

**T.C.**

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı**

**Koroner Arter Hastalığı ile Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL),  
Adiponektin ve Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) Düzeyleri  
Arasındaki İlişkilerin Araştırılması**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Derya GÜLEÇ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Zeki ARI**

**Manisa, 2009**

## ÖNSÖZ

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak, iyi niyet ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeki ARI'ya, hocalarım Doç.Dr. Cevval ULMAN, Doç.Dr. Ahmet VAR, Doç. Dr. Fatma TANELİ ve Doç.Dr. Ece ONUR'a,

Araştırma çalışmalarım süresince özverili destekleri, sevgi ve dostlukları için Yrd.Doç.Dr. Yeşim GÜVENÇ, Dr. Mustafa ALTAŞ, Dr. Özlem GÜNAY, Dr. Metin DEMİR, Dr. Nesrin Özlen, Dr. Gürol Şahin ULUTAŞ, Dr. Esat KILIÇ, Dr. Ferda Doğan BOZYİĞİT, Dr. Nurser ARİFOĞLU, Dr. Mehmet ÇALKAN, Dr. Ferhunde PULULAR, Dr.Soner ERDİN, Dr. Aysun BİLGİ, Dr. Sezen IRMAK, Dr. Turgut AKTAŞ'a ve tüm klinik biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Tezime katkılarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN' a, Yrd. Doç. Dr. Özgür BAYTURAN, Doç. Dr. Ozan ÜTÜK ve Dr. Özgül YILDIZ'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr. Tülay LAĞARLI ve Dr. Müjde ŞERİFHAN'a,

Bana her konuda destek olan, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Ramazan'a ve canım kızım Ayşegül'üme,

Yaşantımın her anında maddi-manevi desteklerini benden esirgemeyen çok sevgili annem, babam, kardeşlerim Deniz ve Murat'a,

en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Derya Güleç, Manisa 2009

## KISALTMALAR

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

AKS: Akut Koroner Sendrom

TGF- $\beta$ : Tumor Growth Faktor -  $\beta$

TF: Tissue Factor

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

VEFG: Vascular endothelial growth factor

bFGF: Basic fibroblast growth factor

RANTES: Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted

ENA-78: Epitelial Neutrophil-Activating protein-78

MIP-1  $\alpha$ : Macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$

COX-1: Cyclooxygenase-1

TxA<sub>2</sub>: Tromboksan A<sub>2</sub>

PAF: Platelet activation factor

bFGF: Basic fibroblast growth factor

PDGF: Platelet derived growth factor

PF-4: Platelet factor 4

TGF- $\beta$ : Transforme Edici Gelişme Faktörü beta

NO: Nitrit Oksit

VCAM-1: Damarsal Hücre Adezyon Molekülü

ICAM: Hücre İçi Adezyon Molekülü

E-Selektin: Endotel Selektin

NF-κB: Nüklear Faktör κ B

PPAR-γ: Peroksizom Proliferatör-Aktive Edilmiş Almaç γ

MMP 1-2-9: Matrix metalloproteinase

TIMP-1: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase

PECAM: Trombosit-Endotel Adezyon Molekülü

Bcl-3: B cell lymphoma 3

PSGL-1: P-selectin glycoprotein-1

TNF: Tümör Nekroz Faktör

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

TKol: Total Kolesterol

TG: Trigliserid

CRP: C Reaktif Protein

ProMBP: Proform Major Basic Protein

NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein A

IGF-1: İnsulin-Like Growth Factor

IGFBP-3: İnsulin-Like Growth Factor Binding Protein

HMW-Ad: High Molecular Weight-Adiponectin

MMW-Ad: Med Molecular Weight-Adiponectin

LMW-Ad: Low Molecular Weight-Adiponectin

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR	II
İÇİNDEKİLER	IV
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1 Ateroskleroz	3
II.1.1. Tanım	3
II.1.2. Epidemiyoloji	4
II.1.3. Patofizyoloji	5
II.1.3.a Endotel Disfonksiyonu	6
II.1.3.b Ateroskleroza Yatkın Bölgeler	7
II.1.3.c Yağlı Çizgiler	8
II.1.3.d Plak Oluşumu	8
II.1.3.e Lipid Çekirdek Oluşumu	11
II.1.3.f Düz Kas Proliferasyonu	11
II.1.3.g İnflamasyon	12
II.1.3.g.1 Trombositlerden Salgılanan Maddeler	13
II.1.3.g.2 CD40 Ligand	15
II.1.3. h Aterosklerotik Plak	16
II.1.4. Ateroskerozu Etkileyen Faktörler	18
II.1.4.a Lipoproteinler	19
II.1.4.b Sigara	19
II.1.4.c Hipertansiyon	20

II.1.4.d Diyabetes Mellitus	21
II.1.4.e Aile Öyküsü	22
II.1.4.f Cinsiyet	23
II.1.4.g Yaşlanma	23
II.1.4.h İnflamasyon ve İnfeksiyon	24
II.1.4.ı Hemostatik Faktörler	24
II.2. ADİPONEKTİN	24
II.3. PAPP-A	27
II.4. NGAL	30
II.5. IGF-1 ve IGFBP-3	32
III. GEREÇ VE YÖNTEM	36
III.1. Araç ve Gereçler	36
III.2. Yöntem	36
III.2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	36
III.2.2. Çalışma Düzeni	37
III.2.3. Kan Örneklerinin Alınması	38
III.2.4. Biyokimyasal Analizler	38
III.2.4.1. Trigliserid Tayini	39
III.2.4.2. Total Kolesterol Tayini	40
III.2.4.3. HDL Kolesterol Tayini	41
III.2.4.4. Kreatinin Tayini	41
III.2.4.5. Üre Tayini	42
III.2.4.6. Potasyum Tayini	43
III.2.4.7. IGF-1 Tayini	44
III.2.4.8. IGFBP-3 Tayini	45
III.2.4.9. Adiponektin Tayini	46
III.2.4.10. PAPP-A Tayini	47
III.2.4.11. NGAL Tayini	47
III.3. Koroner Anjiyografi	48
III.4. İstatistiksel Analiz	50

<b>IV. BULGULAR</b>	<b>51</b>
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>60</b>
<b>VI. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>76</b>
<b>VII. ÖZET</b>	<b>78</b>
<b>VIII. İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>80</b>
<b>IX. KAYNAKLAR</b>	<b>82</b>

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere karşın insanlar hâlâ, daha ileri yaşlarda bu hastalıklar nedeniyle ölmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve bir çok ülkede kardiovasküler hastalıklar tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derecede önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır. İki bin yirmi yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı (KKH) birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (2). Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır, aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedenlerdir.

Günümüzde koroner arter hastalığı ülkemizde ve birçok ülkede önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir ve en sık nedeni aterosklerozdur. Koroner arter hastalığının patolojik lezyonu olan aterom plağı zamanla koroner arter lümenini daraltarak eforla miyokard iskemisine ve kişide angina oluşmasına neden olur.

Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizginin, erken çocukluk döneminde aortta bulunduğu yıllardır bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde, başladığı biliniyor (3). Dolayısıyla bu hastalığın ve tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu süren bir çaba sarfedilmelidir. Ateroskleroz kronik, multifokal progressif bir hastalıktır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte önemli risk faktörleri bulunmaktadır. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşın aterosklerozla ilişkili hastalıkların çoğu sonradan kazanılır; yani ateroskleroz nedeniyle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçlar önlenabilir.



Koroner kalp hastalığından myokard infarktüsü safhasına gelinmemesi için zamanında teşhis konulup tedavi edilmelidir; en güzeli ise şüphesiz, daha hiç bu rahatsızlıklar yokken risk faktörlerinin belirlenip bunlardan mümkün olduğunca korunmaktır.

Bu çalışmadaki amacımız; koroner anjiyografi yapılarak aterosklerotik damar tutulumunun değerlendirildiği koroner arter hastalarının ateroskleroz olan damar sayısı ile hastaların serum NGAL, Adiponektin, PAPP-A, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkinin ve erken tanı markırı olarak kullanılabilirliklerinin araştırılmasıdır.

## II.GENEL BİLGİLER

### II.1. ATEROSKLEROZ

#### II.1.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikime karşı gelişen kompleks inflamatuvar, fibroproliferatif bir cevaptır (4). Orta ve büyük çaplı arterlerin intima ve mediasında ilk önce endotel bozuklukları daha sonra aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olur (5).

Aterosklerozun koroner arterlerde meydana gelmesi ile oluşan hastalığa Koroner Arter Hastalığı (KAH) denilmektedir.

Ateroskleroz elastik arterlerin (aorta ve popliteal arterler) ve büyük-orta büyüklükteki müsküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır. Nadiren daha küçük arterler etkilenirler. Ateroskleroz; nedenleri saptanıp tedavi edilirse durdurulabilen veya geriletilebilen çok faktörlü, morbit ve mortal, sadece koroner arterleri değil tüm arterleri tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır (6).

Endotel fonksiyonlarının bozulması ile başlayan aterotrombotik süreç, aterom plağının oluşması, komplike olması ve üzerine trombüs oturmasıyla, akut iskemik olaylar olarak klinikte ortaya çıkarlar. Makrofajlar, lenfositler ve trombositler süreçte yer alan diğer önemli hücrelerdir. İnflamatuvar sitokinler ve litik enzimler hem sürecin ilerlemesini hem de plağın yaralanabilir olmasına katkıda bulunurlar (7).

Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açmaktadır.

Ateroskleroz gelişiminde kişisel ve çevresel faktörler rol oynamakta olup kişisel faktörler birinci derece akrabalarda koroner arter hastalığı olması, hipertansiyon, kolesterol yüksekliği, diabetes mellitus olması, yaş ve açıklığa kavuşturulamamış genetik faktörlerdir. Çevresel veya sonradan edinilen risk faktörleri ise sigara kullanımı, yüksek kolesterol içerikli beslenme, stresli ve pasif yaşam şeklidir.

Genetik faktörler nadiren tek başlarına semptomatik ateroskleroza (örn, homozigot LDLR eksikliği) neden olabilirler. Bireyin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını (plak oluşumu) belirgin şekilde etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirler (8).

Bazı kişiler ateroskleroza diğer insanlardan daha yatkındır (örn, erkekler kadınlara göre) ve aynı durum aynı kişide farklı arter segmentleri için de geçerlidir. Kişinin proaterojenik faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını genellikle genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkiler ve KAH gelişip gelişmemesinde etkili olurlar (9).

## **II.1.2. Epidemiyoloji**

Ateroskleroz, büyük ve orta boyuttaki arterlerin, temel olarak intima tabakasında gelişen, kesintisiz bir süreçtir. Mısır mumyalarında bile bulunduğu saptanan, endüstri devriminin başladığı 1700'lü yıllardan sonra daha sık olarak klinik sonuçları gözlenmeye başlanan bu hastalık, 21. yüzyılda, bütün dünyada bir epidemi olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması KAH'nın Türkiye'deki durumu hakkında bilgiler vermektedir. Buna göre erişkin nüfusun KAH'nın prevalansı %3.8'dir. Ancak hastalığın klinik bulguları vermeye başladığı yaş grubuna bakıldığında, örneğin 60-69 yaş grubunda, prevalansın %14'ü aştığı gözlenmektedir (10).

TEKHARF çalışması ile 1990'da yapılan taramada, ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastasının bulunduğu ortaya çıkarılmıştır. Yine aynı çalışmada yıllık insidans erkeklerde yüzbinde 840, kadınlarda 620 olarak bulunmuştur (11).

Türk Kardiyoloji Derneğinin 2000 yılında yayınladığı raporda hastalığın ülkemizdeki önemi vurgulanmaktadır (11). Buna göre aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Bu rakamlar Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında, koroner ölüm oranının erkeklerimizde en yüksek mortaliteye sahip olduğu bilinen Baltık ülkeleri ve Rusya dışında en yüksek seviyede bulunduğu, kadınlarımızda ise, Ukrayna kadınından sonra en yüksek düzeyde olduğu bildirilmektedir (11).

### **II.1.3. Patofizyoloji**

Ateroskleroz fizyopatolojisini Virchow üçlüsü ile tanımlarsak damar duvarındaki değişiklikler, kanın reolojisindeki bozukluklar ve dolaşan kandaki sistemik faktörlerdir.

