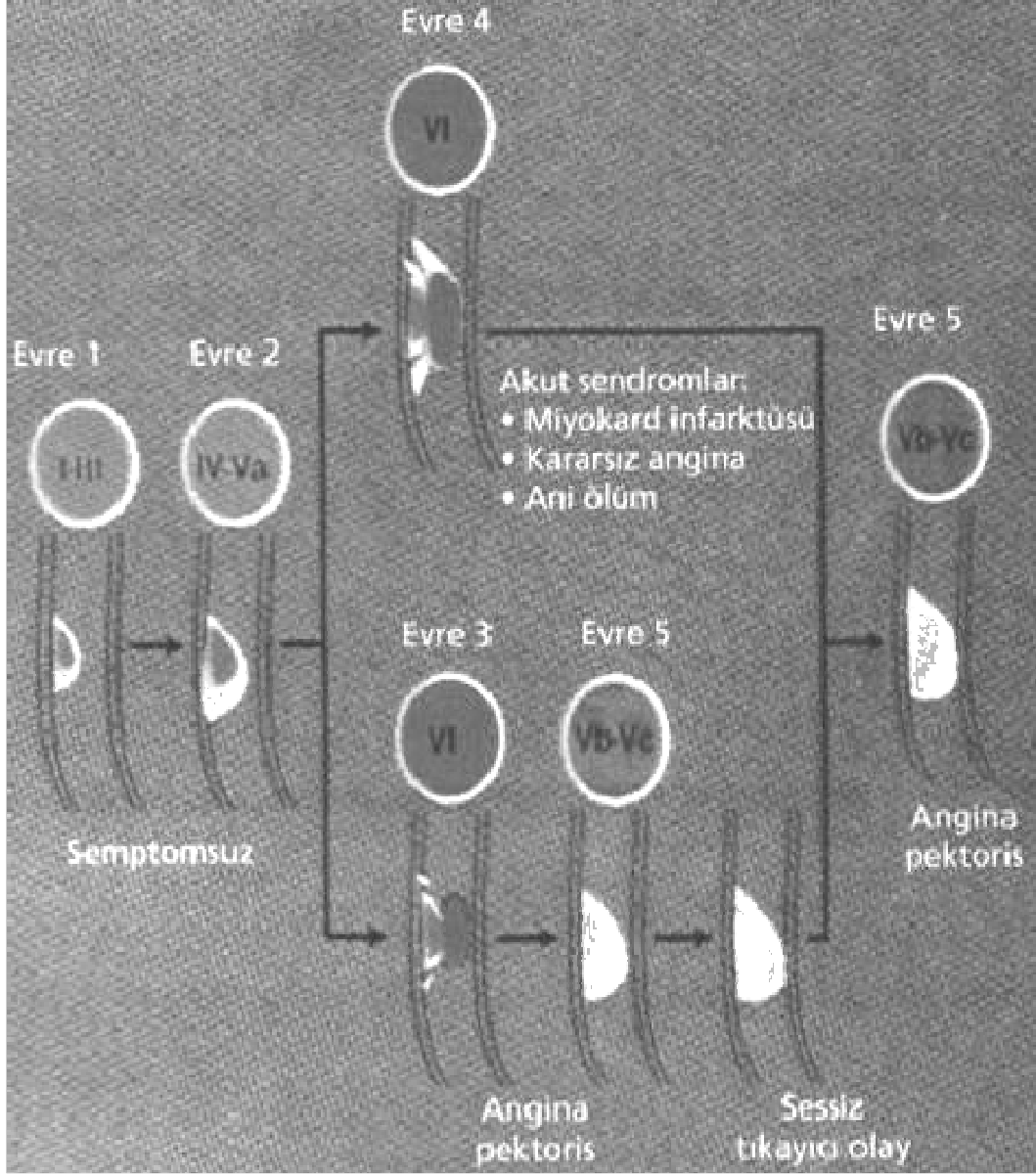
Tip VI lezyon; Evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, erozyonu, ülserasyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarları tıkarsa evre 4 lezyon oluşur.

Tıkayıcı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina pektorisine neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut komplike olmuş tip VI lezyonlar vardır. Tip VI lezyonun, evre 3'teki lezyondan farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Bu lezyon trombüsü tıkayıcıdır ve AKS'ye neden olur.

Evre 5: Tip Vb ve Vc lezyonlar bu evrede yer alırlar.

Tip Vb ve Vc lezyonlar; Evre 3 ve 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkayıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur. Damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturdukları için angina pektorisine neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kolleteral dolaşım oluştu ise klinik bulgu vermeden sessiz kalabilirler. Tip V lezyonların bu daha ileri evresinde lipid birikintileri medyaya kadar uzanarak DKH'nin dizilişini bozabilir. Adventisyada ise lenfositler, makrofajlar hatta köpük hücreleri bile görülebilir.



Şekil 1: Aterosklerotik plak evreleri (AHA'ya göre) (38)

Bu sınıflamasına AHA, 2003 yılında iki tip daha eklemiştir (39):

Tip VII lezyon; Ellili yaşlardan sonra plakların mineral içeriğinin artmaya başladığı gösterilmiştir. Kalsiyumun başını çektiği mineraller, eğer plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kaplıyorsa tip VII lezyon olarak adlandırılmıştır. Ayrıca bu lezyonların, birçok kez tekrarlayan hasar-onarım süreci nedeniyle, bağ dokusu içeriği de çok artmıştır.

Tip VIII lezyon; Lipid çekirdeğin bulunmadığı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı lezyonlardır. Lezyon içinde yer yer kalsiyum kümeleri de gözlenir.

3.1.7. Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki

3.1.7.1. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak: Komplike olma riski düşük olan plaklar kararlı plak olarak nitelendirilir. Kararlı plakta baskın yapı fibröz başlıktır. Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını oluşturan lipit çekirdek vardır; DKH ve kollojen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir. Düz kas hücreleri, plağın mekanik gücünü arttırmakla kalmayıp, proliferasyon olarak ve kollojen salgılayarak hasarlanmış plağın onarılmasını da sağlarlar. Kararlı aterosklerotik plakta lümen kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoristir.

3.1.7.2. Kararsız (Anstabil) Aterosklerotik Plak: Kolay hasar görebilecek, bir başka deyiş ile komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; kollojen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan lipit çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresine karşılık az sayıda DKH içerir. Tip IV ve Va lezyonlar, AHA sınıflamasına göre kararsız plaklardır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, AKS'lerin %80-90'ından sorumludurlar. Kararsız plakların hasarlanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktifleştirir. Bir yandan MMPs fibröz başlığı parçalarken, öte yandan sitokinler (interferon- γ ve TNF- α) DKH'ların proliferasyonu ve sentezini inhibe ettiğinden plağın onarım mekanizması da bozulmuş olur. Neticede zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve

prokoagulan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşır ve trombus oluşumunu tetiklerler. Bu da AKS'nin gelişmesine yol açar.

Bir ateroskleroz plağının komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daratması gerekmez. Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, eğer kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenecek AKS'ye yol açabilirler (17).

3.1.8. Ateroskleroz 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 (40).

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 ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (2-4).

Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır [Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III)] (41). Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (42). 2001'de yayınlanan NCEP ATP III (41) ve TKD'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki (4) kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo I ve Tablo II'de özetlenmiştir.

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

-
1. Aile öyküsü
 2. HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)
 3. LDL kolesterol (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 II: 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 yanısıra, KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

3.1.8.1. Lipoproteinler: 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. Yüksek LDL kolesterol düzeyi primer KAH risk faktörü olarak gözükmemektedir. Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Serum kolesterol düzeyleriyle KAH arasında tüm dünyada güçlü bir ilişki bulunmaktadır.

Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol düzeyi KAH'ı öngören güçlü bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir. Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer majör risk faktörleri gibi (sigara, HT ve DM) koroner aterosklerozu yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır. Bu durum özellikle total ve LDL kolesterol orta düzeyde yüksek olduğunda (190-250mg/dL ve 115-175mg/dL) geçerlidir.

Ateroskleroz LDL, orta yoğunlukta lipoproteinler (IDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) içeren aterojenik lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır. Lipoproteinlerin ateroskleroza yol açma kapasitelerinin kısmen büyüklüklerine bağlı olması arter duvarından geçemeyecek kadar büyük olan VLDL ve şilomikronların aterojenik olmamasını açıklar. En küçük lipoprotein olan

HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. Trigliseridlerin (TG) aterosklerozla bağlantısı tartışma konusudur. Küçük VLDL ve IDL'lere bağlı daha az şiddetli hipertrigliserideminin aksine şilomikronlara ve büyük VLDL formlarına bağlı hipertrigliseridemi aterojenik değildir. Son bilgiler hipertrigliserideminin bir KAH risk faktörü olduğunu daha iyi göstermektedir (13).

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 III'de özetlenmiştir (41).

Tablo III: 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

3.1.8.2. Sigara: Sigara ve tütün kullanımı gerek KAH ve gerekse diğer aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü durumundadır ve sigarayı bırakmak en önemli risk azaltıcı tedbirdir (43,44).

Sigara içme, sigara içiciliğinin yoğun ancak kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (<150mg /dL) toplumlarda olduğu gibi, tek başına KAH riskini artırmaz. Miyokard infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, ilki koroner aterosklerozu teşvik eder diğeri MI'ı tetikler.

Sigara trombusun aracılık ettiği olaylarda (MI) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın aterosklerozun sadece semptomlara yol açtığı durumlarla (angina pektoris) değildir. Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok (ateroskleroz) koronerlerde hızla tıkanmayla (tromboz) ilişkilidir. Miyokard infarktüsünde tromboliz sonrası sigara içenlerde, içmeyenlere oranla daha az rezidüel duvar hastalığı kalır.

Sigara sistemik hipertrombotik durumla (trombin üretimi, aktive trombositler, yüksek fibrinojen) ilişkilidir. Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağlantı, altta yatan aterosklerozla göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla MI riskinin hızla ve

ciddi şekilde azalması sorumlu sürecin gerilediğini gösterir. Tüm bu bulgulardan dolayı sigaranın aterojen değilde trombojen olduğu düşünülmektedir.

3.1.8.3. Hipertansiyon: Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik arter basınç (SAB) yükselir ve diyastolik arter basınç (DAB) düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmeye nabız basıncı; SAB ve DAB'dan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (13).

Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır (45). 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 (46).

3.1.8.4. Diyabetes Mellitus (DM): Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer risk faktörü Tip 2 DM'dir. Koroner arter hastalığı oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir. Total kolesterolü 150mg/dL'nin altında olan toplumlarda DM olan bireylerde bile aterosklerotik olaylar seyrekler. Bununla beraber DM, KAH riskini kadınlarda 7 kat, erkeklerde 2-3 kat artırmaktadır (13).

Diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı (IR) ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipidemisinin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış TG kapsamına almaktadır (40).

Diyabetes mellitus, trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (13).

3.1.8.5. Aile Öyküsü: Koroner kalp hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri hereditedir. Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner kalp hastalığı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ateroskleroz plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen ateroskleroz etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (47). Ailenin erken yaşta koroner kalp hastalığı tespit edilen üyelerinde diğer lipid ve nonlipid risk faktörlerinin bulunup bulunmaması, bu durumun risk faktörü olarak kabul edilmesini etkilemez (45).

3.1.8.6. Cinsiyet: Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmekte ve her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Total kolesterol 150 mg/dL üzerinde değilse ne erkekler ne de kadınlarda KAH gelişmemektedir (13).

3.1.8.7. Yaş: Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (40). 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 olur (13).

Ateroskleroza her hastada majör risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığı gibi klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. Nitekim, MI geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipid düzeyleri normaldir. Majör risk faktörlerindeki bu yetersizlik nedeni ile minör risk faktörleri dediğimiz bazı durumlarda aterosklerozun patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak minör risk faktörlerinin önemi majör faktörler kadar kuvvetli kanıtlara dayandırılmamıştır. Asıl etkilerinin majör faktörlere eğilim sağlayarak olduğu sanılmaktadır. Minör risk faktörleri arasında; obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir. Tüm bu sebepler dolayısıyla yeni risk faktörleri için arayışlar sürmektedir.

Son zamanlarda minör risk faktörlerinin yanında yeni risk faktörleri saptanmıştır: Hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği, infeksiyöz ajanlar (cytomegaloviruslar, chlamidya pnömonia, helicobakter pylori) gibi. Yeni risk faktörleri 2 sınıfa ayrılabilir; koagülasyon eğilimini arttıran faktörler

(fibrinojen, PAI-1, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII, faktör VIII, Von Willebrand faktör yüksekliği) ve inflamasyon göstergeleri (fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), Cu, Fe, İnterlökin-6, TNF- α gibi). Bu yeni risk faktörleri ile ilgili çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte eğer geniş epidemiyolojik çalışmalarda önemi kanıtlanırsa bunların da risk faktör modifikasyonu yapılırken göz önüne alınması gerekecektir (2,3,22,48-50).

Sonuç olarak, KAH ile ilgili olarak risk faktörlerinin üç gruba ayrılabilceğine dair fikir birliği vardır. Bunlar; sabit (modifiye edilemeyen) faktör grubu, temel (modifiye edilebilir) faktör grubu ve önemi tartışmaya açık olan diğer faktörler grubu olarak adlandırılır (18) (Tablo IV).

Tablo IV: Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin genel sınıflaması

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

3.1.9. Koroner Arter Hastalığının Tanısı

Koroner arter hastalıklarından korunma yöntemlerinin yanısıra doğru tanı ve tedavinin uygulanması da çok önemlidir. Girişimsel olan ve olmayan çok sayıda tanı yöntemi olmakla beraber, koroner anjiyografi bizim için altın standart olmaya devam etmektedir.

3.1.9.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Olmayan Tanısı:

Egzersiz elektrokardiyografi stres testi; Gerek KAH tanısı, gerekse prognoz ve revaskülarizasyon sonrası değerlendirme amacıyla uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygun hastalarda çok güvenli bir prosedürdür. Ortalama duyarlılık %70, özgüllük ise %75 dolayındadır.

Miyokard perfüzyon tek foton emisyon kompütarize tomografi; Talyum-201 yada teknesyum-99m işaretli maddelerden birisi (sestamibi, tetrafosmin) ile tek foton emisyon kompütarize 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 tekniği olarak ortaya çıkmıştır. İşlemin duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %93 dolayındadır. En önemli avantajı miyokardiyal canlılık hakkında bilgi vermesidir.

Egzersiz radyonüklid ventrikülografi; Stres koşullarında global ve bölgesel ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, KAH'ı saptamak ve sonlanımı değerlendirmek için miyokard perfüzyon sintigrafisine bir alternatiftir. Ancak duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür. Bu nedenle çok tercih edilen bir yöntem değildir.

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.

Elektron ışını kompütarize tomografi; koroner arter duvarındaki kalsiyum, koroner ateroskleroz için duyarlı ve özgül bir belirteçtir. Semptomatik ya da asemptomatik hastalarda EBCT görüntüleme bilgisi kullanılarak, aterosklerotik olay riskini saptamak için koroner arter kalsiyum skoru geliştirilmiştir. Koroner arter kalsiyum skoru yüksek olan hastalarda koroner olay insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir. Yaygın kullanımı için daha geniş klinik deneyimlere ihtiyaç vardır.

Kardiyak magnetik rezonans görüntülem, kardiyovasküler morfoloji, fonksiyon, perfüzyon ve canlılığı değerlendirmede çok değerli bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Hatta koroner damarların görüntülenmesi bile mümkün olabilmektedir. Kardiyak MR, istirahatte bölgesel duvar hareketi, global sol ventrikül fonksiyonu, miyokardiyal perfüzyon, canlılık, metabolizma ve KAH hakkında çok

değerli bilgiler vermektedir. Bazı çalışmalarda duyarlılık %81, özgüllük %99 olarak gösterilmiştir ancak bu yöntem daha geniş tecrübelerle ihtiyaç duymaktadır.

3.1.9.2. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tanısı:

Koroner anjiyografi; Bir takım kısıtlılıklarına rağmen günümüzde halen KAH tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Tıkaçıcı KAH için kesin tanı konulmasında yararlı bir prosedürdür. Kabul edilebilir bir komplikasyon oranına sahiptir. Bu komplikasyonlar inme, akut MI, böbrek yetersizliği, allerjik reaksiyonlar, periferik damar yaralanmaları ve ölümdür. Koroner anjiyografi damarlardaki darlığın derecesi ve lokalizasyonunu göstermektedir. Ancak anjiyografik görüntülerin değerlendirilmesinde önemli ölçüde gözlemciler arası uyumsuzluk izlenmektedir.

Yüksek maliyetinden dolayı her göğüs ağrılı hastaya kesin tanı amacıyla rutin olarak yapılması önerilmez. Öncelikle girişimsel olmayan testler düşünülmelidir.

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

Koroner anjiyoskopi; Küçük fiberoptik endoskoplara kullanılarak koroner arter lümeni içerisinden direk olarak görsel inceleme yapma metodudur. Kan, distalde tuzlu su püskürten proksimal oklüzyon balonuyla görüntü alanından uzaklaştırılır. Bu yöntem aterosklerotik plaklarla ilgili patofizyolojik bilgiler sağlamıştır ancak rutin kullanımda sabit bir yer elde edememiştir.

İntravasküler ultrasonografi (IVUS); Kateter uçlu iki boyutlu bir ultrason probu kullanılarak yapılan girişimsel bir işlemdir. Arter lümeni ve duvarını aynı anda gösterir. Şüpheli bir lezyonun ve çevresinin çok açık olarak görüntülenmesini, koroner anjiyografik olarak saptanamayan lokal hastalığın yada intimal diseksiyonların tanınmasını ve arteriyel duvar yada plak içerisinde kalsifikasyonun saptanmasını sağlar. Tedavinin seçimini etkileyebilir. Rutin olarak kullanılmayan pahalı bir işlemdir. Daha çok çalışma amaçlı kullanılmaktadır (18).

3.1.10. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları

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.

Tablo V: Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları

1-Aspirin
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)

Tablo VI: Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları

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

Koroner arter hastalığında tedavinin amacı, semptomları gidererek yaşam kalitesini artırma yanında, MI ve MI'ya bağlı ölümleri önlemektir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı ilaçlar her iki amaca da hizmet eder. Bazı durumlarda revaskülarizasyon gibi girişimlere de ihtiyaç duyulabilir. Aterosklerotik risk faktörlerini araştırma, değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmeye yönelik çabalar ve prognozu etkileyecek yaşam tarzı değişikliklerini içeren genel tedbirler tedavinin önemli bir bölümüdür (45).

3.2. KORONER ARTER EKTAZİSİ

3.2.1. Tanım

Falsetti ve ark. (51) ile Befeler ve ark. (52) ayrıca ‘‘Coronary Artery Surgery Study (CASS)’’da (6); KAE veya anevrizmal KAH, koroner arterin bir bölümünün komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmıştır. Tunick ve ark. ise, fusiform genişlemeler ektazi olarak

değerlendirilebileceği için, lokal sferik veya sakküler genişlemeler için “diskret anevrizma” ifadesini kullanmışlardır (53). Kruger ve ark. (54) koroner arterdeki genişlemenin normal segment kalibrasyonuna göre 2 kattan fazla olmasını anevrizma olarak tanımlarken, bazı çalışmalarda anevrizma çapı, normalin 3 katı veya daha fazlası olarak tarif edilmiştir (55).

3.2.2. Epidemiyoloji

Koroner arter ektazilerini araştıran çalışmaların en büyüğü olan CASS’da 20087 hastanın 978’inde (%4.9) KAE saptanmıştır (6). Koroner anjiyografi ile incelenen 3900 hastada yapılan bir başka çalışmada ise KAE %5.3 oranında görülmüştür (31). Hindistan’da yapılan bir çalışmada da KAE %10 olarak tespit edilmiştir (56).

3.2.3. Dağılım

Sağ koroner arterin (RCA) proksimal ve orta segmentleri KAE’nin en sık görüldüğü yerlerdir. Bunu sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (CX) izler. Ana koroner arterde (LM) ektazi oldukça nadirdir (6,8,56,57). Ektatik segmentte anlamlı darlık, komşu normal segment çapının yarısı ve üzerindeki darlıkları kapsar. Demopoulos ve ark. koroner darlığın; ektatik olmayan koronerlerde en sık LAD’de, ektatik koronerlerde ise en sık RCA’da izlendiğini bildirmişlerdir (8).

3.2.4. Etiyoloji

Koroner arter ektazi ve anevrizmaları koroner patolojilerin nadir formlarıdır. Konjenital veya kazanılmış kökenli olabilirler (7,58).

Yetişkinlerde altta yatan en sık durum KAH’dır (58). En büyük anjiyografik KAE çalışması olan CASS’da KAE hastalarının %90.8’inde, diğer bir çalışmada ise %82’inde anlamlı koroner darlık saptanmıştır (6,59). KAH ile olan bu sık birliktelik, ortak mekanizmalar olduğunu veya KAE’nin KAH’ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. Diğer etyolojik nedenler arasında; *Sifiliz, Poliarteritis Nodosa, Takayasu Arteriti, Kawasaki Hastalığı, Skleroderma, Ehlers-Danlos Sendromu, travma (PTCA), bakteriyel ve mikotik enfeksiyonlar, herbisit ve nitrit ürünlerine maruz kalma* sayılabilir (58,60).

Koroner arter ektazisinin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, cinsiyet açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (7,8,61). Bazı çalışmalarda koroner ektazide hipertansiyonun daha sık gözleendiği bildirilirken, bazılarında ise hipertansiyon ile ilişkisi saptanmamıştır (6,8,59). Bir çalışmada;

koroner ektazi, DM dışındaki klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (62). Demopoulous ve ark. ise KAE ile birlikte kritik darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli KAH olan hasta grupları arasında; hiperlipidemi, hipertansiyon, DM sıklığı bakımından fark olmadığını ve KAE'nin her iki cinsde eşit sıklıkta olduğu ve sigaranın KAE için risk teşkil etmediği bildirdiler (8). Çalışmaların çoğunda KAE yaş ile ilişkili bulunmamıştır (8,59). Sudhir ve ark. ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, diğer koroner aterosklerozlu hastalara oranla KAE'nin daha fazla görüldüğünü ve bunun düşük HDL düzeyleri ile güçlü bir ilişki gösterdiğini saptamışlar; lipoprotein metabolizmasındaki bir bozukluğun anevrizmal KAH'a yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (63). Genda ve ark ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında ilişki saptamamışlardır (64).

3.2.5. Patofizyoloji

Koroner arter ektazisinde temel histopatolojik değişiklik intimal proliferasyon ve plak mataryelinin media tabakasına yayılmasıdır. Aterosklerotik destrüksiyona uğramış ve incelmış media tabakası duvar stresi ile darlık öncesinde ve sonrasında dilatasyona uğramaktadır (65). Mevcut çalışmaların sonuçları incelendiğinde KAE'nin oklüziv koroner aterosklerozisin bir parçası olduğu sonucuna varılmaktadır; zira KAE ve major darlık aynı arterde sık karşılaşılan bir durumdur (7). Aterosklerozda da vasküler media tabakası incelik (66,67). Aterosklerozun eşlik ettiği KAE olgularının histopatolojik incelemelerinde intima ve mediada yaygın dejenerasyon olduğu, DKH'nın yerini hiyalinize kollajenin aldığı ve damar çeperinin incelendiği saptanmıştır (58). Glagov ve ark. aterosklerotik plağın insan koroner arter yüzey alanını daraltmaya başladığı alanlarda kompensatuvar genişlemenin de başladığını belirtmişlerdir (31). Mekanizması tam olarak ortaya konamamakla birlikte, plak hacmi iç elastik laminanın %40'ına ulaştığında bu kompensatuvar genişleme duraklamaktadır. Venlerin media tabakası ince olduğu için, safen ven greftleri ektazi ve anevrizma gelişimine yatkınlık gösterirler (58).

3.2.6. Koroner Ektazinin Anjiyografik Akım Özellikleri Ve Sınıflandırılması

Koroner arter ektazisi saptanan olgularda koroner anjiyografide bozulmuş kan akımının göstergesi olarak 3 akım paterni izlenmektedir (68):

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (Slow flow)
2. Segmental ileri-geri akım fenomeni “Back flow fenomen”(Milking fenomen)
3. Dilate koroner segmentte radyopak maddenin lokal depozisyonu (Stazis)

Markis ve arkadaşları KAE’yi, tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayırmışlardır (69) (Tablo VII).

Tablo VII: Markis ve arkadaşlarının koroner ektazi sınıflaması

Tip1: İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi
Tip2: Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi
Tip3: Bir damarda diffüz ektazi
Tip4: Bir damarda lokalize ektazi

3.2.7. Klinik

Koroner arter ektazisinin koroner akımda yavaşlamaya, türbülant akıma, in situ tromboza yol açarak iskemiye ve MI’ya neden olduğu ileri sürülmektedir (69,52). Eşlik eden anlamlı koroner arter darlığı olmayan KAE’li hastalarda, koroner olay sıklığı koroner arterleri normal olan bireylere göre daha fazladır (8,69). Aterosklerotik olmayan ektatik koroner arterler trombus oluşumu, vazospazm ve spontan diseksiyona zemin oluşturabilirler (70). Koroner arter ektazisi genellikle asemptomatik seyredir. Semptomatik olgular genellikle efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber kararsız angina ve MI ile de karşımıza çıkabilir. Mikroemboliler ile koroner perfüzyonun bozulması ventrikül aritmilerine ve ani ölüme yol açabilir (58). Bu semptomlar anlamlı darlığın olmadığı KAE olgularında da görülebilir. Anlamlı koroner darlığın eşlik ettiği KAE olguları ile sadece koroner arter darlığı olan hastalar arasında angina, MI ve ölüm oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Koroner

arter darlığının eşlik etmediği izole KAE de masum bir olay değildir. Bir çalışmada izole KAE olan hastaların %39'unda, başka bir çalışmada ise %29'unda geçirilmiş MI veya angina öyküsü bildirilmiştir. Bu çalışmalarda MI yerleşimi ile ektatik olan arter uyumlu bulunmuştur (8,59). Koroner arter ektazisi saptanan hastalarda egzersiz testinin pozitif olma sıklığı oldukça yüksektir. Altınbaş ve ark. koroner darlığın eşlik etmediği diffüz ektazisi olan hastaların %70'inde, segmental ektazisi olan hastaların ise %26'sında egzersiz testinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Ektazinin derecesi, yaygınlığı ve LAD'de geri-akım fenomeni, eforla oluşan iskeminin en önemli öngördürücüleri olduğunu belirtilmişlerdir (71).