Aterosklerotik süreç, bilinen risk faktörlerinin (hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, yaşlanma, sigara v.b.) endoteli bozması ile başlar. Damar içi homeostaz ve homeostazın düzenlenmesinde temel bir işlev üstlenen endotel hücrelerinin fonksiyonunun bozulması, bu hücrelerin, aterotromboza karşı koruyucu nitelikteki maddeleri (nitrik oksit, prostaglandin) üretme yeteneğini azaltır.

Sürekli mikrotravma altında bulunan damar ağızları, çatallanma ve kıvrılma bölgeleri, endotel fonksiyon bozukluğunun ilk görüldüğü damar yerleridir. Seçici geçirgen ve antitrombotik özelliğini yitiren endotel, hücre ve yağların geçişine izin verirken, lipoprotein oksidasyonu, düz kas proliferasyonu, hücre dışı matriks oluşumu ile parçalanmasını ve trombosit aktivasyonunu da uyarır (12). Endotel altında depolanmaya başlayıp okside olan lipoproteinler inflamatuvar sürecin başlamasını tetikler. Bu şekilde salınımı artan bazı adezyon molekülleri, kemoreaktanlar ve büyüme faktörleri süreci tetikler (13).

### II.1.3.a. Endotel Disfonksiyonu

Endotel sağlıkta ve hastalıkta kalp-damar işlevlerinin devamlılığını sağlayan önemli bir organdır. Endotel hücreleri uzun yıllar yalnızca kan ve damar düz kası arasında yarı geçirgen ve damar duvarını koruyucu bir bariyer olarak düşünölmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise endotelin damar düz kas mitojenitesi, vasküler tonus, trombositlerin antiadezif ve antiagregan etkileri, lökosit fonksiyonları, koagölasyon mekanizması, angiogenez, tümör büyümesi ve yayılması üzerinde aktif rol oynayan kompleks bir organ sistemi olduğunu göstermiştir. Nitekim erişkindeki toplam endotel kitlesi 1.5 kg ile yaklaşık olarak karaciğer kütleşi kadardır (14).

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonlarında adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir (9). Endotel hücrelerinin fonksiyonunun bozulması, bu hücrelerin, aterotromboza karşı koruyucu nitelikli maddeleri (nitrik oksid, prostaglandin) üretme yeteneğini azaltırken süreci tetikleyen adezyon moleküllerinin (intersellöler adezyon molekül-1, VCAM-1 ve selektin) ve kemoreaktanların (monosit kemoreaktan protein-1, makrofaj koloni uyarıcı faktör, interlökin-1, interlökin-6, interferon- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$ ) salgılanmasını artırır (7). Endotel disfonksiyonu olarak ifade edilen bu maddeler ile birlikte pro ve antitrombotik faktörler, büyüme faktörleri, inhibitörleri ve vazoaaktif faktörlerin fonksiyonlarındaki bölgesel dengesizlikler aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik komplikasyonlarında önemli rol oynarlar (14). Aterosklerotik plağın oluşumunda ve komplike olmasında yüzey proteinleri önemli rol oynar. Bu sürecin önemli hücreleri endotel, lökosit ve trombositlerin yüzeyinde beliren, inflamasyon ve trombozun ortaya çıkışına katkıda bulunan bu proteinler, başlıca üç grupta toplanabilirler: selektinler, immuglobulin üst ailesi ve integrinler (15). Selektinlerin görevi lökosit ve trombositlerin endotel hücresi ile etkileşimlerini düzenlemektir. P-selektin trombositlerin, E-selektin endotel hücresinin inflamasyon ile uyarılması sonucunda belirirken, lökositlerin uyarılması ile yüzeylerinde L-selektin düzeyi artar.

Adezyon molekülleri immunglobulin üst ailesinde yer alır. Bu moleküller nüklear reseptör NF $\kappa$ B'nin kontrolü altındadır. Damarsal hücre adezyon molekülü (VCAM-1),

hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1 ve 2) ve trombosit-endoel adezyon molekülü (PECAM-1), hem hücrelerin plağa tutunmasını sağlar hem de kronik inflamatuvar süreçte rol alırlar. İntegrinler, trombosit-endoel, trombosit-lökosit ve endotel-lökosit arasındaki ilişkide etkili olan proteinlerdir. Trombositlerin aterotrombotik süreçte rolünü belirleyen integrinlerdir. Bunlardan en çok üzerinde çalışılanı GP IIb/IIIa'dır ve agregasyon ile trombüs oluşumunda temel rol üstlenmektedir (15).

Ateroskleroza önemli rol üstlenen bir başka madde grubu da reaktif oksijen türleridir (ROS). İnflamasyon, yaralanma ve onarımda sentezi artar. Ateroskleroza plağın oluşmasında, yüksek riskli duruma gelmesinde ve trombüs oluşmasında etkilidir. Bilinen bütün risk faktörleri oksidatif stresi artırır.

### **II.1.3.b. Ateroskleroza Yatkın Bölgeler**

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere doğumdan itibaren herkeste belli bölgelerde tıkalıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bu intimal kalınlaşmalar zamanla ilerler. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve shear stres (dilatasyon) gibi mekanik güçlere yanıt olarak gelişir (16). Azalmış duvar shear stres ve artan basınç (ht) adaptif intimal kalınlaşmayı teşvik ederek basıncı normale çekmeyi hedefler. Ekzantrik intimal kalınlaşma sıklıkla basıncın eşit dağılmadığı bifurkasyonlara yakın ve dallanma bölgelerinde görülür (17). Kanıtlar akım özelliklerinden daha çok damarın şeklinin adaptif intimal kalınlaşma miktarını belirlediğini ve sonunda semptomatik lezyon oluşumu için risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir (18).

### **II.1.3.c. Yağlı Çizgiler**

Aterosklozun erken lezyonları özellikle disfonksiyone endotelde, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza meyilli bölgelerde oluşur. İnflamasyon ve immün yanıtlar aterogenezin daha en başında önemli rol oynarlar (19-21).

Hiperkolesterolemi endotel geçirgenliğinde artma, transsitozda artma ve lipoproteinlerin intimada birikmesi ile ve endotel aktivasyonu monosit ve T lenfosit toplanmasına yol açan VCAM-1' in fokal ekspresyonu ile ilişkilidir. İntimada monosit kökenli makrofajlar kandan gelen LDL' leri, muhtemelen oksidatif değişimden sonra çöpçü (scavenger) reseptörleri aracılığıyla içeri alırlar ve lipidden zengin köpük hücrelerine dönüşürler. Bu enflamatuvar hücreler erken yağlı çizgi lezyonlarının esas kısmını oluştururlar. T hücre ve makrofaj oranı 1:10 ila 1:50' dir. Aktif makrofaj ve T lenfositlerin varlığı aterosklerotik plakta immunolojik bir reaksiyonun varlığını gösterir. Yağlı çizgilerin olgun aterosklerotik plaklara dönüşmesinde muhtemelen önemli rol alırlar (21). Yağlı çizgiler lümen içine uzanmaz ve dolayısıyla semptoma neden olmazlar (22).

İntimada lipid yüklü köpük hücreleri çıplak gözle sarı nokta veya yarık şeklinde – yağlı çizgi- görülebilir.

Yakın zamanda yağlı çizgilerin insan fetüslerinde de olduğu fakat geç gebelikte ve erken çocukluk döneminde düşük kan kolesterolüne bağlı olarak fetal aortik yağlı çizgilerin gerileyebileceği ve çocukluk döneminden sonra tekrar ilerleyebileceği gösterilmiştir (22-24).

Geç dönemde erkeklerde lezyonların daha ileri olmasına karşı hayatın erken döneminde yağlı çizgiler kadınlarda erkeklerden daha fazladır (22,25).

#### **II.1.3.d. Plak Oluşumu**

Normal arter 3 ayrı katmandan oluşur. İçten dışa endotel, media ve adventisya. Tek katlı endotel hücreleri ile kaplı intimaya bitişik olan subintima tabakasına vasküler düz kas hücreleri gömülüdür. Tunika media ile arasında iç elastik lamina vardır. Tunika media düz kas hücreleri zengin kollajen ve elastin arasına gömülüdür. En dış tabaka olan adventisya ile media arasında da dış elastik lamina bulunur.

İntima tabakasındaki yağlı çizgiler, tümü endotel hücrelerini örseleme potansiyeline sahip vasküler risk faktörlerinin bir veya daha fazlasının gelecekteki lezyon noktasında kritik eşiğe ulaşmaları halinde gelişmeye başlar.

Bu saldırı ile endotel hücreleri dolaşımdaki monositleri kendisine bağlayan ve adezyona neden olan molekülleri salgılamalarını tetikler. Zamanla biriken monositler endotel hücreleri arasındaki mesafelere sızar. Bu birikim klasik inflamasyon yanıtı meydana getirir. Monositler bu göç esnasında makrofajlara dönüşür. Bunlar okside LDL'lerdeki yağ asitleriyle karşılaşınca vasküler hücrelerden salgılanan kemoreaktif sitokinlerin de (örn. Kemokin Makrofaj Kemoreaktif Protein 1) etkisiyle subintimal mesafeye göçerler.

Makrofajlar modifiye olup, okside LDL'leri tanıyan reseptörlerinin ekspresyonunda artış gösterebilirler. Böylece okside LDL'deki yağ asitlerini alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşürler. Makrofajlar diğer yandan 15-lipooksijenaj yardımıyla LDL oksidasyonuna neden olmaktadır. Bu esnada üstündeki endotel hücreleri arasında ayrılmalara neden olup bu alanların kanla direkt temasına neden olurlar. Bu alanlara trombositler yapışır ve aktive olan bu trombositler salgıladıkları sitokinlerle trombüs oluşma potansiyelini artırır. Gelişen plak olgunlaşırken üzerinde fibröz bir başlık oluşur ve bu lümeneye taşarak çeşitli düzeyde tıkanmalara neden olabilir. Tunika mediadaki düz kas hücreleri subintimal mesafeye göçüp plak yatağı materyali salgılar. Metalloproteinler de salgılayan düz kas hücreleri fibröz başlığı dirsek noktasından inceltir. Fibröz başlık yırtılmasına kadar ilerleyen bu incelmeye plak içeriği prokoagülasyon elemanları ile temas eder. Böylece akut pıhtı oluşur. Bu akut pıhtı damar lümeninde geri kalan kısmı tamamen kapatırsa tıkanmanın distalinde kalan dokularda bir infarktüs gelişmiş olur.

Yırtılan plakların çoğu, fokal kalsifikasyon alanları içermektedir. Bu oluşumu indükleyenler arasında okside steroller ve bazı vasküler hücrelerden türeyen transforme edici gelişme faktörü beta (TGF-b) bulunmaktadır (26).

American Heart Association plak tiplerini isimlendirmiştir (27):

Tip I (ilk lezyon) monositlerin endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleriyle olur.

Tip II lezyon köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesinden oluşan yağlı çizgilerdir.

Tip III lezyon ek olarak az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir.



Tip I-III lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleri olmalarına karşın klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip IV lezyonda endotel altında lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstrasellüler lipid kümeleri bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluştururlar.

Tip V lezyonda yoğun bağ dokusu depolanması söz konusudur ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır.

Tip Va lezyonlar bir lipid çekirdek ile bir fibröz başlık içerir.

Tip VI plaklar çoğunlukla Tip Va plaklarda gelişen trombozun komplike ettiği plaklardır.

Tip Vb yoğun kalsifikasyon bulunan plaklardır.

Tip Vc lezyonları ise neredeyse tamamen kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur.

Bu nedendir ki, akut aterotrombotik olay oluşma olasılığı, plağın damar lümeninde oluşturduğu darlık düzeyinden çok lezyonun yapısı ile ilişkilidir. Nitekim yapılan çalışmalarda akut koroner sendromların ortaya çıkmasına neden olan lezyonların %75 olasılıkla kritik düzeyde darlık oluşturmayan plaklar olduğu gözlenmiştir (28). Anjiyografik olarak gösterilen darlık düzeyinin aslında plağın büyüklüğünü de tam olarak yansıtmadığı bilinmektedir. İntimada oluşmaya başlayan her aterosklerotik plağın büyümesi başlangıçta lümene doğru olmayabilmektedir. Plağın büyümeye başlamasıyla birlikte medya tabakası atrofiye olup plağa direnç göstermezse, büyüme lümene doğru değil de duvara doğru olur. Bunun sonucunda lümen çapında bir azalma olmaz, damarın o kesimiye bütünüyle daha geniş görülür (29).