3.2.8. Tedavi

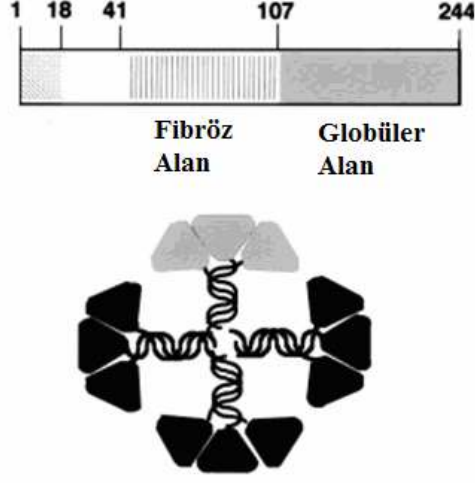
Koroner arter ektazisinde koroner morfoloji heterojendir. Bu nedenle spesifik sebebe yönelik olarak farmakolojik, girişimsel veya cerrahi tedavi gerekli olabilmektedir. Trombosit inhibitörleri KAE'nin tüm formlarında, fibrin trombus oluşumu ve mikroemboli sonucu oluşan iskemik sendromların profilaksisinde vazgeçilmez ajanlardır (6,69,72). Aterosklerotik olmayan ektatik koroner arterler spazm, intimal hasar ve staz nedeniyle tromboza meyil oluşturduğundan, KAE'li hastalarda kronik warfarin tedavisinin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür (73). Kumadinin aspirine üstün olup olmadığı mevcut çalışmalarda gösterilememiştir (6,57). Ancak olgu sunumlarında ektatik segmentteki trombusun uzun süre warfarin ve aspirin tedavisi ile rezolüsyona uğradığı bildirilmektedir (73,74). Koroner ektazili hastaların 2-5 yıl süreli takip edildiği çalışmalarda, sadece ektazi olan hastalarda yeni infarktüs ve ölüm izlenmemiş olması ve koroner darlığın eşlik ettiği KAE hastaları ile ektazinin eşlik etmediği KAH arasında kararsız angina, MI ve ölüm açısından fark bulunmamış olması warfarin tedavisinin pek gerekli olmadığını düşündürmektedir (8,70). Ektazinin çok ilerlediği, insitu tromboz ve distal embolizasyon riski olan hastalarda ise antikoagülan tedavi tercih edilebilir (58). Koroner arter ektazisi eforla bağlı iskemiye artırdığı için, bu hastalarda nitroglicerinin kullanılmaktan kaçınılmalıdır (54). Koroner arter hastalığı ile olan sık birliktelik nedeniyle, KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir (58). Koroner ektazili hastalarda iskemiden vazospazmın sorumlu olabileceğini düşünen bazı müellifler, β -blokerlerin α -reseptör hakimiyeti ile koroner iskemiye arttırabileceği öne sürmekte ve bu nedenle de Ca kanal blokerinin (Diltiazem) tercih edilmesini önermektedirler (75). Teknik zorluklar ve komplikasyonlardan çekinilmesinden dolayı, kardiyologlar

arasında perkütan girişim için bir isteksizlik gözlenmektedir. Dolayısıyla, revaskülarizasyon amacıyla daha çok koroner ACBG tercih edilmektedir (58).

3.3. ADİPONEKTİN

Adipoz doku vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasını içerir. Gerçekte sadece enerji depolama fonksiyonu olmayıp, aynı zamanda adipositokinler olarak adlandırılan birçok proaktifsitokin salgılayarak aktif endokrin bir doku olarak da görev yapar. (76). Adipoz doku sitokinlerinden olan adiponektin, önemli metabolik etkileri de bulunan yeni tanımlanmış bir adipositokindir (77-80).

Adiponektin; adipoz dokudan sentezlenen, “adipose most abundant gene transcript-1 (apM1)” gen bölgesinden kodlanan, 244 aminoasit içeren, kollajen, faktör VIII, faktör X, kompleman faktör C1q ve TNF- α ile yüksek derecede yapısal benzerlik gösteren glikoprotein yapıda bir adipositokindir (81-84) (Şekil 2). İnsanda “Gelatin-binding protein of 28 kDa (GBP28)” faredeki analogu ise “Adipocyte complement-related protein of 30 kDa (AcrP30)” ve adipoQ olarak bilinir (79,80). Adiponektin, kollojen benzeri fibröz parça ve kompleman C1q benzeri globuler parça olmak üzere iki yapıdan oluşmaktadır (78) (Şekil 2). Dolaşımdaki çoğu inflamatuvar sitokinlerden (TNF- α , interlökin-6) ve major hormonlardan (leptin, kortizon) çok daha yüksek konsantrasyon aralığında bulunan adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusu tarafından yapılmaktadır (85,86). İnsanda serum adiponektin düzeyi 5-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ aralığındadır (87).

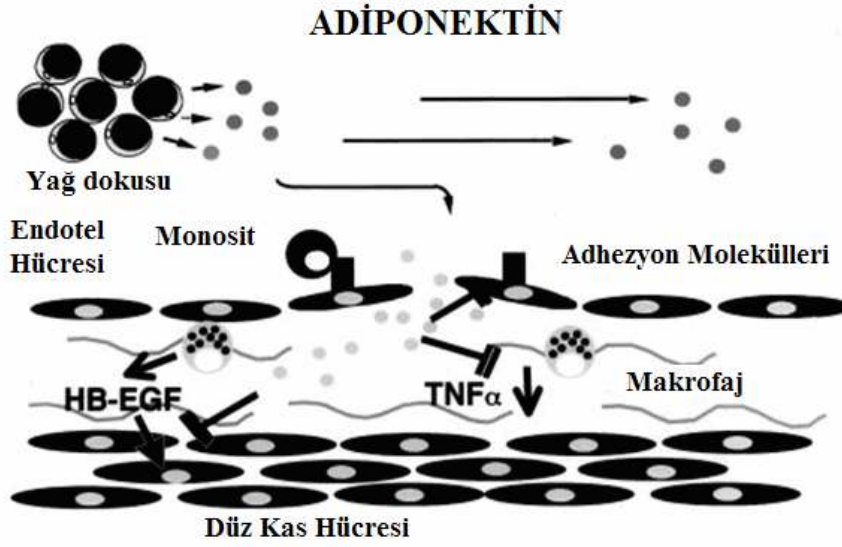


Şekil 2: Adiponektinin yapısı (84)

Çeşitli ve heterojen moleküler yapılarının olduğu bildirilen adiponektinin, bu güne kadar adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) ve 2 (AdipoR2) olarak isimlendirilen iki reseptörü tanımlanabilmiştir (12). Birçok organda yeterli miktarda bulunmakla birlikte; AdipoR1 iskelet kasında, AdipoR2 ise karaciğerde daha yoğun bulunmaktadır (88).

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla beraber, özellikle endotel hücreler ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu saptanmıştır (89,90). Adiponektin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder (91,92). Makrofajdan TNF- α ve benzeri sitokin üretimini baskılar (92,93). Adiponektin aterosklerotik endotelden inflamatuvar stimulus sonucu üretilen E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 benzeri adezyon moleküllerinin düzeyini azaltır ve monositin endotelial bölgeye migrasyonunu önler (81,94) (Şelik 3). Okamoto ve ark. deneysel çalışmada kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde ise bu

birikimin olmadığını ortaya koymuşlardır. Bunun sonucu olarak, serum adiponektin düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir (92). Bu özellikleri nedeniyle adiponektin, aterosklerozun erken dönemlerinde koruyucu rol üstlenmektedir (81).

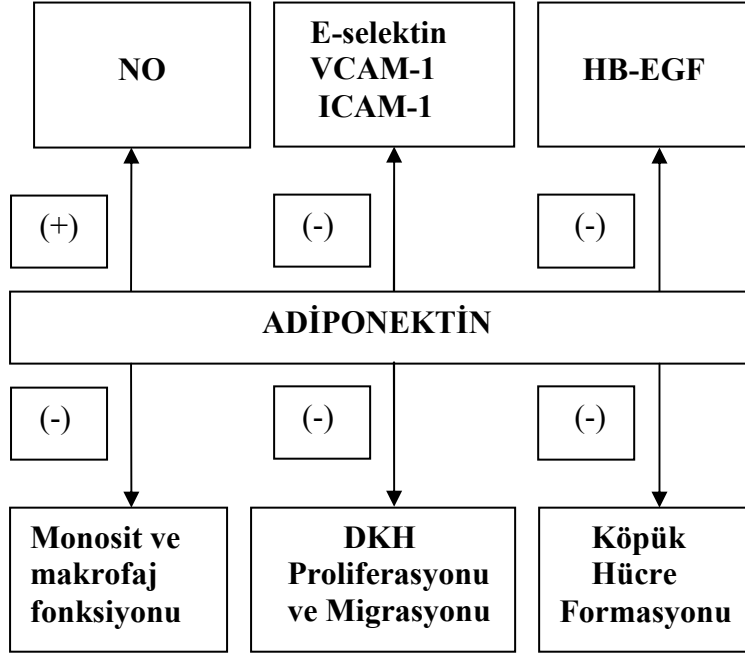


Şekil 3: Adiponektinin antiaterojenik etkilerinin moleküler mekanizması (84)

3.3.1. Adiponektinin Antiinflamatuvar ve Antiaterojenik Özellikleri

Aterosklerozis inflamatuvar bir hastalıktır (12). İnflamasyon aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda önemli rol oynar (95). Aterosklerozis lezyonlarının oluşumunda ilk değişiklik TNF- α 'nın da bulunduğu çeşitli inflamatuvar stimuluslarla ilişkili olan endotelial hasarlanmadır. Sekonder olarak lökositler endotele adezyonu olur ve buradan arteriyel duvara migrasyon gösterirler. Daha sonrada bu hücreler makrofajlara dönüşebilirler. Takiben makrofajlar ve migre DKH modifiye LDL'yi alırlar ve köpük hücrelerine dönüşürler. Çöpçü reseptörler köpük hücre formasyonunda ve lipid birikiminde önemli rol oynarlar (12).

3.3.1.1. İnvitro Adiponektin Çalışmaları: Adiponektin fizyolojik konsantrasyonlarda, TNF- α 'ya bağımlı monosit adezyonunu ve endotelde VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin üretimini inhibe eder (87). Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eden adiponektin endotelial NF- κ B'yi de tamamen inhibe eder (94). Adiponektin sınıf A makrofaj çöpçü reseptörünü (SR-A) inhibe ederek makrofajın köpük hücreye dönüşümünü engeller (93). Ayrıca miyelomonositik hücrelerin proliferasyonunu ve matur makrofaj fonksiyonlarını (fagositoz ve TNF- α üretimi gibi) da baskılar (89). Bununla birlikte adiponektin PDGF bağımlı DKH migrasyonu ve proliferasyonunu baskılar (96). Aktive endotelial hücrelerdeki HB-EGF ekspresyonunu ve HB-EGF, Epidermal büyüme faktörü (EGF), PDGF, b-FGF tarafından stimüle edilen DKH'nin migrasyon ve proliferasyonunu da inhibe eder (97). Buradan hareketle adiponektinin endotelial hücrelerin inflamasyona cevabını, monosit/makrofajların aktivasyonunu, makrofajların köpük hücreye dönüşümünü, DKH'nin migrasyonunu ve proliferasyonunu modüle ettiği düşünülmüş bunların sonucunda da antiinflamatuvar ve antiaterogenetik etkileri ile aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda adiponektinin endotelial hücrelerde NO üretimini stimüle ettiği de gösterilmiştir (12) (Şekil 4).



Şekil 4: Adiponektinin antiaterojenik etkileri

3.3.1.2. Hayvanlarda Deneysel Adiponektin Çalışmaları: Adiponektin ve aterosklerozis arasındaki ilişkinin araştırıldığı deneysel hayvan modellerinde adiponektinin aterosklerotik ajanlara karşı temel rol oynayabileceği gösterilmiştir. Balon ile hasarlanmış rat karotis arterinde immüno histokimyasal analizler, hasarlanmış arteriyel damar duvarında adiponektinin biriktiğini bunun yanı sıra hasarlanmamış arteriyel duvarlarda bu birikimin olmadığını göstermiştir (92). İatrojenik intimal hasar oluşturulan adiponektinin eksik olduğu farelerde; neointimal proliferasyonun hızlandığı, DKH proliferasyonunun ve neointimal kalınlaşmanın arttığı gösterilmiştir (90,97). Tersine adiponektin sunan adenovirusların eklendiği bu farelerde, neointimal proliferasyonun düzeldiği gösterilmiştir (97). Adenovirus ile tedavi edilen artmış plazma adiponektin düzeyleri, aterosklerotik hayvan modellerinde [apolipoprotein E eksik fare (apoE-KO)], aterosklerotik lezyonların progresyonunu belirgin bir şekilde azaltır. İmmünohistokimyasal çalışmalar; aterosklerotik

lezyonlarda adenovirus ilişkili adiponektinin köpük hücrelere migrasyonu gösterilmiş ve ayrıca adiponektin sunan adenovirus tedavilerinde aortada; VCAM-1, SR-A ve TNF- α 'nın ekspresyonunun baskılandığı bildirilmiştir (98).

3.3.1.3. Klinik Çalışmalarda Adiponektin ve Aterosklerotik Hastalıklar

3.3.1.3.1. Adiponektin ve Erken Aterosklerotik Hastalık: Vasküler endotelial disfonksiyon aterosklerozisin patogeneğinde önemli bir rol oynar. Reaktif hiperemi sırasında ön kol kan basıncının ölçümü (FBF) endotelial disfonksiyonun değerlendirilmesi için uygulanan sensitif metotlardan biridir. Son zamanlardaki çalışmalar pik FBF'nin, KAH bulunan olgularda kardiyovasküler olay risklerinin önceden tahminini sağlayabileceğini gösterdi (99). Çok kaynaklı analizlerde, sağlıklı insanlarda pik FBF ile adiponektin düzeylerinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (100).

Karotis arterin intima-media kalınlığı (IMT), yalnızca kardiyovasküler hastalığın prevalansı ile ilişkili olmayıp kardiyovasküler olayların artmış riski ile de bağlantılıdır (101,102). Sağlıklı bireyler ile IR bireyler karşılaştırıldığında; IR'li bireylerde adiponektin düzeyleri belirgin olarak düşük olup karotis IMT belirgin olarak büyüktür (103).

Bu sonuçlar karotis ateroskleroza ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili olan adiponektinin, aterosklerozun erken dönemini tanımlamak için faydalı bir markır olabileceğini göstermiştir (12).

3.3.1.3.2. Adiponektin ve Koroner Arter Hastalığı: Plazma adiponektin düzeyleri obez hastalarda belirgin olarak düşüktür ve VKİ ile negatif koreledir (85). Bununla birlikte tip II diyabetiklerde VKİ'den bağımsız olarak nondiyabetiklerle karşılaştırıldığında plazma adiponektin düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (104). Plazma adiponektin düzeyleri yaş ve VKİ'leri benzer kontrol grupları ile karşılaştırıldıklarında KAH olgularında belirgin olarak düşük bulunmuştur (87). Tip II diyabetli olgularda plazma adiponektin düzeyleri KAH olmayanlarla karşılaştırıldığında, KAH olanlarda belirgin olarak düşük olduğu gösterildi. Bu çalışmada retinopati ve mikroalbuminüri gibi mikroanjiopatilerin varlığı plazma adiponektin düzeylerini etkilemedi. Bunun sonucunda da tip II diyabetiklerde adiponektin seviyelerinin makroanjiopati ile ilgili olabileceği düşünüldü (104). Bir çalışmada hipoadiponektineminin koroner risk faktörlerinin düzeltilmesine rağmen KAH ile bu risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olabileceği gösterildi (105).

Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalıktır (95) ve inflamatuvar markırlardan olan CRP, kardiyovasküler risk ölçümde oldukça faydalıdır (106-109). Bir çalışmada KAH bulunan olgularda plazma adiponektin düzeylerinin plazma CRP düzeyleri ile negatif korole olduğu tespit edildi. Diğer bir çalışmada akut MI'lı hastalarda infarktüsün erken dönemi süresince plazma adiponektin düzeylerinde azalma olduğu ve plazma CRP düzeylerinin adiponektin ile negatif korelasyonu olduğu bildirildi (12). Genellikle karaciğerden salgılanan CRP bazı sitokinler (interlökin-1 β , interlökin-6 ve TNF- α gibi) tarafından regüle edilir (109). Bir çalışmada aterosklerotik plaklarda CRP'nin haberci RNA'sı gösterilmiştir. Böylece CRP ekspresyonu yağ dokudaki adiponektin tarafından negatif olarak düzenlenebilir. Ek olarak resiprokal ilişki adipoz dokudaki adiponektin, TNF- α ve diğer lokal ürünler arasında da bulunmuştur. Tümör nekrotizan faktör- α tarafından modüle edilen CRP ürünleri adipoz dokudaki adiponektin tarafından regüle edilebilir.

Perkütan koroner müdahale (PCI) sonrası işlem alandaki inflamatuvar yanıt nedeni ile restenoz, major klinik problem olarak gelişebilmektedir. Adiponektinin antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır (12). Rat karotis arterlerinde balon sonrasında hasarlanmış duvarda adiponektin birikir (92). Adiponektinin eksik olduğu farelerde şiddetli neointimal formasyonun olduğu gösterilmiştir ve bu formasyonun oluşumu, adenovirus aracılı adiponektin takviyesi ile de azaltılmıştır (97). Bu PCI sonrası restenozda adiponektinin koruyucu etkisini gösterir (12). Diğer bir çalışmaya göre PCI da, adiponektin seviyeleri elektif koroner stent sonrası anjiyografik instent restenoza göre koruyuculuğu yetersiz kalmaktadır (110).

Sigara içimi KAH için major risk faktörlerinden biridir. Bununla birlikte sigaranın aterojenik mekanizması tam olarak tespit edilememiştir. Son zamanlarda KAH da sigara ile plazma adiponektin düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nikotinin etkilediği sempatik sinir sisteminin aktivitesindeki artış direkt olarak azalmış plazma adiponektin seviyeleri ile ilişkilidir. Gerçekte adrenerjik agonist ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) analogları adiponektin gen ekspresyonunu inhibe etmektedir.

Koroner arter hastalığında adiponektinin azalmış düzeyleri aterosklerozisin sonucu veya sebebidir. Bu da aterosklerozis ve adiponektin arasındaki ilişkiyi önemli kılar. Muhtemel mekanizmalar; 1-adipositlerde ürünlerin azalması 2-kanda tüketim artışı 3-her ikisi. Bilinen bir gerçek vardır ki, KAH'lı olguların çoğunda IR ile ilişkisi

bulunan metabolik sendrom (MS) bulunmaktadır (12). İnsülin rezistansı ile ilişkili hiperinsülinemi adiponektinin azalmasına yol açabilir. Koroner arter hastalıklı olgularda hasarlanmış arter duvarında adiponektin birikir ancak hasara uğramamış alanlar da dolaşan adiponektinin tüketimine yol açar (92). Hipoadiponektineminin son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler patolojilerin tespiti için kullanılabileceği bulundu (111). Bu hastalarda plazma adiponektin düzeyi artışının mekanizması belirsiz kalsa da genel popülasyondan nispeten daha yüksek olduğu tespit edildi.

3.3.1.4. Obezite, Metabolik Sendrom ve Tip II Diyabette Adiponektin

Adipoz doku fazlalığının neden olduğu IR, kardiyovasküler hastalık ve diyabet için major risk faktörlerinden birisidir. Son zamanlarındaki çalışmalar adiponektin ve IR arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Spontan obezite ve tip II diyabet geliştirilen Rhesus maymunlarındaki çalışmalarda plazma adiponektin düzeylerinin düşük olduğu ve bunun IR ile ilişkili olduğu tespit edildi. Bununla birlikte lipoatrofik farelerin IR adiponektin verilmesiyle tersine çevrildi. Pima yerlilerinde; IR, tip II diyabet ve obezitenin prevalansının en yüksek olduğu bilinmektedir. Adiponektinin plazma düzeyleri Asyalılarla karşılaştırıldığında Pima yerlilerinde belirgin olarak düşüktür ve bu düşüklük hem Pima yerlilerindeki hem de Asyalılardaki IR ile pozitif olarak koreledir. Pima yerlilerindeki prospektif bir çalışmada, düşük adiponektin düzeyleri bulunan olgularda tip II diyabet gelişiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise, çocuklarda artmış obezite ile azalmış plazma adiponektin düzeylerinin ilişkisi gösterildi. Bu sonuçlar adiponektinin; obezite, tip II diyabet ve IR arasındaki ilişkide önemli rol oynadığını göstermektedir.

Adiponektin ve IR arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan mekanizmalar halen bilinmemektedir. Bu ilişki içinde TNF- α , IR'ye neden olan potansiyel güç gibi görünmektedir (12). Bir çalışmada TNF- α veya insülin ile tedavi edilen 3T3-L1 adipositlerinde, adiponektin haberci RNA'sının ekspresyonunun azaltıldığı gösterildi (112). Adiponektin eksik farelerde; kaslarda yağ asit taşıyıcı protein-1'in (FATP-1) inhibisyonu nedeni ile serbest yağ asitlerinin temizlenmesinde gecikme, adipositlerde yüksek TNF- α haberci RNA seviyeleri, plazmada yüksek TNF- α seviyeleri ve kaslarda fosfatidilinositol-3 kinaz ile ilişkili insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Bu çalışmada TNF- α 'nın kaslarda IRS-1 ile ilişkili fosfatidilinositol-3 kinaz aktivitesini ve FATP-1 haberci RNA'nın ekspresyonunu

azalttığı diğer yandan da adiponektinin bu bileşiklerin aktivite ve ekspresyonunu arttırdığı gösterildi. Bu sonuçlar nedeni ile TNF- α , adiposit ürünleri ve adiponektin ekspresyonunun regülasyonu için aday moleküler cevaplardan biri olabilir (12).

Glikokortikoidler, tiroit hormonlar, büyüme hormonu ve anjiotensin II; IR'yi veya bozulmuş glukoz intoleransını gösterir. Bu hormonlar arasında tiroit hormonları hariç diğerleri adipositlerde adiponektinin gen ekspresyonunu inhibe ederler (112). İsoptereanol gibi β -adrenerjik agonistler de adiponektin ekspresyonunu azaltır. Bu sonuçlar adiponektin ekspresyonundaki azalmanın IR'ye neden olan katekolaminler veya glikokortikoidler ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

3.3.2. Terapotik Ajan Olarak Adiponektin

3.3.2.1. Adiponektin Seviyelerini Artıran Tedaviler: Obezite, tip II diabet ve KAH'lı olgularda hipoadiponektinemi gösterildi. Son zamanlardaki çalışmalarda ise; ilaç kullanımı, egzersiz ve kilo kaybını içeren tedaviler ile plazma adiponektin düzeylerinde artışın oluşup oluşmadığı araştırıldı (12). Kilo kaybı; diabetik ve nondiabetik olgularda (104), mide operasyonu geçiren obezlerde (12,91) ve premenapozal obez kadınlarda (91) plazma adiponektin düzeylerini arttırdı. Ayrıca plazma adiponektin düzeylerindeki değişiklik, VKİ'deki değişiklik ile güçlü bir şekilde korele idi (91). Bununla birlikte kilo kaybettirmeyen düzenli egzersiz, normal bireylerde her ne kadar insülin sensitivitesini belirgin olarak iyileştirse de adiponektin düzeylerinde değişiklik yapmamaktadır (113). Böylece düzenli egzersizin insülin sensitivitesini iyileşmesi adiponektin ile ilişkili olmayabilir. İnsülin sensitizasyonu ve yağ asid metabolizmasında gerekli olan, adiposit diferansiasyonları ile gen ekspresyonlarının başlıca regülatörü PPAR- γ 'dır. Tip II diabetin tedavisinde kullanılan yeni sınıf insülin duyarlandırıcı ajanlar olan tiazolidinedionlar, PPAR- γ 'ya sentetik liganttır. Hafif obez hastalarda 12 hafta süre ile troglitazon verilmesi plazma adiponektin düzeylerini yükseltir ayrıca farelerde TNF- α 'nın haberci RNA ekspresyonunun azalmasına neden olarak, hem plazmada hem de adipoz dokuda haberci RNA'nın ekspresyonu ile adiponektin düzeylerini artırır. Troglitazonlar; tip II diabet, obez ve zayıflarda adiponektin düzeylerini benzer yollarla anlamlı olarak arttırmaları. Proglitazon ve rozigitazon kullanan tip II diyabetik hastalarda da adiponektin düzeylerinde artışlar gösterilmiştir. Yaşlı Tip II DM'li olgularda; 3. kuşak sulfonilüre hipoglisemik ajan olan glimepid, sadece IR'yi düzeltmekle kalmayıp aynı zamanda plazma adiponektin düzeylerini de artırır. Aksine periferik IR'yi düzelten

biguanidlerin bir sınıfı olan metformin, abdominal adipositlerdeki adiponektinlere ve plazma adiponektin düzeylerine etkisizdirler. Buna rağmen obez tip II DM'li olgularda hem metformin hem de troglitazonun glisemik kontrol etkileri birbirine benzerdir. Sonuç olarak dolaşımdaki adiponektinin artmış seviyeleri IR'nin klinik takibinde gerekli değildir (12).

Renin anjiotensin sisteminin (RAS), sadece sistemik endokrin fonksiyonları olmayıp, lokal olarak da dokularda etkindirler. Bu sistem aterosklerozisin başlangıç ve progresyonu için gereklidir. Özellikle de anjiotensin II'nin aterogenezin patogeneğinde çok sayıda etkisi vardır: Bunlar; vazokonstriksiyon, DKH'nin migrasyonu ve proliferasyonu, MMPs'lerin üretimi, prokoagülan ve inflamatuvar mediatörlerin (interlökin-6, MCP-1, PDGF ve PAI-1 gibi) sentezidir (95,114). Bir çalışmada; IR bulunan esansiyel hipertansiyonlu olgularda, ACE inhibitörü (temocapril) ve Anjiotensin II reseptör antagonisti (candesartan) ile tedavinin plazma adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterildi (115). Renin anjiotensin sistem inhibitörlerinin; preadipositleri farklılaştırarak; insülin sensitivitesini ile adiponektinin translasyonu ve transkripsiyonunu arttırarak adiponektinde artışa yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca insülin sensitivitesini arttıran RAS inhibitörleri, adipositlerde TNF- α 'nın sekresyon ve ekspresyonunu inhibe ederler (12).

3.3.2.2. Aterosklerotik Hastalıklarda Adiponektin Tedavisi: Adiponektinin aktif formu başlıca molekülün doymuş hali veya globüler parçasıdır (12,78). İnsanlarda, C terminal globüler parçayı içeren adiponektin parçası bulunmaktadır. Adiponektinin bu parçası farelerde farmakolojik olarak aktif olup serbest yağ asid oksidasyonunu ve vücut ağırlığını regüle eder (12). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, adiponektinin C terminal globüler parçasının aterosklerozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Globüler adiponektinin, transgenik apoE-KO fareleri ile benzer lipid ve glikoz seviyesi bulunan kontrol apoE-KO fareleri karşılaştırıldığında aterosklerozisin progresyonunu tedavi ettiği gösterildi. Transgenik apoE-KO farelerin damar duvarında TNF- α ve SR-A'nın ekspresyonunu globüler adiponektin azalmıştır (116). Böylece rekombinant adiponektinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabileceği belirtilebilir (12).