Birçok tip IV ve tip Va plağı kaplayan endotel yüzeyinde endotel hücrelerinin kaybolduğu, küçük alanlarda subentotelial bağ dokusunun açığa çıktığı ve trombositlerin yapıştığı ultramikroskopik alanların olduğu gösterilmiştir. Bu sürecin ilerleyen plak üzerinde endotelin soyulduğu büyük alanlar oluşturması semptomlara yol açabilecek çok daha büyük trombüslerin açığa çıkmasına neden olur (30,31).

Güncel ve farklı bir yaklaşıma göre plak büyümesi yukarıda tanımlandığı gibi gittikçe dikleşen sabit bir eğriyi izleyerek değil, basamak biçiminde olmaktadır. Durağan ve etkin dönemlerin zaman içinde birbirini izlemesi sonucunda plak basamak biçiminde bir büyüme göstermektedir (32).

### **II.1.3.e. Lipid Çekirdek Oluşumu**

Lipid çekirdekler intima bağ dokusu matriksinde hücre kalıntıları ve kolesterolle dolan potansiyel boşluklardır. Aktif plaklarda çekirdek kenarında toplanan çok sayıda makrofaj bulunur. Eksprese edilen bir dizi metalloproteinaz muhtemelen kollajen matriksin yıkımında aktif rol alır. Ekstrasellüler lipidin bir kısmı doğrudan intimada proteoglikanlara bağlı olan LDL'den kaynaklanabilir (33). LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamar sistemi eksiktir. Bu nedenle LDL ekstrasellüler matriks içinde tutulur (34).

Ancak lipid çekirdeğindeki kolesterol ve lipid esterleri büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınır. Çekirdekdeki makrofajların doku faktörü ( TF) eksprese etmesi bu alanı arter lümenine maruz kaldığında hayli trombojenik kılar (35).

### **II.1.3.f. Düz Kas Proliferasyonu**

Özellikle laktat, adenosin ve karbonmonoksit (CO) gibi metabolitlerin toplanması durumunda vasküler düz kaslar, koroner arter açıklığını düzenleyerek iskemiye karşı koruyucu olur. Bu mekanizmalar spontan trombüs oluşumunun önlenmesinde birbirlerine yardımcı olurlar. Ancak aterosklerotik plak varsa, bu koruyucu mekanizma bozulabilir ve sonuçta trombotik oklüzyon gelişir (36).

Arter duvarının asıl kitlesini oluşturan düz kas hücreleri yağ dokusu molekülleri ve PDGF-AA gibi büyüme faktörlerini üretmektedir. Endotel, T lenfositler trombositler ve makrofajlar ile reaksiyona giren düz kas hücreleri, değişik sitokinler, büyüme faktörlerini düzenleyen moleküller, vazokonstrüktör ve vazodilatatör maddelerin

oluşumuna neden olurlar. Bu hücreler ateroskleroza özgü lipid dolu hücreler (köpük hücreleri) haline dönebilmektedir (37). Lipid çekirdekleri olan plakların başlıkları bağ dokusu matriksini üreten düz kas hücrelerinin lakünlerini içeren kollajen kafesten oluşmuştur. İntimal düz kas hücreleri apoptozisle ölmeye eğilimlidirler ve başlıkların çoğu göreceli olarak asellüler kalır. Kollajen depolanması yanı sıra düz kas hücre göçü ve çoğalması düz kas hücrelerinin kendileri de dahil hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilen büyüme faktörlerince sürdürülür (38). Damar duvarında biriktiklerinde trombosit, fibrin ve trombin de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Tüm fibrin-trombin kompleks kalıntıları düz kas hücre çoğalmasının güçlü uyarıcılarıdır (9).

### **II.1.3.g. İnflamasyon**

İnflamasyon gerek lokal gerekse sistemik olarak tromboz oluşumunu uyarabilir. Çünkü endotelin prokoagülan ve antikoagülan özellikleri arasındaki dengeyi bozar. Lokal yoldan doğrudan sitokinler aracılığıyla endotel hücrelerinde ve makrofajlarda doku faktörü ekspresyonu uyarıldığı gibi dolaylı olarak da plak fibröz kapsülünde yırtılma ve dolayısıyla trombüs oluşumuna yol açma söz konusudur.

Sistemik olarak ise IL-6 aracılığıyla akut faz reaktanları yapımı uyarılır ve bunlar arasında yer alan fibrinojen, PAI-1 gibi maddeler etkisiyle protrombotik durum ortaya çıkar. Yine CD40L-CD40 etkileşimi de makrofajlarda doku faktörü ekspresyonunu artırarak protrombotik eğilim yaratır (39). Tam ters yönden ise trombositler taşıdıkları çeşitli maddeler ve tetikledikleri olaylar ile inflamatuvar aktiviteyi uyarırlar. Yani tromboz ve inflamasyon birbirinden ayrı değil birbirine bağımlı süreçlerdir ve bu süreçte trombositler her iki ögeyi de etkileyen anahtar elemanlardır.

Trombositlerin hem normal hemostazı sürdürmede hem de patolojik tromboz oluşumunda önemli rolü vardır. Hasara uğramış endotele adezyonları ve aktivasyonları fizyolojik ve onarım amaçlı olsa da kontrolsüz ilerleyen bu süreç olumsuz klinik tablolara yol açabilir. Trombositler kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörlerini içeren bir kaynaktır. Bu özellikleriyle trombositler inflamatuvar aktivitede

de rol alırlar. Trombositler ve lökositlerin endotele adezyonunu başlatan primer moleküller von Willebrand faktör (VWF) ve P-selektin'dir. Bu iki madde trombositte aynı granülde depolanırlar: Weibel-Palade cisimcikleri. Bu granülden her iki maddenin birlikte açığa çıkması tromboz inflamasyon ilişkisi veya paralel gelişmesinin en iyi görüntüsüdür.

Herhangi bir şekilde hasara uğrayan endotelde subendotel ortaya çıkar. VWF etkisiyle trombositler damar duvarına yapışmaya başlar. Bu arada şekil değiştirerek aktive olmaya da başlayan trombositler çeşitli proinflamatuvar sitokinleri ve adezyon moleküllerini salgılamaya başlarlar. Önce gevşek sonra stabil pıhtı oluşarak hemostatik stabilizasyon sağlanmış olur. Trombositler barındırdıkları zengin ve güçlü inflamatuvar mediyatörler nedeniyle proinflamatuvar potansiyele sahiptirler (40). Hasarlı endotel alanına ilk gelen hücrelerden olan trombositler salgıladıkları maddeler ile inflamatuvar kaskadı başlatırlar, lökositleri çekip hedef hücreleri aktive ederler, damar dokusu gelişimi ve onarımını uyarırlar. Trombositler tarafından salgılanan pek çok maddeden üçü, PDGF, histamin ve P-selektin inflamasyonda çok önemli role sahiptir.

### **II. 1.3.g.1. Trombositlerden Salgılanan Maddeler**

RANTES (Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted) kemokindir. Lökosit ve monositlerde inflamasyonu sürdüren gen ekspresyonunu uyarır.

ENA-78 (Epitelial Neutrophil-Activating protein-78) Endotele nötrofil adezyonunu artıran beta integrinlerin hücre içine yönlendirilmesini sağlar.

MIP-1  $\alpha$  (Macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$ ) virüslere bağlı inflamasyonun mediatörüdür.

COX-1 (Cyclooxygenase-1) TxA<sub>2</sub> oluşumunda reaksiyonu ilk katalizleyen enzimdir.

PAF (Platelet activation factor) Trombosit aktivasyonu ve IL-1 $\beta$  sentezini uyarır, endotelin lökositlere adezyonunu uyarır.

VEGF (Vascular endothelial growth factor) angiogeneziste görevli proteindir.

bFGF (Basic fibroblast growth factor)

IGF (Insulin-like growth factor 1-2)

PDGF (Platelet derived growth factor) düz kas hücrelerinde IL-6 salgılanmasını uyarır. Düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmalarını uyarır. Monositlerin inflamasyon alanına gelmelerini uyarır. Trombositten zengin trombusten salgılanan PDGF uzaktaki endotelde de hasar oluşturabilir.

Bu dört büyüme faktörü özellikle angiogenezisi uyaran maddelerdir.

PF4 (Platelet factor 4) makrofaj değişimini kolaylaştırıp IL-8 üretimini uyarır.

Trombospondin trombosit agregasyonunu uyarır, adezyon ve migrasyonda da etkisi vardır.

Transforming growth factor- $\beta$ 1 hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks yapımı, immun hücre yanıtında rol oynar.

Bu son üç madde anjiogeneziste negatif rol oynarlar.

NO vazodilatasyon yapar ve oksidatif stresi azaltır. Endotelde VCAM, ICAM, E-selektin ve NF-kappa-B ekspresyonunu inhibe eder.

MMP 1-2 (Matrix metalloproteinase): Ekstrasellüler matriks komponentlerini parçalayan bir grup endopeptidazlardır. Agregasyona eğilimi artırır.

TIMP (Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase): Matriks metaloproteinazlarının yapımını inhibe eder.

IL-1 $\beta$ , E-selektin, IL-8, ENA-78 sentezini uyarır. Nötrofil adezyonunu kolaylaştırır.

Bcl-3 (B cell lymphoma 3) pıhtı büzüşmesinde ve inflamasyonlu damar duvarının onarımında rol alır.

Histamin mast hücreleri, bazofiller ve aktive olmuş trombositlerden salgılanır. Diğer trombositleri de etkileyerek P-selektin ekspresyonuna ve agregasyona neden olur.

P-selektin trombositlerin alfa granüllerden salgılanan bir membran glikoproteinidir. Trombosit-lökosit ve trombosit-monosit agregatları oluşmasını sağlar. Bu olay lökositler üzerindeki P-selectin glycoprotein-1 (PSGL-1) ile karşılıklı etkileşimi yoluyla

oluşur. Diğer yandan da nötrofil ve monositleri etkileyerek süperoksit anyonu oluşumuna neden olur (oksidatif stres).

Plazma solubl P-selektin düzeyinde artış trombosit aktivasyonunun en önemli göstergesidir. Bu ayrıca endotelial disfonksiyonun da göstergesi olarak kabul edilir (41).

Hasarlı endotel bölgesinde trombositlerle birlikte bulunan lökositler hemostatik/trombotik yanıt ile inflamatuvar yanıt ilişkisini oluştururlar. İnflamasyon lokal tromboza yol açar, bu ise inflamasyonu artırır. Hasarlı endotel bölgesinde trombositlerin oluşturduğu tabaka üzerine lökositler tutunup aktive olur, sonra da buradan intima tabakasına geçerler. Lökositlere bağlanan trombositler onları aktive ederek adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, integrin aktivasyonunu ve kemokin sentezini artırır.

Trombosit ve lökositlerin birlikte oluşturdukları kümeler akut koroner sendromlu hastaların kanında gösterilmiştir (42,43).

## **II. 1.3.g.2. CD40 Ligand**

CD 40 ligand TNF ailesinden olan, makrofajlar, T hücreleri, endotel ve düz kas hücrelerinden eksprese edilen bir immunregülatuar transmembran glikoproteinidir (44). Bütün bu farklı hücreler arasında çapraz iletişimi sağlayan bir moleküldür. Vücuttaki CD 40 ligandın %90'dan fazlası trombositlerden kaynaklanır. Bu molekülün de reseptörü CD 40 olup aynı hücrelerin üzerinde eksprese edilir. Hem immunitede hem de inflamasyonda görevi vardır. Her ikisi de aterosklerozda upregüle olur ve inflamatuvar yanıtı artırır. CD 40 ligand ile CD 40 reseptörünün ligasyonu trombosit granüllerinden çeşitli maddelerin ekspresyonuyla trombositler aktive olur. Ayrıca P-selektinin etkisine benzer olarak trombosit-lökosit adezyonuna yol açarak lökositlerin tromboz alanına çekilmesine neden olur. Yani hem protrombotik hem de proinflamatuvar etkili bir maddedir. CD 40 Ligand salınımı özellikle Gp2b3a inhibisyon düzeyi ile ilişkilidir. Bu düzey düşükse salınım da artmaktadır. Bu tedavi açısından önemlidir.

Solubl CD40L'in plazma konsantrasyonunun hem inflamatuvar aktivitenin iyi bir göstergesi hem de gelecekteki kardiovasküler olaylar için güçlü bir prediktör olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (45).

Trombüs oluşumu ve niteliği açısından da önemlidir, çünkü; CD40 Ligand eksikliğinde arteriyel trombüsler daha büyük ama daha az stabil olurlar ve CD40L infüzyonu trombojenezin normale dönmesini sağlar. Ayrıca endotele bağlandığında doku faktörü açığa çıkar ve bu prokoagulan bir durum oluşturur (46).