4. MATERYAL VE METOD

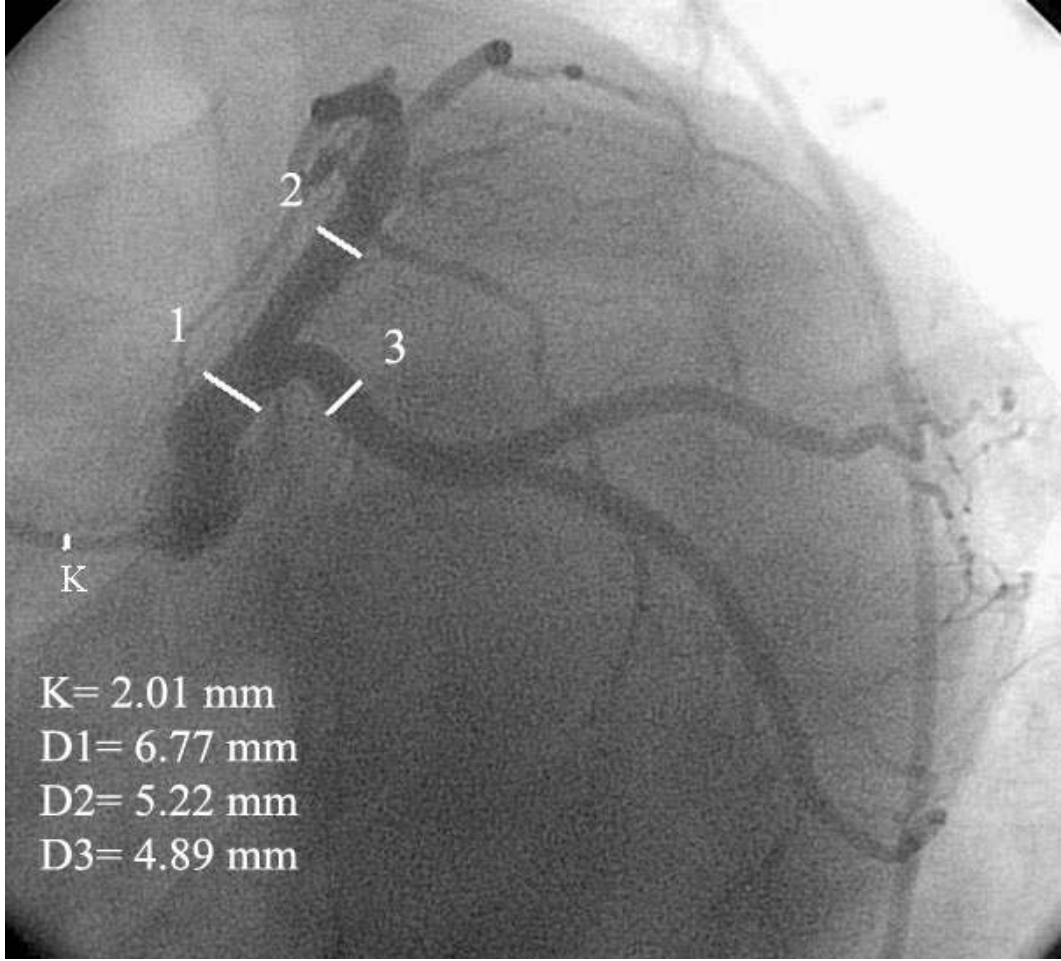
4.1. Hasta Grubu

Çalışmaya; Haziran 2006- Ağustos 2006 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Katater Laboratuvarında prospektif olarak, normal koroner anatomi, KAE ve AOKAH tanısı alan toplam 88 olgu rasgele yöntem ile seçildi.

4.2. 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.

Damar segmentinin ektatik olduğuna karar vermek için, koroner anjiyografisi ve koroner akım özellikleri normal olan olgular ile ektatik koroner segmenti olduğu düşünülen olgularda, koroner arterlerin proksimal, mid ve distal segmentlerinden en az iki ölçüm yapılarak ortalamaları alındı (Şekil 5). Sol ön inen arterde LM ayırımından 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 ayırımından 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. Her bir koroner arter segmentinin ortalaması alınıp vücut yüzey alanına bölünerek “Koroner Arter Çap İndeksleri (KAÇİ)” elde edildi (60).



Şekil 5: Koroner ektazi saptanan bir hastada ana koroner arter, sol ön inen arter ve sirkumfles arter proksimallerinden kantitatif koroner ölçümler

4.3.Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Koroner anjiyografisi ve koroner akım özellikleri görsel olarak normal olan 25 hasta kontrol grubu olarak alındı. Yine anjiyografik olarak ektatik koroner arteri olduğu düşünülen ve kontrol grubu KAÇI'lerinden 1.5-2 katı kadar geniş koroner arter segmentleri olan 38 hasta ise KAE grubu olarak kabul edilip çalışmaya alındı (60). Anjiyografik olarak bir veya daha fazla koroner damar çapında en az % 70 stenoz saptanan 25 hasta ise AOKAH 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.

4.4. 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.

4.5. Kan Ölçümleri

Sabah açlıkta rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, lipid profilleri, Üre, kreatinin, AST, ALT, total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, Na, K), tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, lökosit), eritrosit sedimentasyon hızı, insülin ve adiponektin değerlerini ölçmek için gerekli olan toplam 12 cc kan örneği sol antekubital venden intraket yardımıyla alındı. Adiponektin düzeyi dışındaki tüm testler aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

Adiponektin için alınan 6 cc kan tüpte 10 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum iki ayrı ependorfa alınarak -30 derecede çalışılmak üzere saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi İmmünoloji Laboratuvarında çözülerek; "Human Adiponectin Sandwich ELİSA Kit (CHEMICON, U.S.A)" ile 2002 model

“Triturus” marka (Grifols, Barcelona, Spain) ELISA okuyucusunda çalışarak, µg/dL cinsinden ölçülerek kaydedildi.

İnsülin direnci; “homeostasis model assesment (HOMA-IR)” matematiksel yöntemi olan [açlık insülin µU/mL x açlık glukozu (mmol/L)/22.5] formülü ile belirlendi.

4.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Adiponektinin anjiyografik olarak KAH olasılığını öngörmeye risk faktörü olarak kullanılabilirliği Lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya anjiyografik olarak; normal koroner anatomi tespit edilen 25 kontrol grubu [yaş ortalaması 55,0±9,2 yıl; %32' si (n=8) kadın; %68' i (n=17) erkek], en az bir koroner arterinde % 70 veya daha fazla stenoz tespit edilen 25 AOKAH grubu [yaş ortalaması 56,3±10,7 yıl; %20' i (n=5) kadın; %80' i (n=20) erkek] ve belirtilen ektazi kriterlerine uyan 38 KAE grubu [yaş ortalaması 57,9±10,0 yıl; %31,6' ı (n=12) kadın; %68' i (n=26) erkek] olmak üzere toplam 88 olgu alındı (Tablo VIII).

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, AOKAH grubunda, kontrol ve KAE gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05). Kontrol ve KAE grupları arasında genetik yatkınlık istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Grupların demografik özellikleri

	Kontrol Grubu (n=25)	AOKAH Grubu (n=25)	KAE Grubu (n=38)	P
Yaş (yıl)	55,0 ± 9,2	56,3 ± 10,7	57,9 ± 10	>0.05
Kadın (n, %)	8 (%32)	5 (%20)	12 (%31,6)	>0.05
Erkek (n, %)	17 (%68)	20 (%80)	26 (%68)	>0.05
Hipertansiyon (n, %)	10 (%40,0)	9 (%36,0)	16%(42,1)	>0.05
Hiperlipidemi (n, %)	11 (%44,0)	9 (%36,0)	22%(57,9)	>0.05
Sigara (n, %)	9 (%36,0)	13 (%52,0)	13 (%34,2)	>0.05
Aile Öyküsü (n, %)	3 (%16,0)	10 (%40,0)	4 (%10,5)	<0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,2 ± 2,6	26,9 ± 3,3	28,3 ± 3,9	>0.05
Sistolik arter basıncı (mmHg)	125,4 ± 12,5	120,8 ± 12,6	128,4 ± 12,6	>0.05
Diastolik arter basıncı (mmHg)	77,4 ± 8,1	75,2 ± 6,5	79,2 ± 5,9	>0.05

AOKAH: Aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı, KAE: Koroner arter ektazisi

Gruplar, HDL kolesterol düzeyi dışında diğer laboratuvar verilerine göre istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05) (Tablo IX). Serum HDL kolesterol düzeyi; kontrol grubunda 43,3 ± 7,5 mg/dL, AOKAH grubunda 36,8 ± 9 mg/dL ve KAE grubunda

42,1 ± 9,9 mg/dL bulundu (p<0.05). Kontrol ve KAE gruplarında HDL kolesterol düzeyleri, AOKAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek idi (p<0.05). Kontrol ve KAE gruplarında ise HDL kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05) (Tablo IX).

Tablo IX: Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri

	Kontrol Grubu (n=25)	AOKAH Grubu (n=25)	KAE Grubu (n=38)	P
Glukoz (mg/dL)	102 ± 13,4	97,4 ± 11,1	102,2 ± 12,1	>0.05
Hemoglobin (g/dL)	13,7 ± 1,3	14,1 ± 1,9	14,7 ± 1,8	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	189,4 ± 44,3	179,9 ± 33,6	183,1 ± 43,3	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	43,3 ± 7,5	36,8 ± 9	42,1 ± 9,9	<0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	124,2 ± 32,4	112,6 ± 32,6	121,4 ± 36,9	>0.05
VLDL kolesterol (mg/dL)	32,2 ± 12,7	35,9 ± 15	32,8 ± 24,1	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	160 ± 63	168,1 ± 82,4	164,5 ± 120,6	>0.05
Üre (mg/dL)	32,1 ± 8,9	37,5 ± 10,4	37,6 ± 10,5	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	0,90 ± 0,1	0,96 ± 0,1	1,0 ± 0,2	>0.05
Sodyum (mmol/L)	139,9 ± 2,6	139,1 ± 2,8	139,7 ± 2,7	>0.05
Potasyum (mEq/L)	4,4 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,4	>0.05
AST (U/L)	19,3 ± 5,9	29,6 ± 15,7	31,6 ± 58	>0.05
ALT (U/L)	19,1 ± 8,9	29,8 ± 15,9	35,0 ± 55,2	>0.05

AOKAH: Aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı, KAE: Koroner arter ektazisi, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz

Tablo-X'da KAE ve kontrol grubunun ortalama koroner damar çapı ve çap indeksi verileri gösterilmiştir.

Tablo X: Kontrol ve KAE grubu olgularının ortalama koroner damar çapı ve çap indeksleri

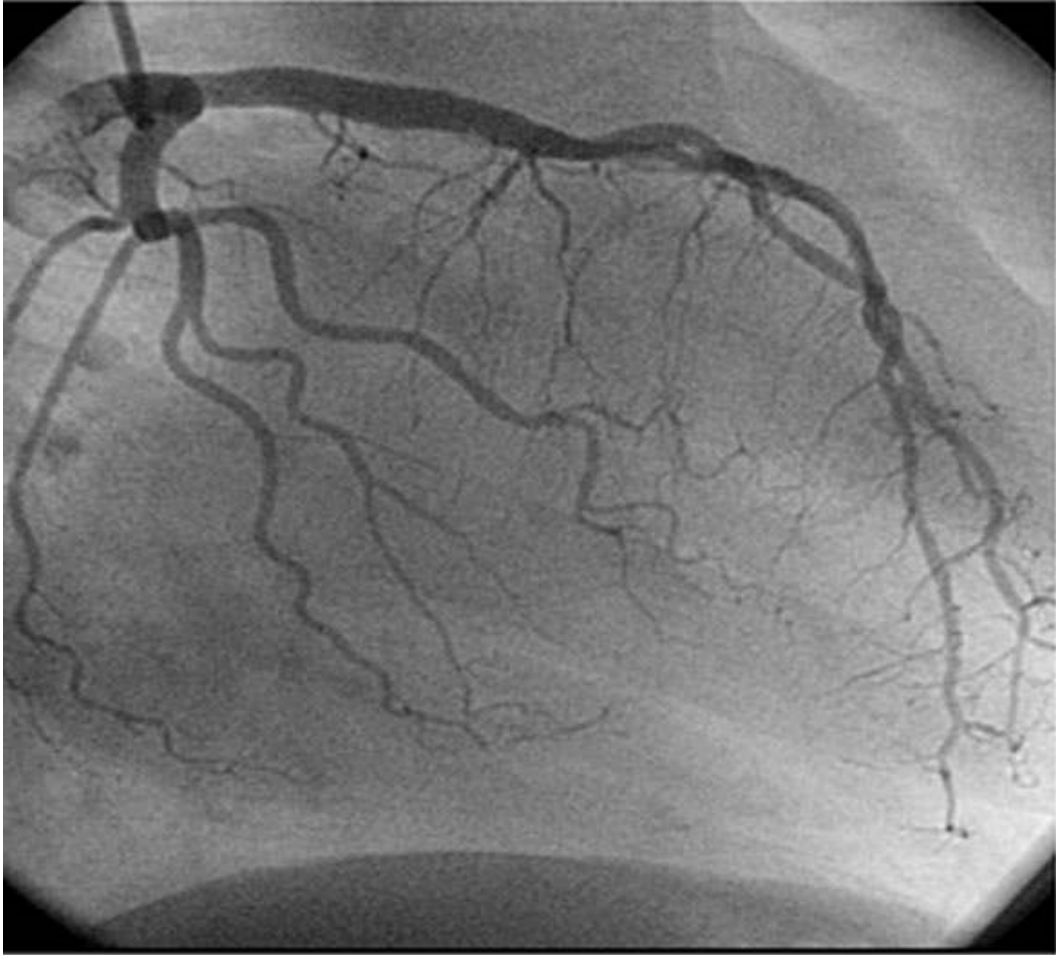
Koroner Segment	KAEGKÇ (mm)	KAEGKÇİ (mm)	KGKÇ (mm)	KGKÇİ (mm)
LM	5.72 ± 1.25	3.03 ± 0.76	4.86 ± 0.63	2.65 ± 0.38
LADp	5.50 ± 1.16	2.91 ± 0.73	4.10 ± 0.55	2.23 ± 0.29
LADm	4.48 ± 1.08	2.36 ± 0.61	3.33 ± 0.54	1.86 ± 0.32
LADd	3.1 ± 0.78	1.63 ± 0.41	2.48 ± 0.37	1.37 ± 0.21
Cxp	4.34 ± 1.25	2.29 ± 0.69	3.84 ± 0.77	2.1 ± 0.46
Cxm	3.85 ± 1.38	2.04 ± 0.78	3.26 ± 0.68	1.79 ± 0.41
Cxd	3.08 ± 1.25	1.63 ± 0.69	2.42 ± 0.56	1.32 ± 0.32
RCAp	5.21 ± 1.57	2.76 ± 0.90	3.23 ± 0.76	1.76 ± 0.39
RCAm	4.33 ± 1.19	2.27 ± 0.59	2.67 ± 0.74	1.45 ± 0.4
RCAd	3.63 ± 1.19	1.90 ± 0.60	2.19 ± 0.73	1.19 ± 0.71