Yani bu madde tromboz, inflamasyon ve ateroskleroz arasında ortak bir bağ oluşturur.

### **II.1.3.h. Aterosklerotik Plak**

İlerlemiş plaklar lümen daralmasına yol açarak semptomatik olabilirler. Lipidler hücre dışında birikmeye başladığında aterogenez yağlı çizgi evresini geçmiş demektir. Oksidasyona uğrayan LDL sadece aterosklerotik plaklarda bulunur, normal intimada bulunmaz (19). Lipidlerin hücre dışı birikiminden iki mekanizma sorumludur: kandaki aterojenik lipoprotein parçacıkları proteoglikandan zengin ekstrasellüler matriks tarafından tutulurlar ve/veya köpük hücrelerinin ölümünden sonra bu hücrelerden açığa çıkabilir. Makrofajlar plak içinde çoğalır ve ölürler. Denge; lezyonun ilerleyen, sessiz veya gerileyen tipte olmasına bağlıdır (47).

Yağlı çizgi evresini geçmek sadece lipid birikimiyle olmaz; düz kas hücrelerinin ürettiği bağ dokusu da birikerek oldukça heterojenik aterosklerotik lezyonların oluşumuna yol açar. Bazı plaklar lipidden zenginken bazıları da lipidden fakirdir ve morfolojileri farklı komşu plaklar oluşabilir (31). Endotel aterogenezin erken döneminde sağlamdır. Ancak daha sonra olgun plaklarda üzerlerine trombositlerin yapıştığı yüzeyel köpük hücre infiltrasyonuna bağlı olan disfonksiyone alanlar görülür (48). Sonrasında endotele yapışan trombositlerden büyüme faktörleri salınır ve mikrotrombüsler plaktaki düz kas hücrelerinin daha çok bağ dokusu matriksi üretmelerini uyarabilir. Disfonksiyone endoteldeki sızıntı nedeniyle sadece

lipoproteinler değil kandan kaynaklanan albümin ve fibrinojen gibi birçok bileşen gelişen lezyonda yer alır.

İlerlemiş plakların bir grubu düz kas hücrelerinin aracılık ettiği iyileşme ve tamir işlevleri ve kalsifikasyon ile kararlı hale gelerek yırtılmaya karşı dirençli olur. Bu kararlı plaklar stabil koroner sendromların en sık nedenidir.

İleri lezyonların bir grubu -hassas plaklar- lümen trombozuna neden olabilecekleri için özellikle tehlikelidirler. Hassas plağın yırtılıp üzerine trombüs eklenmesi kararsız angina, AMI ve ani koroner ölüm gibi akut koroner sendromların en sık sebebidir (28,48).

Plağın yırtılma riski plak büyüklüğünden çok plak tipine bağlıdır: lipidden zengin ve yumuşak plaklar kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındır. Üstelik doku faktör içeriğinin yüksek olması nedeniyle plaklar yırtıldıktan sonra daha trombojenik olurlar (49). Plağın yırtılmaya hassas olması üç faktöre bağlıdır: lipidden zengin çekirdeğin büyüklüğü, plak yıkımıyla inflamasyon ve düz kas hücrelerinin eksikliği ile iyileşmenin bozulması.

Plak büyüklüğü ve darlığın şiddeti plak hassasiyeti konusunda hiçbirşey ifade etmez (50). Küçük çap ve kompensatuvar remodeling nedeniyle birçok hassas plak koroner anjiyografide görülmez.

#### **II.1.4. Ateroskerozu Etkileyen Faktörler**

Ateroskleroz genler ve çevre arasında çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Kişinin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirlerler.



Yüksek riskli toplumlarda otopsi takibi ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda homojen alt gruplar arasında plak yaygınlığının oldukça değişken olduğu bulundu (8).

Erkeklerde yapılan otopsi çalışmalarında aterosklerotik lezyonların yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan 3 faktör; yüksek kolesterol, düşük HDL ve yüksek kan basıncı hep birlikte bireysel değişkenliğin ancak %25' ni açıklamaktadır (8). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır.

Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol, düşük serum HDL kolesterol, sigara, hipertansiyon (HT), DM ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız major risk faktörleri tanımlanmıştır (51). Tedavi edilmedikleri takdirde bu major risk faktörleri her biri ayrı ayrı klinik bir olaya yol açabilir. Bununla birlikte temelde AS için yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri tek başına gerekli ve bağımsız bir etiyolojik ajan olarak tanımlanmıştır (51,52).

Aterotrombotik damar hastalığının patofizyolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ve mekanizmaların aydınlatılması ile bu hastalıktan korunmaya yönelik başarılı stratejiler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu stratejilerin yoğun olarak uygulandığı ülkelerde kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azalmaya başladığı görülmektedir. Örneğin aterotrombotik damar hastalığı prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da azalmakta, Doğu Avrupa ve Asya'da artmaktadır. KAH prevalansının azalmasında WHO MONICA projesinin de gösterdiği gibi bu toplumlarda sigara, kolesterol ve hipertansiyon ile savaşın büyük katkısı olmuştur. Riskin arttığı toplumlarda ise obezite ve diğer çevresel etmenlerde olumsuz yönde gidiş gözlenmiştir (53,54).

#### **II.1.4.a. Lipoproteinler**

Beslenme özelliklerinin aterotrombotik damar hastalığının gelişimi üzerine önemli etkilerinin olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Çok sayıda çalışmada, toplumların koroner mortalitesi ile diyetle alınan yağ ve doymuş yağ tüketimi arasında önemli ilişkiler saptanmıştır.

Yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol düzeyleri KAH için başlıca bağımsız major risk faktörleridir. Yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri primer KAH risk faktörü olarak görülmektedir. Total ve LDL kolesterol düzeyleri ne kadar yüksek ise aterosklerotik olay gelişme riski de o kadar yüksek olmaktadır (51).

Ortalama kolesterol düzeyinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol düzeyi KAH' ı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda HDL düzeyi bir öngördürücü olamayabilir (55). Yani düşük HDL kolesterol ve lipid dışı faktörler LDL kolesterolün etkisini artırır.

#### **II.1.4.b. Sigara**

Sigara hem yüksek hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür (55,56). Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Sigara patogenetik olarak kolesterole bağlı bir faktördür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik etki yaparak KAH riskini artırır (55,57). Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma vardır. Ayrıca sigara koroner arter spazmına da katkıda bulunur (58).

Sigara stabil angina için değil ancak AMI için güçlü bir risk faktörüdür (55). Bu durum sigaranın ateroskleroza yol açmadığı ancak belli bir koroner ateroskleroz seviyesine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konudaki kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Sigara içenlerde koroner ateroskleroz (kabaca intimal yüzeyde plak olmaması olarak değerlendirilmiştir) sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (8). Bu bulgu Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) çalışmasında da doğrulanmıştır; koroner ateroskleroz derecesi ile tiyosiyonat (sigaraya maruz kalma göstergesi olup postmortem ölçülmüştür) arasında bir ilişki

saptanmamış ancak mikroskopik düzeyde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın ileri evrelerine daha erken geçirdiği gözlenmiştir (59). Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır. Elimizdeki bilgiler sigaranın doku faktör ekspresyonunu arttırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (60). Koroner aterosklerozun aksine aort aterosklerozu özellikle abdominal aorta anevrizması sigara içmeyle yakından ilişkilidir.

Sigaranın aterojen değil de trombojen olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (61,62). 1- Sigara trombüsün aracılık ettiği olgularda (AMI v.b) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın aterosklerozun sadece semptomu neden olduğu durumlarda (angina pectoris) bir risk faktörü değildir. 2- Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok koroner arterlerde hızlı trombozla ilişkilidir. 3- AMI'de tromboliz sonrası sigara içenlerde içmeyenlere oranla damarda daha az rezidüel duvar hastalığı kalır. 4- Sigara sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik trombin üretimi, aktive plateletler ve yüksek fibrinojen) ilişkilidir (63,64). 5- Patofizyolojik olarak sigara ile koroner tromboz arasında güçlü bir bağlantı varken altta yatan ateroskleroz ile bağlantısı zayıftır. 6- Sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ciddi ölçüde azalması sorumlu sürecin hızla gerilediğini gösterir (61,65).

#### **II.1.4.c. Hipertansiyon**

Hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla beraber KAH için bağımsız bir major risk faktörüdür (52).

Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (55). Hipertansiyon normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında aterosklerozu indüklemeyiz; tek başına aterojenik değildir. Aterosklerozu hızlandırması için kan basıncının belli bir değerin üzerinde olması gerekir (66,67). Framingham çalışmasının son verilerine göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür.

#### II.1.4.d. Diyabetes Mellitus

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla beraber istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer major kardiyovasküler risk faktörü insüline bağımlı olmayan Tip-2 DM' dir. Tip-2 DM ve hiperkolesterolemi KAH oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda DM' si olanlarda bile aterosklerotik olaylar nadirdir (52). Ayrıca Tip-2 DM öncüsü insülin rezistansı (İR) ile glukoz tolerans bozukluğu kardiyovasküler riski oldukça arttırmaktadır. Ancak İR'nin kendisinin hiperinsülinemi, hiperglisemi (ileri glikozilasyon son ürünleri), hemostatik bozukluklar (trombositler, koagülasyon ve fibrinoliz) ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri (yüksek TG, düşük HDL ve yüksek LDL) ve HT' nin tek başlarına rolü net değildir. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glukoz değerleri de AS ile ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir (68,69). Yani DM'un hangi mekanizmalarla ateroskerozu teşvik ettiği ve/veya klinik sonuçları çok az anlaşılmıştır.

PDAY çalışmasında %8' in üzerindeki glikohemoglobin düzeylerinde 25-34 yaşındaki bireylerin yağlı çizgi yaygınlığında ve sağ koroner arter lezyonlarında artış saptanmıştır (70). Son zamanlarda diyabetik hastalardaki koroner plakların dış görünüşlerinin diyabetik olmayanlardakine benzediği bilinmektedir. Ancak koroner arterlerin DM'de daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hem de anjiyografik deliller bulunmaktadır (71).

Diyabetes mellitus eğer ateroskerozu hızlandırmıyorsa trombotik olayları hızlandırarak ateroskeroza bağlı olay riskini artırabilir. Diyabetes mellitusta trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri artar. Sıklıkla endotel disfonksiyonu gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir.

Sıkı kan şekeri kontrolünün DM hastalarında aterosklerotik olayları azalttığına dair yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur. Tip-2 DM hastalarında yapılan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)'de mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma sağlanmasına karşın aterosklerotik olaylarda az ve anlamlı olmayan

bir azalma saptanmıştır (72). Diğer yandan statin ile lipid düşürmenin diyabetikler ve sadece bozulmuş açlık glukozu (BAG) olanlar dahil risk altındaki her bireyde faydalı olduğu görülmüştür (73). Akut miyokard infarktüsünden sonra tip-2 DM' lilerde yoğun insülin tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir.

#### **II.1.4.e. Aile Öyküsü**

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalışmada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH olması arasında ilişki saptanmıştır (74). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner kalp hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. 55 yaş öncesi erkek bir yakınında ya da 65 yaş öncesi bir kadın yakınında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH' ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (75,76).

#### **II.1.4.f. Cinsiyet**

Her iki cinste de major kardiyovasküler risk faktörleri aynı olduğu halde KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır . 60 yaş sonrası ise hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH' tan ölmektedir (77). Cinsiyetin KAH riski üzerindeki belirgin etkisi kolesterole bağımlıdır. Kolesterol seviyesi ne kadar fazlaysa kardiyovasküler olay riski de o kadar fazladır ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar daha erken ortaya çıkmaktadır.

Premenopozal döneme uygun olarak KAH' tan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla beraber LDL düzeyleri artmaya başlar, HDL' de ise artma durur

yada biraz düşer (78). Hormon replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesine karşın östrojenin yararlı etkileri serum lipidi üzerine sınırlı kalmayabilir. Özellikle östrojen tedavisiyle endotel disfonksiyonunun düzelmesi östrojenin damar duvarında direkt ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Çünkü vasküler hücrelerde östrojen reseptörleri vardır (79). Ancak son yapılan çalışmalarda östrojenin yararlı olmadığı gösterilmiştir.