LM: Ana koroner arter, LADp-LADm-LADd; Sol ön inen arter proksimal-mid-distal segmentleri, Cxp-Cx-m-Cxd; sirkumfleks arter proksimal-mid-distal segmentleri, RCap-RCAm-RCAd; Sağ koroner arter proksimal-mid-distal segmentleri, KAE: Koroner arter ektazisi, KAEGKÇ: KAE grubu koroner çapı, KAEGKÇİ: KAE grubu koroner çap indeksi, KGKÇ: Kontrol grubu koroner çapı, KGKÇİ: Kontrol grubu koroner çap indeksi

Aşağıda koroner ektazi saptanan bazı hastaların çeşitli projeksiyonlardaki anjiyografik görüntüleri verilmiştir (Şekil 6,7,8).



Şekil 6: Ana koroner arterde tespit edilen ektazinin 20 derece kranial 0 derece anterior-posterior projeksiyondaki anjiyografik görüntüsü



Şekil 7: Sol ön inen arter proksimal-orta segmentinde tespit edilen ektazinin 45 derece sağ ve 30 derece kaudal projeksiyondaki anjiyografik görüntüsü



Şekil 8: Sağ koroner arterde tespit edilen ektazinin 45 derece sol oblik projeksiyondaki anjiyografik görüntüsü

Markis ve arkadaşlarının (69) ektazi sınıflamasına göre; 12 hastada Tip-1, 11 hastada Tip-2, 5 hastada Tip-3 ve 10 hastada da Tip-4 ektazi saptandı (Tablo XI).

Tablo XI: KAE olgularının ektatik segment dağılımları (Markis ve ark.'na göre)

	LM	LADp	LADm	LADd	Cxp	Cxm	Cxd	RCAp	RCAm	RCAd
N	5	23	14	6	8	10	8	26	21	15
%	13.2	60.5	36.8	15.8	21.1	26.3	21.1	68.4	55.3	39.5

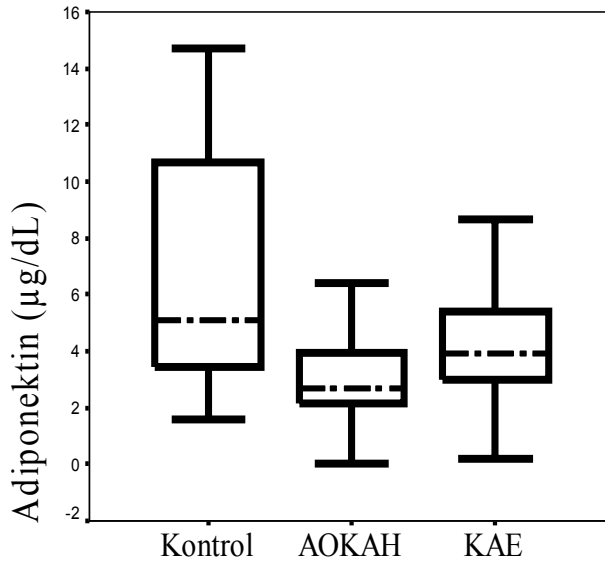
KAE: Koroner arter ektazisi, LM: Ana koroner arter, LADp-LADm-LADd: Sol ön inen arter proksimal-mid-distal, Cxp-Cxm –Cxd: Sirkumfleks arter proksimal-mid-distal, RCap-RCAm-RCAd: Sağ koroner arter proksimal-mid-distal

Gruplar arasında; sedimantasyon, lökosit, insülin ve IR seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XII). AOKAH grubunda hcCRP düzeyleri, kontrol ve KAE grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti ($p=0.001$). Kontrol ve KAE grubunda hcCRP düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$) (Tablo XII). Adiponektin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda adiponektin düzeyleri; AOKAH ve KAE grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde yüksekti (sırası ile; $p<0.001$, $p=0.02$). AOKAH ve KAE grubu olgularının adiponektin düzeyleri ise istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$) (Tablo XII) (Şekil 9).

Tablo XII: Grupların adiponektin, akut faz reaktanları, insülin ve insülin rezistansı değeri

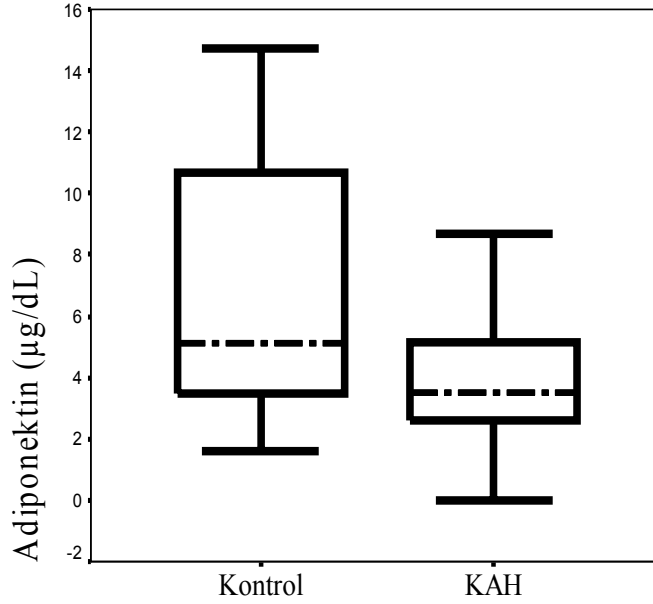
	Kontrol Grubu (n=25)	AOKAH Grubu (n=25)	KAE Grubu (n=38)	P
Adiponektin ($\mu\text{g/dL}$)	6,73 \pm 4	3,30 \pm 1,96	4,31 \pm 2,02	<0.001
Sedimantasyon (mm/h)	25,2 \pm 24,3	22,4 \pm 17,2	21,3 \pm 22,6	>0.05
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	7,5 \pm 1,6	8,5 \pm 2,2	7,7 \pm 2	>0.05
hcCRP (mg/L)	4,8 \pm 3,8	7,1 \pm 3,5	3,6 \pm 3,4	=0.001
İnsülin (IU/mL)	12,3 \pm 13,0	12,9 \pm 14,1	13,5 \pm 12,1	>0.05
HOMA-IR	3,3 \pm 3,9	3,0 \pm 3,5	3,6 \pm 3,5	>0.05

HOMA-IR: Homeostasis model assesment.



Şekil 9: Kontrol, AOKAH ve KAE gruplarının adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

Aterosklerotik oklüziv koroner hastalığı ve KAE grubu olgularını KAH grubu (n=63) ortak başlığı altında incelediğimizde KAH grubunda, serum adiponektin düzeyi $3,91 \pm 2,05 \mu\text{g/dL}$ idi ve kontrol grubuna göre adiponektin düzeyinin istatistiksel olarak ileri düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 10).



Şekil 10: Kontrol ve KAH gruplarının adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.

Kontrol grubunda, serum adiponektin düzeyleri ile; yaş, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak bu grupta adiponektinin sadece HDL kolesterol ile olan pozitif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı idi (HDL ile; $r = 0,41$ ve $p = 0,04$). Ayrıca kontrol grubunda adiponektin düzeyleri ile; SAB, DAB, VKİ, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve TG düzeyleri

arasında negatif korelasyon vardı. Ancak adiponektinin negatif korelasyonu istatistiksel olarak bu parametrelerden hiçbiri ile anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin adiponektinin ile korelasyonları

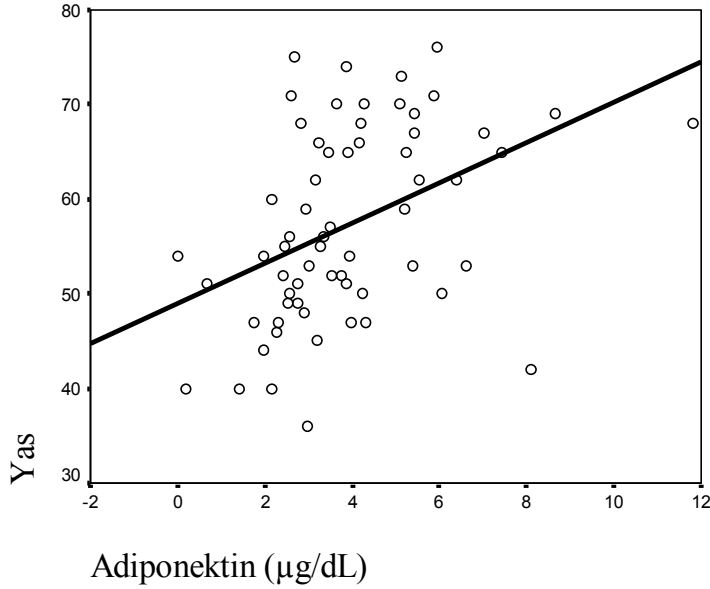
Kontrol Grubu (n=25)	Adiponektin ($\mu\text{g/dL}$)	
	R	P
Yaş (yıl)	0.24	0.26
Sistolik arter basıncı (mmHg)	-0.16	0.45
Diastolik arter basıncı (mmHg)	-0.17	0.42
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	-0.23	0.27
Total kolesterol (mg/dL)	0.02	0.93
HDL kolesterol (mg/dL)	0.41	0.04
LDL kolesterol (mg/dL)	-0.03	0.87
VLDL kolesterol (mg/dL)	-0.26	0.20
Trigliserit (mg/dL)	-0.27	0.19

Koroner arter hastalığı grubunda (n=63) adiponektin düzeyleri ile; yaş, SAB, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı, ancak sadece yaş ve HDL kolesterolün adiponektin ile olan pozitif korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı idi (yaş için; $r = 0.43$ ve $p<0.001$. HDL için; $r = 0.32$ ve $p < 0.01$) (Tablo XIV) (Şekil 11 ve 12). Bununla birlikte KAH grubunda adiponektin düzeyleri ile; DAB, VKİ, VLDL kolesterol ve TG düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı, ancak yalnızca VLDL kolesterol ve TG'nin adiponektin ile olan negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (VLDL için; $r = -0.22$ ve $p=0.04$. TG için; $r = -0.22$ ve $p=0.04$) (Tablo XIV) (Şekil 13 ve 14).