#### **II.1.4.g. Yaşlanma**

Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak ateroskleroz oluşumu giderek yaşla birlikte artar (19). Ateroskleroz ve stabil anginanın 65 yaş sonrası daha az belirgin olarak artmasına karşın AMI' nın pekçoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaş sonrası görülür. KAH mortalitesi yaşla birlikte giderek artar. Yaşa bağlı artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir.

Her ne kadar yaş güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine olan bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol değerlerinin 150 mg/dL ve altında olduğu toplumlarda aterosklerotik olay yaşlılarda bile nadirdir (52).

#### **II.1.4.h. İnflamasyon ve İnfeksiyon**

İnflamasyon aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar (19). C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve fibrinojen gibi inflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkeklerde ve kadınlarda kararlı ve kararsız anginası olan hastalarda ve AMI sonrası koroner olayları öngörmede güçlü parametreler olarak ortaya çıkmaktadırlar (80,81). Düşük derece inflamasyonun bu duyarlı ama özgül olmayan belirteçleri sitokinleri uyarmasıyla karaciğerde üretilirler. Ancak proinflamatuvar sitokinlerin damar duvarının kendisinden mi kaynaklandığı (makrofajlar?), ateroskleroz yaygınlığı veya aktivitesini yansıtır yansıtmadığı veya kronik infeksiyon gibi inflamatuvar süreci yansıtan damar dışı durumlardan mı

kaynaklandığı belli değildir. Kaynakları ve aracılık ettikleri işlev ne olursa olsun proinflatuar sitokinler aterogenezi ve/veya sonuçlarını hızlandırabilirler. Ancak inflamasyonun değiştirilebilir risk faktörü olup olmadığı halen bilinmemektedir (82).

İnfeksiyonun ateroskleroza yol açması olası olmakla beraber kanıtlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle seroepidemiyolojik olmak üzere ortaya konan delillerin çoğu Klamidyia Pnömonia, Helikobakter Piloni ve bazı Herpes virüslere (özellikle sitomegalovirüs) yöneliktir (83,84).

#### **II.1.4.i. Hemostatik Faktörler**

Fibrinojen, faktör VII, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve trombositler gibi bazı sistemik hemostatik faktörlerin gelecek KAH olaylarını öngörebileceği bildirilmektedir (85,86). Aterosklerozun aracılık ettiği lümen trombozu ve büyük ihtimalle aterosklerotik lezyonların yavaş yavaş ilerlemelerinde trombin üretimi ve trombosit aktivasyonu nedensel bir rol almaktadır.

Hemostatik faktörler arasında KAH ile ilişkisi en güçlü ve tutarlı olan fibrinojen; sigara, diyabet ve CRP ile yakından ilişkilidir (86). Ciddi ateroskerozu olmayan özellikle genç kişilerde AMI'nü tetiklemede protrombotik genetik risk faktörleri önemli görünmektedir ve sigara ile aralarında güçlü ters bir etkileşim vardır (87).

## **II. 2 ADİPONEKTİN**

Yağ dokusu metabolizma, üreme, immunité ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde önemli rolü olan çeşitli proteinler salgılamaktadır. Bu proteinler arasında adiponektin, leptin, rezistin, visfatin, tümör nekrotik faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), adipsin, anjiotensinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) bulunmaktadır (88).

Adiponektin 30-kDa ağırlığında adipositlerden sekrete edilen bir proteindir (89). 224 aminoasit içerir ve apM<sub>1</sub> geninin ürünü olan bir proteindir. Yağ dokusunda üretilip salınan ve dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir adipokindir (90).

Yapısında bir N-terminal sinyal dizisi, bir kollajen benzeri bölge, bir değişken bölge ve bir de C-terminal globuler bölge bulunmaktadır. Kollajen tip VIII, kollajen tip X ve kompleman faktör C1q ile güçlü bir yapısal benzerlik gösterir. Globuler bölgenin üçüncül yapısı TNF-  $\alpha$ ' ya benzemektedir. Doğal adiponektin heksamerler ve yüksek molekül ağırlıklı komplekslerden oluşmuş olan homotrimerler olarak bulunur. Adiponektinin biyolojik aktivitesi yüksek molekül ağırlığı ve glikozilasyon ile hidroksilasyonu içeren post translasyonel modifikasyona bağlıdır (91-94).

Adiponektin glukoz ve lipid homeostasisinde rol almaktadır (90,95). Yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Hepatik glukoneogenezi baskılar. Monosit adezyonu, makrofaj transformasyonu, kan damarlarındaki düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu gibi inflamatuvar cevabı inhibe eder (96). Bu faydalı etkiler insülin reseptör fosforilasyonu, AMP-activated protein kinase (AMPK) aktivasyonu ve nuklear faktör kappa B'nin (NF- $\kappa$ B) modülasyonu ile yakından ilgilidir.

Adiponektinin bilinen iki tane reseptörü vardır: Adiponektin reseptörleri 1 ve 2 ( Adipo R 1/2). Adipo R 1 ve 2 yedi adet transformasyon bölgesi içerir. Ancak yapısal ve fonksiyonel olarak G-protein bağlanmış reseptörlerden farklıdır (97).

Adiponektin reseptörleri beyin de dahil olmak üzere vücutta yaygın olarak bulunurlar. Adipo R1 kaslarda bol olarak bulunur. Globuler adiponektine yüksek afinite ile bütün adiponektine ise düşük afinite ile bağlanır. Adipo R2 başlıca karaciğerde bulunur. Hem globuler hem de bütün adiponektine orta derecede afinite gösterir. Adiponektin reseptörleri AMPK nın fosforilasyonuna aracılık ederek asetil CoA karboksilaza etki etmektedir (97).

T-kadherin adiponektine bağlanabilir. Bu da proteinin kinetiğine aracılık ediyor olabilir. Ancak sinyal iletimindeki rolü açık değildir (98).

Periferal adiponektin tedavisi yağ asidi oksidasyonu ve enerji harcanmasını arttırarak yağ ve vücut ağırlığını azaltmaktadır (99). Diğer taraftan kronik adiponektin tedavisi obez ratlarda yiyecek alımını inhibe etmektedir. Buna lipid ve glukozun düşüşü ve vücut ağırlığı azalması eşlik etmektedir (100). Çünkü Adipo R1 ve 2 merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunur ve farmakolojik cevabın sempatik



aktivasyonu içerdiği görülmektedir. Bu nedenle adiponektinin merkezi yolla etki ediyor olabileceği düşünülmektedir (101).

Adiponektin leptinle birlikte hipotalamusta paraventriküler nükleusta kortikotrop releasing hormon (CRH) sentezini artırır ve fos immun reaktivitesini uyarır. Kahverengi doku uncoupling protin-1 yapımını artırır. Sempatik aktivasyonla uyumlu olan bu değişiklikler artmış termogenez ve yağ asidi oksidasyonu ve azalmış glukoz, insülin ve azalmış vücut ağırlığı ile birlikte (101,102).

Adiponektin salınımı Peroksizom Proliferatör-Aktive Edilmiş Almaç  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) aracılı yollarla düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalarda PPAR- $\gamma$  agonistlerinin adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (103,104).

Makrofaj içinde adiponektin köpük hücre formasyonunu ve çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu baskılamaktadır. Bu veriler adiponektinin hasarlı vasküler endotelde biriktiğini ve ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olduğunu ve anti-aterojenik bir protein olduğunu göstermiştir (105,106).

HMW adiponektin birkaç çalışmada adiponektinin aktif formu olarak tanımlanmıştır (107,108).

Adiponektin yada aktif HMW formu adezyon molekül ekspresyonunu, ve salınım NO stimülasyonunu inhibe edebilir ve böylece vasküler koruma sağlar (109-112).

Çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda obezite, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve tip 2 diyabetes mellitusta adiponektin düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (89,110). Tip 1 diyabetes mellitusta ise adiponektin düzeyleri artmaktadır (113-116).

Obez farelerde ve insanlarda düşük adiponektin düzeyleri gösterilmiştir (113,117).

Koroner arter hastalıklarında, akut koroner sendrom ve myokard enfarktüsü olan hastalarda yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur (118,119).

Adiponektinin endotelial hücrelere direkt etki göstererek anti-aterojenik olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip 2 DM ve KAH' ta düşük olduğu tespit edilmiştir.

Serum konsantrasyonu düşük olan obez kişilerde kilo kaybını takiben tekrar yükselmeye başlamaması adiponektinin yağ depolanması üzerinde negatif feedback

etkisi olduğunu göstermektedir. Adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan, obezite, tip 2 DM ve koroner arter hastalarında da sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Adiponektin konsantrasyonu insülin sensitivitesi ile koreledir ve insüline cevap olarak yükselir. Bu protein bir insülin uyarıcısı değildir, bununla birlikte iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırarak insülin etkisinden koruma sağlar. Serum adiponektin düşüklüğü lipoatrofik hayvanlarda insülin rezistansına katkıda bulunabilir.

Yapılan çalışmalarda hipertansiyon ve adiponektin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Esansiyel hipertansiyonu olan hastaların adiponektin düzeyleri normotansif kişilere göre düşük olarak gözlenmiştir (120,121).

Metabolik sendrom, abdominal obesite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyonu içeren bazı patolojik durumları ifade eden bir tanımlamadır. Metabolik sendrom varlığı ile adiponektin düzeyleri ters orantılı olarak bulunmuştur (121,122).

Meme kanserinde obezitenin rolü açıkça gösterilmiştir. Yağ dokusunda androjenlerin östrojene aromatisasyonu bu kanserin gelişmesine yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda meme kanserinde düşük adiponektin düzeyleri saptanmıştır (123).

### **II.3. PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A)**

Gebelik ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) metalloproteinase süper ailesine ait yüksek moleküler ağırlıklı bir çinko bağlayıcı proteindir (124,125). PAPP-A plasentadan üretilen büyük bir glikoproteindir (126).

Kadınların gebelik gelişim aşamalarında serumlarında ilk dolaşan protein olarak tanımlanır (127). Hamilelik esnasında plasenta trofoblastları tarafından maternal sirkülasyona yüksek konsantrasyonlarda salınır. Doğum zamanına kadar maternal serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (126). Sadece gebeliğe spesifik değildir, hamile olmayan kadınlarda ve erkeklerde de serumda saptanabilir. Hamile olmayan bayanlarda olasılıkla endometriumda sentezlenmektedir (128).

Hamileliğin ilk 3 ayında PAPP-A ölçümü Down sendromu taraması için kullanılır. Dolaşımda bu proteinin konsantrasyonunun azalmış olması anormal plasenta fonksiyonu ile ilişkilidir (129,130).

Plasental dokuya ek olarak, PAPP-A geniş bir yelpazedeki üreme dokuları ile testisler ve endometrium gibi organlarda da mevcuttur. Böbrek ve kolon gibi nonreproductif dokularda da mevcuttur. Ancak gebelik sırasındakinden daha düşük konsantrasyon değerlerinde bulunmaktadır (131).

Ayrıca Akut Koroner Sendromlu hastaların kanında da artmış düzeylerde bulunmaktadır (132).

Normal klinik durumlarda bu proteini tespit için çok duyarlı immunoassay teknikler gereklidir. Çünkü gestasyonel kadınlara göre normal populasyonda PAPP-A konsantrasyonu 100 kez daha düşüktür (131).

Hamilelik ilişkili plazma proteini A ayrıca osteoblastlar, ovaryum granüler tabaka hücreleri ve damar düz kas hücreleri tarafından da salınır (133). Hamilelik esnasında sirkülasyondaki PAPP-A disülfid bağlı 2:2 heterotetramer kovalent kompleks yapıdadır (134).

Bu protein dolaşımda heterotetramerik kompleks yapıda bulunur ve 200 kDa ve 250 kDa ağırlıktaki 2 subunit ile bunlara kovalent bağla bağlı 50 kDa ve 90 kDa büyüklükteki 2 molekülden oluşur ve bunlar eozinofil major basic proteinin proformuna (proMBP) aittir. proMBP, PAPP-A'nın proteolitik aktivitesinin endojenöz inhibitörüdür (135).

PAPP-A ve proMBP arasındaki kovalent kompleks yapı PAPP-A'nın proteolitik aktivitesini inhibe etmektedir (136). PAPP-A'nın anstabil plaklarda sahip olduğu spesifik fonksiyonu enzimatik aktivitesiyle meydana gelmektedir. Bunun için plaklarda aktif olan pro-MBP ile kompleks olmamış hali bulunmalıdır. Bu mantık PAPP-A ve pro-MBP kompleksinin çevredeki oksidanlarla inhibe olması kanıtıyla desteklenmektedir ve oksidatif stres ise aterosklerotik plaklarda meydana gelmektedir (137).