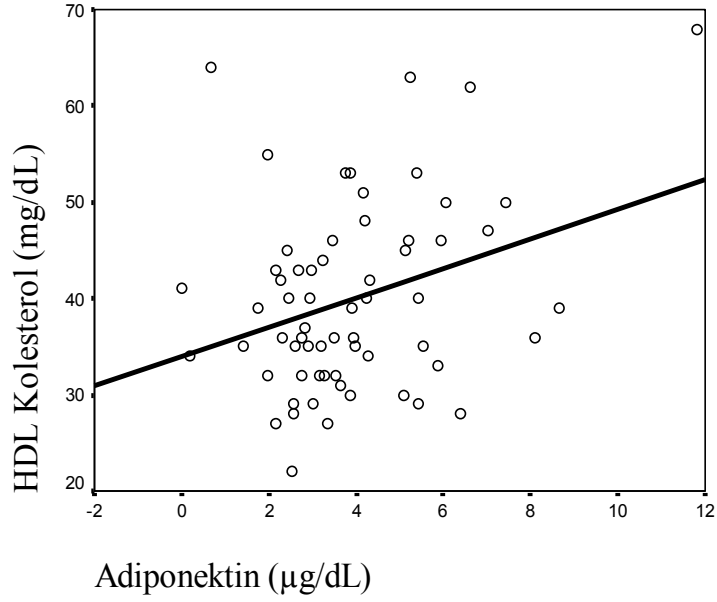
Tablo XIV: KAH grubundaki bazı parametrik verilerin adiponektinin ile korelasyonları

KAH Grubu (n=63)	Adiponektin ($\mu\text{g/dL}$)	
	R	P
Yaş (yıl)	0,43	<0.001
Sistolik arter basıncı (mmHg)	0.19	0.06
Diastolik arter basıncı (mmHg)	-0.02	0.44
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	-0.11	0.19
Total kolesterol (mg/dL)	0.04	0.38
HDL kolesterol (mg/dL)	0.32	<0.01
LDL kolesterol (mg/dL)	0.14	0.14
VLDL kolesterol (mg/dL)	-0.22	0.04
Trigliserit (mg/dL)	-0.22	0.04

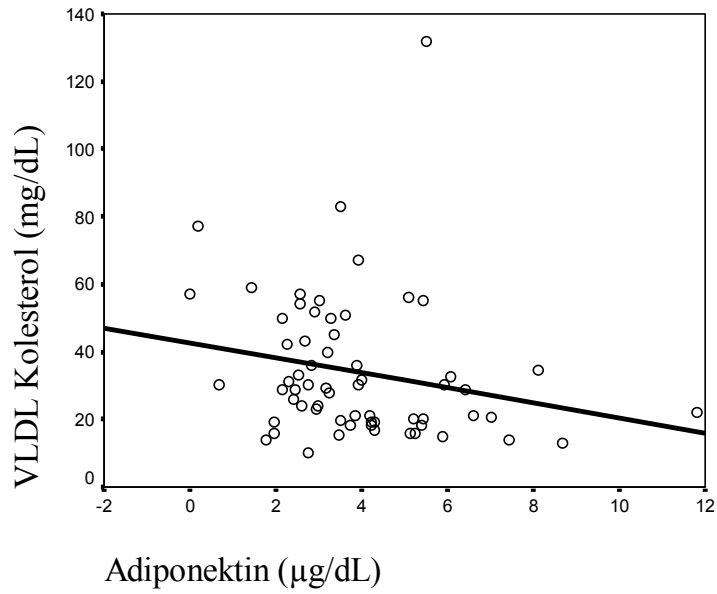
KAH: Koroner arter hastalığı



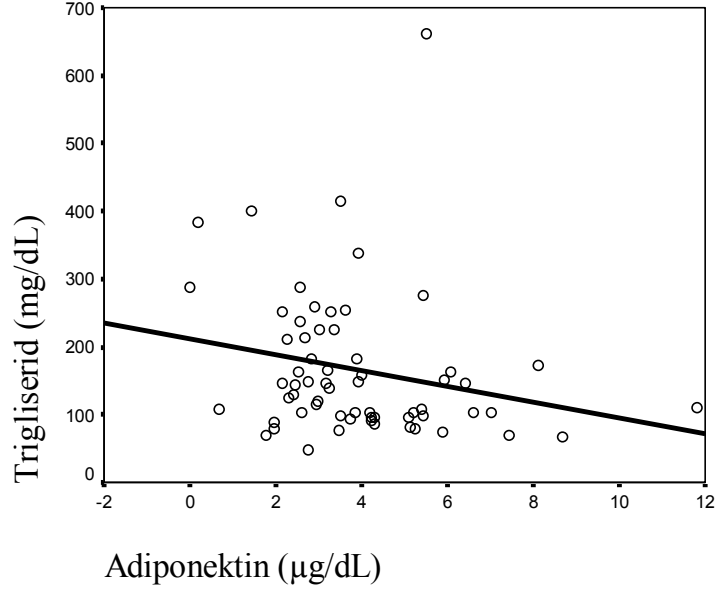
Şekil 11: KAH grubunda adiponektin ve yaş arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 12: KAH grubunda adiponektin ve HDL kolesterol arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 13: KAH grubunda adiponektin ve VLDL kolesterol arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 14: KAH grubunda adiponektin ve trigliserit arasındaki korelasyon ilişkisi

Adiponektinin KAH varlığını tahminde öngörüsül değeri için Backward regresyon modeli oluşturuldu. Bu analiz anlamlı düzeyde KAH varlığı tahmininde bulundu ($\chi^2=15.329$, $df=1$, $p=0.001$, $R^2=0.229$). Analize göre adiponektin KAH varlığını tahminde etkili bir faktör olarak bulundu [$\beta=0.725$, $p=0.001$, %95 CI (0.604-0.870)]. Son basamakta bu lojistik regresyon modelinin doğru sınıflandırma gücü oranı %77.3 idi.

6. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının temel etyolojik nedeni ateroskleroz, büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutan endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize bir patolojidir (14,117). Koroner arterin bir bölümünün komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanan KAE, heterojen bir etyolojik karakter yapısı gösterse de, yetişkinlerde en sık etyolojik nedeni aterosklerozdur (52,58).

Ateroskleroz ve onun komplikasyonu olan akut MI, tüm dünya ülkelerinde mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olması yanında, toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür (15,49). Bu nedenle hastalığın tedavisi ve önlenmesi konusunda son dekatlarda birçok çalışmalar yapılmıştır. Bu gün için otörler, toplumsal maliyeti düşürmede ve olası mortalite ve morbiditeyi azaltmada hastalığın tedavisinden çok oluşmadan önlenmesi konusunda hemfikirdirler. Hastalığın önlenmesinde risk faktörlerinin tanımlanması ilk basamaktır. Bugün için tanımlanan risk faktörlerinden değiştirilebilir olanların düzeltilmesi KAH insidansında önemli azalmaları sağlamış olsada, halen tanımlanamayan birçok risk faktörünün varlığı açıktır.

İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücresele olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir (12,95,118). İnflamasyonu tetikleyen mekanizmalar halen tanımlanamamıştır.

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmese de, endotel hücrelerinde ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (89,90). Bu etkileri nedeni ile de aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (12). Literatürde KAH'da plazma adiponektin düzeyleri ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen aterosklerotik progresyonun bir varyantı olan KAE'li olgularda serum adiponektin düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bu açıdan çalışmamız bir ilkti. Bu nedenle bu çalışmada öncelikli amacımız da, serum adiponektin düzeylerini AOKAH ve KAE patolojilerinde irdelemektir.

Sağ koroner arterin proksimal ve orta segmentleri KAE'nin en sık görüldüğü yerlerdir. Bunu LAD ve CX arter izler. Ana koroner arterde ise ektazi oldukça nadirdir (6,8,56,57). Bizde ektazi lokalizasyonunu literatür ile benzer şekilde, en sık %68,6 (n=26) oranında RCA proksimalinde bulduk. Sağ koroner arterin proksimali

sonrası %60,5 (n=23) oranında LAD proksimalinde ve %55,3 (n=21) oranında RCA'nın orta segmentinde ektazi tespit edildi. Olgularımızın sadece %13,2 (n=5) kadarında LM'de ektazi tespit edildi (Tablo XI). Çalışmamızdaki hastaların ektatik segment dağılım özellikleri ile literatür verileri benzerdir.

Bazı deneysel hayvan modellerinde adiponektinin aterosklerotik ajanlara karşı antiinflamatuvar etkileri ile koruyucu rol oynayabileceği gösterilmiştir (12). Okamoto ve ark. rat karotit arterinde kateterle duvar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığını ortaya koymuşlar ve bu nedenle de, serum adiponektin düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir (92). Kubota ve ark. ise adiponektinin eksik olduğu farelerde iatrojenik intimal hasarlanmaya cevabın neointimal proliferasyonun hızlanması şeklinde olduğunu göstermişlerdir (90). Ayrıca Matsuda ve ark. da adiponektinin eksik olduğu farelerin arter duvarı hasarı oluşturulmasına, DKH'nın proliferasyonunda ve neointimal kalınlaşmada artış ile yanıt verdiğini ve adiponektin sunan adenovirusların eklendiği deneklerde ise bu hasarlanma modelindeki neointimal proliferasyonun düzeldiğini göstermişlerdir (97). Okamoto ve ark. bir başka deneysel çalışmalarında da, aterosklerotik apoE-KO farelerine adiponektin sunan adenovirusların eklendiğinde, apoE-KO farelerinde artmış plazma adiponektin düzeylerinin aterosklerotik lezyonların progresyonunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir (98).

Literatürde plazma adiponektin düzeylerinin KAH'lı olgularda belirgin olarak düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (12). Ouchi ve ark. yaş ve VKİ benzer kontrol grupları ile karşılaştırıldığında KAH'da plazma adiponektin düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (10). Hotta ve ark. tip II DM'li hastalarda plazma adiponektin düzeylerinin KAH olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir (11). Hashimoto ve ark. erken başlangıçlı KAH'da ve multiple koroner arter stenozunda plazma adiponektin düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir (119). Çalışmamızda kontrol, AOKAH ve KAE gruplarında serum adiponektin düzeylerini sırası ile; $6,73 \pm 4$; $3,30 \pm 1,96$ ve $4,31 \pm 2,02$ $\mu\text{g/dL}$ olarak tespit edildi (Tablo XII, Şekil 9). Serum adiponektin düzeyleri AOKAH ve KAE grubunda kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak azalmış idi (sırası ile; $p < 0.001$ ve $p = 0.02$). Serum adiponektin düzeylerinin AOKAH grubunda kontrol grubuna oranla belirgin olarak azalması literatür ile uyumlu idi. Literatürde KAE'li

olgularda bu konuda yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte çalışmamızın sonuçlarına göre KAE grubunda da serum adiponektin düzeyleri belirgin olarak azalmaktadır.

Koroner arter ektazisine sıklıkla eşlik eden KAH ve ektazik segmentlerde zaman zaman rastlanılan ateromatöz ülserasyonlar KAE'nin de major sebebinin ateroskleroz olduğunu düşündürmektedir (120). Koroner ektaziye yol açan durumların hepsindeki ortak nokta olan koroner arterin media tabakasındaki dejenerasyonunun ilerlemiş ateroskleroz ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (61,66,69). Aterosklerotik plak gelişirken, damarın kendisi bu yeni oluşuma genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Geometrik yeniden biçimlenme olarak bilinen bu durumu ilk kez 1987'de Glagov ve ark. büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişlemesi olarak tanımlamışlardır. Aterosklerotik plağın insan koroner arter yüzey alanını daraltmaya başladığı alanlarda kompensatuvar genişlemenin de başladığını, plak hacmi iç elastik laminanın %40'ına ulaştığında ise bu kompensatuvar genişlemenin durakladığını bildirmişlerdir (31). Tüm bu bulgular, KAE'nin mediayı tutan ve koroner arter dilatasyonuna sebep olan aterosklerotik KAH'nın yansıması olduğunun göstergesidir (61,66,69). Çalışmamızda AOKAH ve KAE grubu arasında serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bunun nedenini ise KAE'lerin etyopatogenezinde aterosklerozun önemli rol oynaması açıklayabilir. Muhtemelen AOKAH ve KAE gelişiminde benzer etiyopatogenez sorumlu olduğu için çalışmamızdaki her iki grupta da kontrol gurubuna oranla serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur.

Aterosklerotik KAH için major risk faktörleri tanımlanmıştır. Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda hastaların %50'sinden fazlasında bu risk faktörlerinin bulunmadığı saptanmıştır. Bu da şu an için kullanılan risk faktörlerine göre yapılan sınıflamaların yetersiz olduğunu ve geleneksel risk faktörleri dışındaki bazı risk faktörlerinin de aterosklerotik süreçte rol aldığını düşündürmekte ve dolayısı ile de yeni risk faktörleri için arayışlar sürmektedir.

Hipoadiponektineminin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik KAH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Kumada ve ark. da hipoadiponektineminin, koroner risk faktörlerinin düzeltilmesine rağmen KAH ile bu risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (105). Bu nedenle çalışmada diğer bir amacımız da; serum adiponektin düzeylerinin, KAH

varlığı ve yaygınlığı ile klinik uygulamada KAH'ın belirlenmesinde ve öngörülmesinde, 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 öngörüsül değerini araştırmaktı.

Çalışmamızda KAH grubunda (n=63) serum adiponektin düzeyi $3,91 \pm 2,05$ $\mu\text{g/dL}$, kontrol grubunda $6,73 \pm 4,0$ $\mu\text{g/dL}$ idi (Şekil 10). Koroner arter hastalığı grubunda serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak azalmış bulundu ($p < 0.001$). Adiponektinin KAH varlığını tahminde risk faktörü olarak kullanılabilirliği ve öngörüsül değeri için oluşturulan Backward lojistik regresyon modeline göre adiponektin etkili bir faktör olarak bulundu [$\beta = 0.725$, $p = 0.001$, %95 CI (0.604-0.870)]. Son basamakta bu lojistik regresyon modelinin doğru sınıflandırma gücü oranı da %77.3 idi. Bu modelde adiponektinin, KAH varlığını negatif yönde etkilediği ve her bir birim düşmesinin KAH olasılığını 0,229 kat arttırıcı etkisi olduğu bulundu. Diğer risk faktörleri ise KAH öngörmede istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bu nedenle çalışmamıza göre adiponektin KAH'nı öngörmede kullanılabilir bir risk faktörüdür.

Klinik ve deneysel çalışmalarda plazma adiponektin düzeyinin; VKI, total kolesterol, TG, açlık glukozu, açlık insülini, apo B ve A ile negatif korele; HDL kolesterol ve apo 1 ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (81,85,87,89,90,121,122). Çalışmamızda literatüre uygun olarak KAH'lı olgularda serum adiponektin düzeyleri ile; HDL kolesteol düzeyleri arasında pozitif korelasyon [($r = 0.32$ ve $p < 0.01$) (Şekil 12)], TG düzeyleri arasında ise negatif korelasyon [(sırası ile; $r = -0.22$ ve $p = 0.04$) (Şekil 14)] bulundu (Tablo XIV).

Mojiminiyi ve ark. yaş ile plazma adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (123). Buna karşın Nakamura ve ark.(124), Pilz ve ark. (125) da, yaptıkları ayrı iki çalışmada koroner arter hastalarında yaş ile plazma adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuştur. Bizde bu iki çalışma verilerine benzer şekilde çalışmamızda da, KAH grubunda (n= 63) yaş ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik [Tablo XIV ($r = 0.43$ ve $p < 0.001$) ve Şekil 11].

Eryılmaz ve ark. KAH'da plazma adiponektin düzeyi ile; SAB, DAB, VKİ, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (5). Çalışmamızda da, benzer şekilde KAH grubunda

plazma adiponektin düzeyleri ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

İlaç kullanımı ile adiponektin düzeyi arasında yapılmış az sayıda çalışma olmakla birlikte ACE inhibitörü (temocapril), ACE reseptör blokeri (candesartan) ve bazı oral antidiabetiklerin adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (12). Çalışmamıza, diyabetik hastalar dahil edilmedi ve ACE reseptör blokeri kullanan hasta yoktu. Üç grup arasında ACE inhibitörü kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak; adiponektinin antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri ile aterosklerozun hem başlangıcında hem de progresyonunda rol oynadığı bu nedenle de KAH'da serum düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. Ancak literatürde KAE'li olgularda serum adiponektin düzeyleri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bir ilk olan çalışmamızda AOKAH ve KAE grubunda serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalmış olduğunu bulduk ($p<0.05$). AOKAH ve KAE grubu arasında ise serum adiponektin seviyeleri açısından anlamlı farklılık bulamadık ($p>0.05$). Sebep olarak da, KAE'nin heterojen bir etyolojiye sahip olmakla beraber major etkeninin ateroskleroz olması ve aterosklerotik KAH ile olan sık birlikteliği nedeni ile KAH'nın bir varyantı olarak kabul görmesi olabilir.

Çalışmamızın sonucuna göre adiponektin KAH'ı öngörmede kullanılabilir bağımsız bir risk faktörüdür ($p=0.001$). Literatürde bugün için kullanılan major risk faktörlerinin KAH taramasında yetersiz olduğuna dair görüşlerin ve bulguların da var olduğu düşünüldüğünde serum adiponektin düzeylerinin tespitinin KAH'ı belirlemede yararlı bir risk faktörü olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Ancak serum adiponektin düzeylerinin KAE'yi AOKAH'dan ayırımında kullanılabilir bir markır olamayacağı kanısındayız.

Aterosklerotik oklüziv koroner arter hastalığı ve KAE'li hastalar açısından düşündüğümüzde ise; serumda saptanan hipoadiponektinemi olabilecek bir riski değil de, gerçekleşmiş bir riski ortaya koymaktadır. Hasta için bundan sonra yapabileceğimiz primer koruma olmaktan çıkmakta, daha sıkı ve yoğun uygulanması gereken sekonder koruma olmaktadır. Adiponektin seviyesinin KAH'ı ve onun bir varyantı olarak düşünülen KAE'yi taramak için günlük kullanıma girebilmesi için bugün için kullandığımız ateroskleroz risk faktörlerine göre maliyet/fayda açısından daha büyük gruplarda araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmanın sınırlılıkları olarak; öncelikle anlamlı darlığın eşlik etmediği KAE'nin, nadir görülen bir KAH patolojisi olması ve etyolojisinin de heterojen karakter göstermesi nedeni ile bu grupta homojen bir grup oluşturulmasını zorlaştırılmaktadır. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı bulunan olgularda yapılan İVUS ve otopsi çalışmalarında da gösterdiği gibi damar lümeninde geniş bir alanda aterosklerotik plak olmasına rağmen lümen normal gözükebilir. Bu nedenle hastaların teşhisinde IVUS yapılamamış olması da çalışmanın diğer sınırlılığı olarak değerlendirildi.

7. KAYNAKLAR

1. Tanalp AC. Elektif Perkutan Koroner Girişim Sonrası Troponin-I Pozitifliğinin Prediktörleri ve Uzun Dönemde Prognostik Önemi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 2004.
2. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L (editor). Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002:2-22.
3. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Kültürsay H (editor). Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2001:31-66.
4. Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği 2002.
5. Eryılmaz Y, Feyzioğlu H, Başal U. Hipoadiponektinemi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki. XXII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 2006:25.
6. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-138.
7. Swanton RH, Lea Thomas M, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary ectasia--a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978;40:393-400.
8. Demopoulus VP, Olympios CD, Fskiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-141.
9. Boztosun B, Güneş Y, Kırmal C. Koroner Arter Ektazisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33:356-359.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-2476.
11. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.
12. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Medicina Clinica* 2005;124:388-395.

13. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). Hurst's The Heart. 10. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 200:1065-1093.
14. Strong JP. Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors and topography. Arch Pathol Med 1992;116:1268-1275.
15. 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;223:405-418.
16. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). İstanbul: Ohan Matb Ltd Şti, 2000.
17. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:1-9.
18. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: AND,2003.
19. 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. Circulation 1992;85:391-405.
20. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. BHJ 1993;69:19-29.
21. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. Alexander RW, O'Rourke RA (editors). Hurst's The Heart. 9. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 1998:1139-1159.
22. Öngen Z. Aterotrombozun Fiziopatolojisi. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz 2004;4:186-191.
23. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. İstanbul: Argos Yayınları, 2001:31-61.
24. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation 1997;95:1062-1071.
25. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. Wilson PWF (editor). Atlas of atherosclerosis. 2. Baskı. Philadelphia: Current Medicine, 2000;91-109.

26. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993;69:377-381.
27. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993;69:30-37.
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
29. O'Brein KD, McDonald TO, Chait A, Allen M, Alpers C. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996;93:672-682.
30. Davies MJ. Aterogenez ve belirleyicileri. Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ (editors). *Hurst's The Heart*. 10. baskı. USA: McGraw- Hill Companies, 2002:1095-1108.
31. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
32. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003;24:291-293.
33. 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;89:2570-2577.
34. 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;24:329-336.
35. Ward MJ, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Clinichal implications of arterial remodeling. *Circulation* 2000;102:1186-1191.
36. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjr C, Heagarty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, et al. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996;28:505-506.
37. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Braunwald E (editor). *Heart Disease*. 5. Baskı. Philadelphia: WB Saunders, 1997:1105-1125.

38. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-1531.
39. Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V (editörler). *Klinik Kardiyoloji*. 1. Baskı, Ankara. MN Medikal & Nobel, 2004:1-20.
40. 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.
41. 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.
42. 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 health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
43. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth 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.
44. Lacroix AZ, 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* 1991;324:1619-1625.
45. Tırıklı A. İmmünoşüpresif İlaç Olan Micophenolatemofoetil'in Stent Sonrası Gelişen İntimal Hiperplazi Üzerindeki Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, 2004.
46. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein K, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
47. Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary arter disease in Twins. *Brit Heart J* 1981;45:193.

48. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığının Yeni Risk Faktörleri. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma 2003;1:4-15.
49. Domaniç N. Koroner Kalp Hastalığından Korunmada Statinler. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma 2003;1:61-73.
50. 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.
51. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. Chest 1976; 69:630-636.
52. Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms. Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. Am J Med 1977;62:597-607.
53. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. J Am Coll Cardiol 1990;15:279-282.
54. Kruger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“dilated coronopathy”). J Am Coll Cardiol 1999;34:1461-1470.
55. Alford WC Jr, Stoney WS, Burrus GR, Frist RA, Thomas CS Jr. Recognition and operative management of patients with arteriosclerotic coronary artery aneurysms. Ann Thorac Surg 1976;22:317-321.
56. Sharma SN, Kaul U, Sharma S, Wasir HS, Manchanda SC, Bahl VK, et al. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. Indian Heart J 1990;42:365-369.
57. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, Agranat O, Rotstein Z, Rabinowitz B, et al. Rate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease; angiographic and clinical follow up report. Am Heart J 1985;109:785-791.
58. Boztosun B, Güneş Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2005;33:356-359.
59. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. Iranian Heart J 2001;2:12-16.

- 60.** Günay G. İzole Koroner Arter Ektazisi Saptanan Hastalarda Egzersizle İskemi Sıklığı, İskeminin Koroner Anjiyografik Bulgularla İlişkisi, Beta Bloker Ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin İskemi Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, 2001.
- 61.** Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54:392-395.
- 62.** Pinar Bermudez E, Lopez Palop R, Lozano Martinez-Luengas I, Cortes Sanchez R, Carrillo Saez P, Rodriguez Carreras R, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:473-479.
- 63.** Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Bhushan V, Kane JP, et al. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995;91:1375-1380.
- 64.** Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Suemadzu T, Kita Y, Yoshimura A, Koizumi J, Mabuchi H, et al. Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987;66:29-36.
- 65.** Rodbars S, Ikeda K, Montes M. An analysis of mechanism of poststenotic dilatation. *Angiology* 1967;18:349-353.
- 66.** Isner JM, Donaldson RF, Fortin AH, Tischler A, Clarke RH. Attenuation of the media of coronary arteries in advanced atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1986;58:937-939.
- 67.** Gussenhoven EJ, Frietman PA, The SH, van Suylen RJ, van Egmond FC, Lancee CT, et al. Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1991;68:1625-1632.
- 68.** Iliá R, Kafri C, Carmel S, Goldfarb B, Gueron M, Battler A. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995;86:388-390.
- 69.** Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-222.
- 70.** Farto e Abreu P, Mesquita A, Silva JA, Seabra-Gomes R. Coronary artery ectasia: clinical and angiographic characteristics and prognosis. *Rev Port Cardiol* 1993;12:305-310.
- 71.** Altinbas A, Nazli C, Kinay O, Ergene O, Gedikli O, Ozaydin M, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:3-17.

72. Al-Harathi SS, Nouh MS, Arafa M, Al-Nozha M. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 1991;30:191-194.
73. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989;12:541-542.
74. Rab ST, Smith DW, Alimurung BN, Rab R, King SB. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:955-957.
75. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: A chronologic review of literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin Cardiol* 1998; 21:157-160.
76. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Int Med* 1999;38:202-206.
77. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289.
78. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-812.
79. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-26749.
80. Hu E, Liang P, Spiegelman. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *BMJ Biol Chem* 1996;271:10697-10703.
81. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
82. Kaşıdağ K. Klinik pratikte periferik insülin resistansı ölçüm yöntemleri. *Folia (Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi)* 2002;2:12-15.
83. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8:335-338.

- 84.** Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
- 85.** 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;257:79-83.
- 86.** Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5662-5667.
- 87.** 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;100:2473-2476.
- 88.** Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
- 89.** 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;96:1723-1732.
- 90.** 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;277:25863-25866.
- 91.** Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819.
- 92.** Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
- 93.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-1063.
- 94.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301.

- 95.** Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- 96.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-2898.
- 97.** Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-37491.
- 98.** Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767-2770.
- 99.** Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-2678.
- 100.** Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-3240.
- 101.** Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 1997;28:518-525.
- 102.** O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- 103.** Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, Sandqvist M, Brekke H, Caidahl K, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-1440.
- 104.** Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.

- 105.** Kumada M, Kihara S, Sumitsuji J, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-89.
- 106.** de Winter RJ. C-Reactive Protein and cardiac troponin for early risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2001;311:53-56.
- 107.** Biasucci LM. C-Reactive Protein and secondary prevention of coronary events. *Clin Chim Acta* 2001;311:49-52.
- 108.** Liuzzo G, Rizzello V. C-reactive protein and primary prevention of ischemic heart disease. *Clin Chim Acta* 2001;311:45-48.
- 109.** Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37-42.
- 110.** Shimada K, Miyauchi K, Mokuno H, Miyazaki T, Seki E, Watanabe Y, et al. Predictive value of the adipocyte-derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting. *Jpn Heart J* 2002;43:85-91.
- 111.** Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-141.
- 112.** Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084-1089.
- 113.** Hulver MW, Zheng D, Taner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:861-865.
- 114.** Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88:1-20.
- 115.** Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.

- 116.** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003;278:2461-2468.
- 117.** Özkan Y, Koca SS, Gencer V, Özalp G, Dönder E. Hipertansif olgularda azalmış serum adiponektin düzeyleri. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:519-524.
- 118.** Çamur NK. Koroner Ateroskleroz ve Myokard İnfarktüsünde Ortalama Trombosit Hacminin Öngörüsöl Değeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği,2004.
- 119.** Hashimoto N, Kanda J, Nakamura T, Horie A, Kurosawa H, Hashimoto T, et al. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism* 2006;55:1653-1657.
- 120.** Williams MJA, Stewart RAH. Coronary artery ectasia, local pathology or diffuse disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33:116-119.
- 121.** Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-89.
- 122.** Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2764-2769.
- 123.** 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;31:213-220.
- 124.** 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.
- 125.** 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;91:4277-4286.

8.ÖZGEÇMİŞ

Kars'ta, 1971 yılında doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Adana'da tamamladıktan sonra, 1989-1995 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi gördüm. Batman, Adana, Kahramanmaraş ve Elazığ illerinde 1995-2001 tarihleri arasında pratisyen hekim olarak görev yaptım. Haziran 2001'de Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.