AKS'da PAPP-A'nın proMBP subüniti yoktur (138). Çünkü AKS ve gebelikteki PAPP-A'nın subunit kompozisyonu farklıdır (139).

Çalışmalarda PAPP-A (total PAPP-A) anstabil aterosklerotik plaklarda tespit edilmekte, stabil plaklarda tespit edilmemektedir (132). Örneğin PAPP-A plağın zedelenmesinde rol oynayabilir. PAPP-A 'nın artmış ekspresyonu yara iyileşmesi ve vasküler tamir ile ilgilidir. Yaranın indüklenmesi ve doku remodelizasyonundaki benzer mekanizmalar anstabil plaklarda da yer almaktadır (133,140). İnsanlarda PAPP-A'nın enzimatik aktivitesinin olduğu bilinen substratlar IGFBP-4 ve IGFBP-5'dir (125,141). Bunların regülasyonu insülin benzeri büyüme faktörlerince düzenlenmektedir (142). PAPP-A'nın metalloproteolitik aktivitesi direkt olarak IGFBP-4 ve 5'e yönlendirilmiştir, bu IGF-1 salınımına yol açar (141).

IGF bağlayan proteinlerinden biri olan IGFBP-4, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) substratının spesifik bir proteazıdır. IGF salındığı zaman bu proteine bağlanır ve IGF'in lokal proliferatif etkisine cevap olarak bir büyüme modülatörü gibi PAPP-A ortaya çıkar. Ateroskleroz patogeneğinde IGF'in oynadığı rolün etkileri böyle meydana gelmektedir (143).

PAPP-A ilk olarak Bayes-Genis (132) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan sonra anstabil aterosklerotik plaklarda araştırılmaya başlanan bir biyolojik markır olmuştur (144). Bu yazarlar rüptüre olmuş veya erozyona uğramış anstabil plaklardaki ekstrasellüler matriks ve aktive olmuş plak hücrelerinden yüksek PAPP-A ekspresyonu olduğunu fakat aynı olayın stabil plaklarda görülmediğini bulmuşlardır.

Çeşitli çalışmalarda görülmüştür ki PAPP-A serum konsantrasyonları AKS'lu hastalarda, stabil koroner arter hastaları ve kontrol gruplarına göre yüksek çıkmıştır. PAPP-A düzeyleri CRP ve serbest IGF-1 düzeyleri ile korole iken myokard hasarı göstergesi olan markırlarla (troponin I ve CK-MB) korele değildir (132). Bu çalışmalarda PAPP-A'nın akut myokard infarksiyonunda geçerli bir erken marker olmadığı sonucuna varmışlardır (144).

#### **II.4. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)**

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinaz 9'un (MMP-9) aktivitesinin modölatörüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevli önemli bir mediatördür (145).

NGAL nötrofil granüllerinde bulunan 25-kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir (146).

NGAL çeşitli patolojik durumlarda renal tubuler hücrelerden, hepatositlerden ve immun hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriostatik etkileri vardır (147). İnflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar (148). Bir inflamasyon modölatörüdür çünkü kemotaktid peptid fMLP'ye bağlanır (149,150). Kanser hastalarında idrardaki yüksek moleküler ağırlıklı MMP'ler metastatik kanserlerin bağımsız bir belirteci olarak gösterilmiştir (151). MMP-9 kompleksi ve NGAL bir yüksek moleküler ağırlıklı metalloproteinaz gibi tanımlanmıştır (152).

NGAL'ın kararlı bir dimerik kompleks oluşturarak MMP-9'u koruduğu gösterildi ki bu MMP-9'u TIMP-1 tarafından inaktivasyona daha az yatkın yapmaktadır (153).

De novo kollajen sentezinin azaldığı (154,155) ve MMP'ler tarafından kollajen degradasyonunun arttığı aterosklerotik plaklarda NGAL yükselmiş ve uzamış olan proteinaz aktivitesini devam ettirir.

Yapılan çalışmalarda NGAL'ın bir akut faz proteini olduğu (156,157), semptomatik kardiovasküler hastalarında arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korole olduğu gösterilmiştir (158,159).

Karşit olarak plasma NGAL, asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koroledir.

NGAL'ın damarlardan ekspresyonunun indüklenmesi hakkında çok az bilgi vardır. NGAL, Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süperailisine dahildir (160). İlk olarak SV-40 ile infekte primary mouse böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (161). Daha sonra insandaki homolog proteini nötrofillerin spesifik granüllerinde de bulunmuştur (152,162). Bu MMP-9 ile benzer aktivasyon içermektedir ve degradasyondan sonra da korunmaktadır (153,163).

Çalışmalarda NGAL'ın bakterilerden üretilen formylpeptidlere, lipopolisakkaritlere ve katekolat tip ferik sideroforlar içeren küçük lipofilik substantlara bağlanabildiği belirtilmiştir (164). Bundan dolayı doğal immun sistemin efektör moleküllerinden biri gibi fonksiyon yapabilir. Çalışmalarda NGAL'ın son zamanlarda hücre homeostazında önemli bir modülatör olduğu ortaya çıkmıştır (165,166).

NGAL'ın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda plazmadaki NGAL düzeylerinin yüksekliğinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterir (158,167).

Yine çalışmalarda aterosklerotik plaklarda NGAL'ın varlığı tespit edilmiştir (145). Artan olasılıkla da NGAL'ın ekspresyonu ile aterogenez esnasında vasküler hücreler indüklenmektedir. Ancak vasküler hücrelerdeki NGAL'ın indüksiyon mekanizması hala bilinmemektedir.

Transkripsiyon faktörü, Nüklear Faktör (NF)-kB vasküler inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar (168,169). Makrofaj ve epitelyal hücrelerden NGAL ekspresyonunun regülasyonuna son zamanlarda NF-kB aktivasyonu da dahil edilmiştir (170,171).

Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL idrarla kolayca atılır ve saptanır. Çünkü küçük moleküler büyüklüktedir ve parçalanmaya dirençlidir. NGAL nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda birikir (172). Böylece NGAL akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir biyomarkır özelliği kazanır (173). İdrar NGAL düzeyleri kardiyopulmoner bypass sonrası iskemik renal hasar için erken marker olarak gösterilebilir (157).

## II.5. IGF-1 ve IGFBP-3

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), mitojenik ve antiapoptotik etkiye sahip olan peptid yapıda bir hormondur. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ise apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden ve antiproliferatif etkiye sahip bir proteindir.

Birçok epidemiyolojik çalışmada serum IGF-I ve IGFBP-3 seviyelerinin göğüs, prostat, kolon ve akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Birçok tümör tipinde serum IGF-I düzeylerinin yükseldiği ve IGFBP-3 düzeylerinin de düştüğü saptanmıştır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, IGF'lerden (IGF-I ve IGF-II), IGF bağlayıcı proteinlerden (IGFBP 1-6) ve IGF reseptörlerinden (tip I IGF reseptörü ve tip II IGF reseptörü) oluşmaktadır.

IGF'ler (somatomedinler), büyüme hormonunun anabolik ve mitojenik etkilerinin çoğunun ortaya çıkmasına aracı olan bir peptid ailesidir. IGF'ler tek zincirli polipeptidlerdir. IGF-I, 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7649 kilodaltondur. IGF molekülü proinsülin'e benzer olarak A ve B zincirlerine sahiptirler ve bu zincirler birbirlerine C peptidi adı verilen disülfid bağlarıyla bağlıdır. IGF-I %43 oranında proinsülin ile homoloji gösterir. Proinsülinde farklı olarak IGF'ler karboksit terminalinde D bölgesi içermektedir. Proinsüline olan bu yapısal benzerlik IGF molekülünün de insülin reseptörlerine düşük affinite ile bağlanmasını açıklar. Diğer yandan yapısal farklılıklar insülinin IGF bağlayan proteinlere bağlanmasını önler (174).

IGF'ler protein yapıda olduklarından hücre membranını geçememekte ve etkilerini membrandaki reseptörlerine bağlanarak yapmaktadırlar. Bu konuda yapılan çalışmalarda üç farklı IGF reseptörü tanımlanmış olup, bunlar insülin reseptörü, tip I IGF reseptörü (IGF-I reseptörü) ve tip II IGF reseptörüdür (IGF-II reseptörü).

IGF-I reseptörü, hücre dışı iki alfa ünitesi ve iki transmembran beta ünitesi içeren bir glikopeptiddir. Alfa ve beta subüniteleri disülfid bağları ile birbirine bağlanmıştır. Yapısal ve fonksiyonel olarak insülin reseptörüne benzer. Bu reseptörler benzer

ligandları spesifik olarak bağlar. IGF-I reseptörü IGF-I'yi insüline göre yüz kat daha fazla affinite ile bağlar. IGF-I reseptörü, tirozin kinaz ailesine ait olup insülin reseptörüne benzer. Alfa subünit bütünüyle hücre dışındadır. Beta subünit ise membran üzerine yerleşmiş bir protein olup sitoplazmik bölgesinde bir tirozin kinaz ilmiği ihtiva eder. IGF-I'in IGF-I reseptörünün alfa sübünitine bağlanmasını takiben beta sübünitinin otofosforilasyonu meydana gelir. Otofosforilasyon, reseptörün tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu aktivasyon endojen substratlarda olduğu gibi reseptör üzerindeki diğer önemli tirozinlerin fosforilasyonuna neden olur (175).

IGF-I reseptörü, IGF-II'den daha yüksek bir affinite ile IGF-I'i bağlar. Gerçekte IGF-I ve IGF-II'ye karşı büyüme yanıtlarının çoğuna IGF-II reseptöründen daha çok IGF-I reseptörü aracılık eder (176).

IGFBP-3, IGFBP'lerin en önemli olanıdır. IGFBP'lerin %75'ini IGFBP-3 oluşturur. Dolaşımda bulunan IGF'lerin %70 ile %90'ın transportunu IGFBP-3 sağlar. IGF ve "acid labile subünit (ALS)" ile 150 kiloDaltonluk bir kompleks oluşturur.

IGFBP-3 aynı zamanda potansiyel bir hücre büyüme inhibitörüdür. Bu antiproliferatif aktivite hem IGF peptidlerinin sekestre edilmesi üzerine etkisi hem de IGF'lerden bağımsız olarak IGFBP-3'ün hücre replikasyonu üzerine direkt etkileri ile oluşur.

Çeşitli hücre kültürlerinde IGFBP-3'ün IGF olmadan DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. IGFBP-3'ün antiproliferatif etkisinin p53 tümör süpresör geni aracılığıyla kontrol edildiği öne sürülmektedir. p53 etkisi ile IGFBP-3 ekspresyonunun indüklenmesi IGF-I'in mitojenik etkisinin inhibisyonuna yol açmaktadır (177,178).

İnsülin, primer olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda etki gösterirken, IGF'ler hemen hemen tüm organların fonksiyonlarında etkilidirler. IGF'lerin her ikisi de embriyolojik gelişmede önemli bir rol oynarlar ve nanomolar konsantrasyonları erişkin yaşamı boyunca da devam ettirilir. Bununla birlikte doğum sonrası IGF-II'nin fizyolojik rolü tam olarak bilinmezken, IGF-I büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynar (179).

Gerek insülin gerekse IGF-I reseptörünün uyarılması hücre içinde aynı ilk uyarıyı başlatır. Bununla birlikte, insülin metabolik fonksiyonları düzenlerken, IGF'ler büyüme



ve farklılaşma fonksiyonlarında rol alırlar. Muhtemelen hücre içinde bu hormonların uyardığı son yollar farklıdır (177).

Ayrıca IGF-I, insülin seviyesini düşürerek glikoz metabolizmasını düzenlemekte, aynı zamanda insülin duyarlılığını artırmakta ve lipid profilini olumlu yönde etkilemektedir (180). IGF-I kollajen ve proteoglikan sentezini arttırırken, kalsiyum, magnezyum ve potasyum dengesine de olumlu etkileri vardır.

IGF'ler in vitro etkisini ya akut olarak protein ve karbonhidrat metabolizması üzerine anabolik etkisiyle veya uzun dönemde hücre çoğalması ile farklılaşması üzerine yapar. Hücre siklusunda DNA sentez ve hücre replikasyonunu uyarması çok önemli bir etkidir. Sessiz fibroblastların G0 fazından G2 fazına girmeleri için IGF-I molekülüne gerek vardır. IGF-I'in hücre siklisunun G1 ile S fazı arasında etkili olduğu ve bunu IGF-I reseptörü ile yaptığı, hücre "turnover"ını artırmak suretiyle hücrenel transformasyon riskini artırdığı gösterilmiştir (181).

IGF'ler ve bağlayıcı proteinler aynı zamanda bir çok dokuda lokal olarak üretilerek otokrin ve parakrin etki gösterirler. IGFBP'lerin temel yapım yeri karaciğerdir. IGFBP'lerin karaciğer haricinde diğer bir çok organda yapıp sentez edildiği bilinmektedir. IGFBP-3 karaciğer ve birçok dokuda sentez edilir (182).

İnsülin başta olmak üzere IGF-I'ler esas olarak karaciğerde sentezlenir. Büyüme hormonunun kendi hepatik reseptörü ile ilişkiye girmesi IGF-I geninin ekspresyonunu uyarmakta ve IGF-I peptidinin salınımına neden olmaktadır. İnsülin başta olmak üzere tiroksin, gonodotropinler, seks steroidleri ve paratiroid hormon, çeşitli dokularda IGF-I üretimini uyarmaktadır.

İnsülin ve büyüme hormonu (GH), IGF-I sekresyonunu stimüle ederken; interlökin-1 (IL-1) ve kortizol, IGF-I'in sekresyonunu inhibe etmektedir (183,184).

IGF'ler, fetal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişmede esas rol oynarlar. Erişkin dönemde ise bu sistem normal hücrenel metabolizma, proliferasyon ve apoptotik uyarılara karşı koruma gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır. Bununla birlikte bozulmuş stimülasyon, malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir. IGF'ler hücrenel mitojen ve farklılaşma faktörleridir. Fetal

yaşamda özellikle IGF-II, postnatal yaşamda ise IGF-I büyüme hormonu ile ilişkili büyüme ve mitojenik aktivitede en önemli mediatördür (185).

IGF'lerin mitojenik etkileri gerçekte IGF-I reseptör yoluyla olmaktadır. IGF-I reseptörünün sentezi, steroidler, östrojenler, GH, FSH, LH, tiroid hormonları, büyüme faktörleri (esas fibroblast büyüme faktörü-bFGF), platelet derive büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) tarafından stimüle edilir (186).

IGFBP'ler, IGF reseptörlerine IGF'lerden daha fazla affiniteye sahiptir. IGFBP'ler IGF etkisinden bağımsız olarak endokrin, parakrin ve otokrin etkilere sahiptir. IGFBP'ler, IGF'lere bağlandığı zaman IGF'lerin yarı ömrünü uzatır ve aşırı hücre büyümesini önler veya apoptozisi destekler. IGFBP-3 hücresele seviyede IGF hareketini yarışmalı olarak inhibe eder. IGFBP-3, IGF'lerden bağımsız olarak apoptozisin uyarılması ve hücre siklusunun durdurulması gibi fonksiyonlar göstererek güçlü bir antiproliferatif ajan olarak hücresele çevrede aktivite gösterir (187).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IGF-I düzeyleri ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca in vitro çalışmalarda, IGF-I'in damar düz kas hücreleri, miyointimal proliferasyonunda ve intimal kalınlaşmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir (188,189).

Toplum çalışmalarında IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerindeki düşüklüğün insülin rezistansı ve kardiovasküler hastalık ile ilişkili olduğu bulunmuştur (190,191).

IGFBP-3 stimüle olmuş hücre büyümesini DNA sentezini inhibe ederek direkt, IGF'lerin ayrılmasıyla da indirekt olarak inhibe eder (177,192,193).

IGF-1, arteriel düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden NO üretimini stimüle etmektedir (194). Böylece IGF-1'in hem proaterojenik hem de antiaterojenik özellikleri ortaya çıkmaktadır.

Serumda yüksek düzeylerdeki IGFBP-3, bağlı olan IGF-1'in (arterial duvardaki proteazlarca salgılanabilen) büyük bir kısmının göstergesi olabilir (195,196).

IGFBP-3 konsantrasyonları proteolitik yıkımla düzenlenir ki bu insülinin regülasyonu esnasında gerçekleşir (192,195-197). Örneğin Tip 2 DM hastalarında IGFBP-3'ün proteolizinin artmış olduğu bulunmuştur (198).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### III.1. Araç ve Gereçler

<b>Santrifüj</b>	Hettich Rotina 35 R / Soğutmalı (Almanya) Hettich mikro 200 / Soğutmalı (Almanya)
<b>Otomatik pipetler</b>	Biohit ( Finlandiya) - Isolab (Almanya)
<b>Derin dondurucu</b>	Nuaire Ultralow Freezer (-80°C) (A.B.D.)
<b>Vorteks</b>	Yellowline (A.B.D.)
<b>Elisa okuyucu</b>	BioRead, Spectra II (Avusturya)
<b>Otoanalizörler</b>	Immulate 2000 analizörü (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, ABD) Beckman Coulter DXC 800 otoanalizörü (A.B.D.),

#### III.2. Yöntem

##### III.2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

**Kontrol Grubu:** Koroner anjiyografi sonuçları normal koroner arter tanısı alan yaş ortalamaları 52.8 olan kadın ve erkeklerden oluşan hastalar (n=40)

**Grup 1:** Koroner anjiyografi ile tek damarında %30 ve üzeri damar tıkanıklığı tanısı alan ve yaş ortalamaları 58.66 olan kadın ve erkeklerden oluşan hastalar (n=39)

**Grup 2:** Koroner anjiyografi ile 2 damarında %30 ve üzeri damar tıkanıklığı tanısı alan ve yaş ortalamaları 60,5 olan kadın ve erkeklerden oluşan hastalar (n=40)

**Grup 3:** Koroner anjiyografi ile 3 ve daha fazla damarında %30 ve üzeri damar tıkanıklığı tanısı alan ve yaş ortalamaları 64 olan kadın ve erkeklerden oluşan hastalar (n=39), çalışma gruplarımızı oluşturdu.

### III.2.2. Çalışma Düzeni

Bu çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı ile ortak yürütüldü. Etik kurul onayı sonrası Ekim 2007- Nisan 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde yapılan invaziv olmayan testlerde (elektrokardiyografi, egzersiz stres test, ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi) KAH bulguları olan ve koroner anjiyografi planlanan semptomatik 160 hasta onamları alındıktan sonra çalışmaya alındı. Koroner anjiyografi ile normal koroner arter tanısı alan 27-59 yaş arası 40 kişi kontrol grubumuzu, koroner anjiyografi ile tek damarında % 30 ve üstü damar tıkanıklığı tanısı almış 23-60 yaş arası 39 kişi (Grup 1), koroner anjiyografi ile 2 damarında % 30 ve üstü damar tıkanıklığı tanısı almış 23-60 yaş arası 40 kişi (Grup 2), koroner anjiyografi ile 3 ve daha fazla damarında % 30 ve üstü damar tıkanıklığı tanısı almış 23-60 yaş arası 39 kişi (Grup 3) ise hasta gruplarımızı oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Hastalar, Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran kişilerden seçilerek gruplandı. Tüm hasta grupları ve kontrol grubundan koroner anjiyografi yapılmadan önce çalışmanın başında toplam 1 kez venöz kan örneği (2 adet düz tüp) alındı. Düz kan örnekleri, 30 dakika içerisinde +4 °C'de 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve bundan TG, HDL, LDL, Total Kolesterol, üre, kreatinin, potasyum çalışıldı. Geriye kalan serum ise IGF-1, IGFBP-3, PAPP-A, NGAL, Adiponektin çalışılmak üzere ependorf tüplerine porsiyonlanarak ayrıldı ve -80 °C'de saklandı.

Tüm katılımcılar, çalışma konusunda bilgilendirilerek kendilerine rızalarının alındığına dair bilgilendirilmiş onay formları imzalatıldı.

Anamnezde kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, aile öyküsü, dislipidemi) sorgulandı. Fizik muayenede bel çevresi, boy ve kiloları ölçüldü. Bel çevresi normal değerleri erkekler için <102 cm, kadınlar için <88 cm, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) normal değeri 18,5-25 kg/m<sup>2</sup> kabul edildi (199).

Son bir ay içerisinde akut koroner sendrom öyküsü, koroner By-Pass operasyonu öyküsü, karaciğer veya böbrek yetmezliği, malignite, sistemik inflamatuvar hastalık dışlama kriterlerini oluşturdu.

### **III.2.3. Kan Örneklerinin Alınması**

Tüm hasta grupları ve kontrol grubundan çalışma başlangıcında bir kez olmak üzere 2 düz tüpe venöz kan örneği alındı.

### **III.2.4. Biyokimyasal Analizler**

Venöz kan örneklerinin 3500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüje edilmesiyle elde edilen serum örnekleri 3 porsiyona ayrıldı. İlk porsiyondan TG, HDL, LDL, Total Kolesterol, üre, kreatinin, potasyum çalışıldı. Diğer iki porsiyon –80 °C'de saklandı. Çalışma gününde serum örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra IGF-1, IGFBP-3, PAPP-A, NGAL ve Adiponektin ölçümleri yapıldı.

Laboratuvar testlerinden:

Serum TG, HDL, LDL, TK, üre, kreatinin düzeyi ölçümü Beckman Coulter DXC 800 otoanalizöründe (Beckman Coulter, ABD), enzimatik endpoint yöntemle, potasyum düzeyi ise aynı analizörde ISE modülü ile,

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin ölçümü Immulite 2000 analizöründe (Siemens, ABD) kemilüminesan immunometrik yöntemle

Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Serum PAPP-A, NGAL, Adiponektin düzeyleri ticari kit kullanılarak enzim immünassay yöntemi ile, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

### III.2.4.1. Trigliserid Tayini

Serum trigliserid düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan hazır ticari kit ile (SYNCRON® Systems Triglycerides GPO (Horseradish Peroxidase) Reagent, Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) otoanalizörde (BECKMAN COULTER Unicel® DxC 800 ABD) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Kitin sensitivitesi 10 mg/dL ile 1000 mg/dL arasındadır.

Intra-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
53,2	1,2	2,3
82,3	1,6	1,9
110,2	1,4	1,3

olarak saptandı.

Inter-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
53,2	1,4	2,6
82,3	1,8	2,2
110,2	1,6	1,4

olarak saptandı.

### III.2.4.2. Total Kolesterol Tayini

Serum T. Kol. düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan hazır ticari kit ile (SYNCRON ® Systems Cholesterol (Cholesterol Esterase) Reagent, Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) otoanalizörde (BECKMAN COULTER Unicel® D×C 800 ABD) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Kitin sensitivitesi 5 mg/dL ile 750 mg/dL arasındadır.

Intra-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
98,7	1,08	1,09
155,4	1,65	1,06
213,2	20,8	0,98

olarak saptandı.

Inter-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
98,7	1,46	1,48
155,4	2,44	1,57
213,2	2,99	1,40

olarak saptandı.

### III.2.4.3. HDL Kolesterol Tayini

Serum HDL kolesterol düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan hazır ticari kit ile (SYNCRON® Systems HDL Cholesterol (Cholesterol Esterase) Reagent, Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) otoanalizörde (BECKMAN COULTER Unicel® DxC 800 ABD) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Kitin sensitivitesi 26 mg/dL ile 127 mg/dL arasındadır.

Intra-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
24,5	0,5	2
56	1,0	1,8
122,8	2,1	1,7

olarak saptandı.

Inter-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
24,5	0,8	3,4
56	1,2	2,1
122,8	2,8	2,2

olarak saptandı.

### III.2.4.4. Kreatinin Tayini

Serum kreatinin düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan hazır ticari kit ile (SYNCRON® Systems Creatinine (Jaffé



method) Reagent, Beckman Coulter Ireland,Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) otoanalizörde (BECKMAN COULTER Unicel® D×C 800 ABD) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Kitin sensitivitesi 0,3 mg/dL ile 25 mg/dL arasındadır.

Intra-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
0,6	0,05	9,4
7,2	0,06	0,9

olarak saptandı.

Inter-assay varyasyon katsayısı

Mean (mg/dL)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
0,6	0,05	9,5
7,2	0,12	1,7

olarak saptandı.

#### III.2.4.5. Üre Tayini

Serum üre düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan hazır ticari kit ile (SYNCRON ® Systems Ure method) Reagent, Beckman Coulter Ireland,Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway,

Ireland) otoanalizörde (BECKMAN COULTER Unicel® D×C 800 ABD) enzimatik iletkenlik hız yöntemi ile çalışıldı.

Kitin sensitivitesi 1 mg/dL (0.4 mmol/L)'dir.

Referans aralıkları 1,8-35,7 mmol/L'dir.

Intra-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mmol/L)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
2,75	0,15	5,59
22.15	0,34	1,51

olarak saptandı.

İnter-assay varyasyon katsayısı

Mean (mmol/L)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
2,75	0,17	6,11
22.15	0,41	1,85

olarak saptandı.

#### III.2.4.6. Potasyum Tayini

Serum potasyum düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan hazır ticari kit ile (SYNCRON ® Systems ISE method) Reagent, Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) otoanalizörde (BECKMAN COULTER Unicel® D×C 800 ABD) ISE Elektrolit Tampon reaktifi ve ISE Elektrolit Referans reaktifi SYNCHRON LX® sistemi ile çalışıldı.

Kitin sensitivitesi 1.0 mmol/L, referans aralıkları 3,6 – 5,1 mmol/L'dir.

Intra-assay varyasyon katsayısı :

Mean (mmol/L)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
2,47	0,02	0,9
7,66	0,06	1,0

olarak saptandı.

Inter-assay varyasyon katsayısı

Mean (mmol/L)	SD	Varyasyon Katsayısı (%)
2,47	0,03	1,4
7,66	0,07	1,0

olarak saptandı.

#### III.2.4.7. IGF-1 Tayini

IGF-1 kemiluminesans yöntemle serum örneklerinden tayin edildi. Serum IGF-1 düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Immulite 2000 otoanalizöründe (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, ABD) ticari kit ile (IMMULITE 2000 IGF, Siemens Medical Solutions Diagnostics, UK) kemiluminesan immunometrik yöntemle çalışıldı.

Kitin sensitivitesi 20 ng/mL 'dir.

Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri ;

Mean (ng/mL)	Varyasyon Katsayısı (%)
77	3,9
169	3,8
380	2,9
689	3
1053	2,3
1358	2,4

olarak saptandı.

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri

Mean (ng/mL)	Varyasyon Katsayısı (%)
77	7,7
169	5,4
380	7,4
689	8,1
1053	3,7
1358	4,7

olarak saptandı.

#### III.2.4.8. IGFBP-3 Tayini

IGFBP-3 kemiluminesans yöntemle serum örneklerinden tayin edildi. Serum IGFBP-3 düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Immulite 2000 otoanalizöründe (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, ABD) ticari kit ile (IMMULITE 2000 IGFBP-3, Siemens Medical Solutions Diagnostics, UK) kemiluminesan immunometrik yöntemle çalışıldı.

Kitin sensitivitesi 0,1 $\mu$ gr/mL' dir.

Kitin intra-assay varyasyon katsayısı değerleri

Mean ( $\mu$ gr/mL)	Varyasyon Katsayısı (%)
0,91	4,4
1,21	4,1
1,91	4,2
3,59	4,2
4,82	4,2
8,83	4,8

olarak saptandı.

Kitin inter-assay varyasyon katsayısı değerleri

Mean ( $\mu\text{gr/mL}$ )	Varyasyon Katsayısı (%)
0,91	6,6
1,21	6,6
1,91	6,8
3,59	7,2
4,82	7,3
8,83	5,2

olarak saptandı.

#### III.2.4.9. Adiponektin Tayini

Adiponektin düzeyleri, serumdan enzim immünassay (ELISA) yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü (Human Adiponectin Elisa Kit, LINCO Research , Missouri, Mo, ABD).

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı

Mean (ng/mL)	Varyasyon Katsayısı (%)
17,73	8.4
29.13	2.4
39.10	6,2

olarak saptandı.

Kitin intra assay korelasyon katsayısı % 7,4 olarak saptandı.

Kitin hassasiyeti 0,78 ng/ml olarak belirtilmiştir.

### III.2.4.10. PAPP-A Tayini

PAPP-A düzeyleri, serumdan enzim immünassay (ELISA) yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü (Human PAPP-A Elisa Kit, BLK Diagnostics, Pol. In. " LES GUIXERES" Plaça del Vapor N<sup>0</sup>10B 08915 Badalona, İspanya).

Kitin intra-assay korelasyon katsayısı

Mean (mIU/ml)	SD (mIU/ml)	Varyasyon Katsayısı (%)
1.06	0.04	3.8
3.13	0.08	2.5
7.69	0.21	2.8

olarak saptandı.

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı

Mean (mIU/ml)	SD (mIU/ml)	Varyasyon Katsayısı (%)
1.07	0.04	3.7
3.21	0.06	1.9
7.96	0.16	2.0

olarak saptandı.

Kitin sensitivitesi 0.07 mIU/ml'dir.

### III.2.4.11. NGAL Tayini

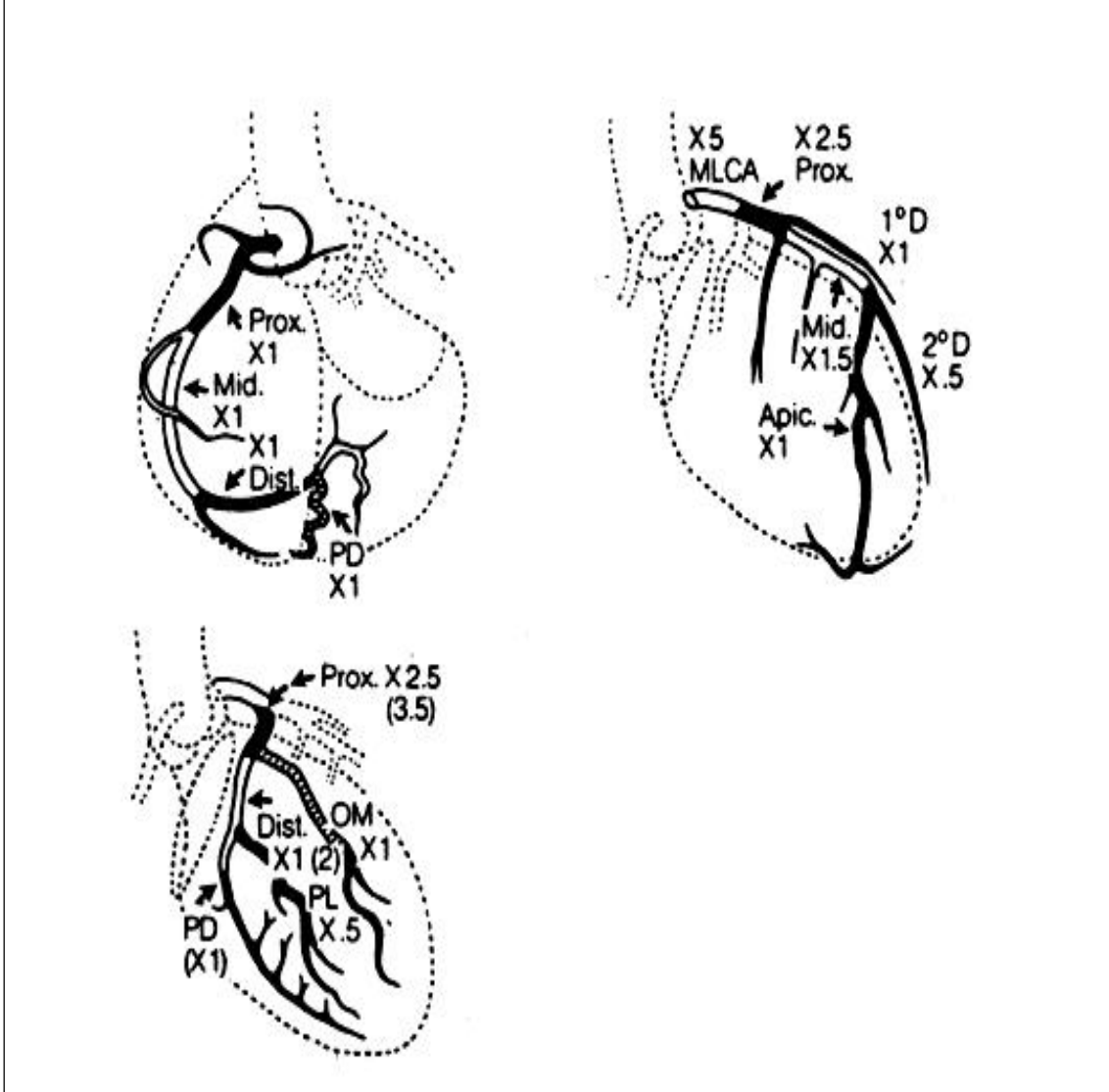
NGAL düzeyleri, serumdan enzim immünassay (ELISA) yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü (Human NGAL Elisa Kit, Antibody Shop, Grusbakken 8 DK-2820 Gentofte, Danimarka).

Kitin intra-assay korelasyon katsayısı % 3 (1.2-4.0) , olarak saptandı.

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı % 8.2 (2.2-11.2) olarak saptandı.

Kitin referans aralıkları 63 ng/ml (37-106 ng/ml, n=80)'dir.





**Şekil 2.** Gensini skorlamasında kullanılan koroner segmentine göre çarpım faktörleri (200).



### **III.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 10.0 paket programı (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Anova testi ve farklılığa neden olan grubun saptanmasında Tukey HSD testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare, parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Kontrol grubunu oluşturan normal koroner damarlı 40 olgunun yaş ortalaması  $52.8 \pm 11.54$  yıl, tek koroner damar tutulumlu gruptaki (Grup 1) 39 olgunun yaş ortalaması  $58.66 \pm 18$  yıl, 2 koroner damar tutulumlu gruptaki (Grup 2) 40 olgunun yaş ortalaması  $60.5 \pm 10.81$  yıl ve 3 ve üstü koroner damar tutulumlu gruptaki (Grup 3) 39 olgunun yaş ortalaması  $64.02 \pm 8.95$  yıl olup gruplar arasında yaş ortalamaları açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.000$ ). Yapılan ileri testlerde (Oneway, Tukey HSD) bu farklılığın kontrol grubuna göre grup 2 ( $p=0.008$ ) ile grup 3 ( $p=0.000$ ) hasta gruplarındaki yükselmeden kaynaklandığı saptandı.

Kadın-erkek oranları yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.04$ ). Kontrol grubunda 26 kadın (%40), 14 erkek (%15.1); grup 1'de 15 kadın (%23.1), 24 erkek (%25.8), grup 2'de 11 kadın (%16.9), 29 erkek (%31.2) ve grup 3'de 13 kadın (%20), 26 erkek (%28) hasta çalışmaya alındı.

HT öyküleri açısından kontrol grubu ile hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.01$ ).

Gruplar arasında ailede koroner arter hastalığı öyküsü oranları yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.02$ ).

Abdominal obezite açısından kontrol grubu ile hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.024$ ).

Gruplar arasında; sigara içme, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü, AMI, dislipidemi, abdominal obezite ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Grupların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırmaları

	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>Grup 1 (n=39)</b>	<b>Grup 2 (n=40)</b>	<b>Grup 3 (n=39)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş Ortala- ması(yıl)</b>	52.8±11.54	58.66±11.81	60.5±10.81	64.02±8.95	0.000
<b>Kadın (%)</b>	40	23.1	16.9	20	0.04
<b>Erkek (%)</b>	15.1	25.8	31.2	28	
<b>HT Öyküsü (%)</b>	22.9	20	17.1	40	0.01
<b>Aile Öyküsü (%)</b>	18.5	40.7	29.6	11.1	0.083
<b>DL Öyküsü (%)</b>	18	20	36	26	0.136
<b>MI Öyküsü (%)</b>	6.7	20	33	40	0.220
<b>KAH Öyküsü (%)</b>	-	30	25	45	0.020
<b>Sigara İçme (%)</b>	16.9	23.7	35.6	23.7	0.086
<b>SVO Öyküsü (%)</b>	25	-	25	50	0.556
<b>PAH Öyküsü (%)</b>	33.3	66.7	-	-	0.285
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,07±4.49	26.15±4.46	26.42±3.67	27.52±4.76	0.168
<b>AO (%)</b>	35.3	19.1	17.6	27.9	0.024

**HT:** Hipertansiyon, **DL:** Dislipidemi, **MI:** Miyokard İnfarktüsü, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **SVO:** Serebrovasküler Olay, **PAH:** Periferik Arter Hastalığı, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **AO:** Abdominal Obesite.

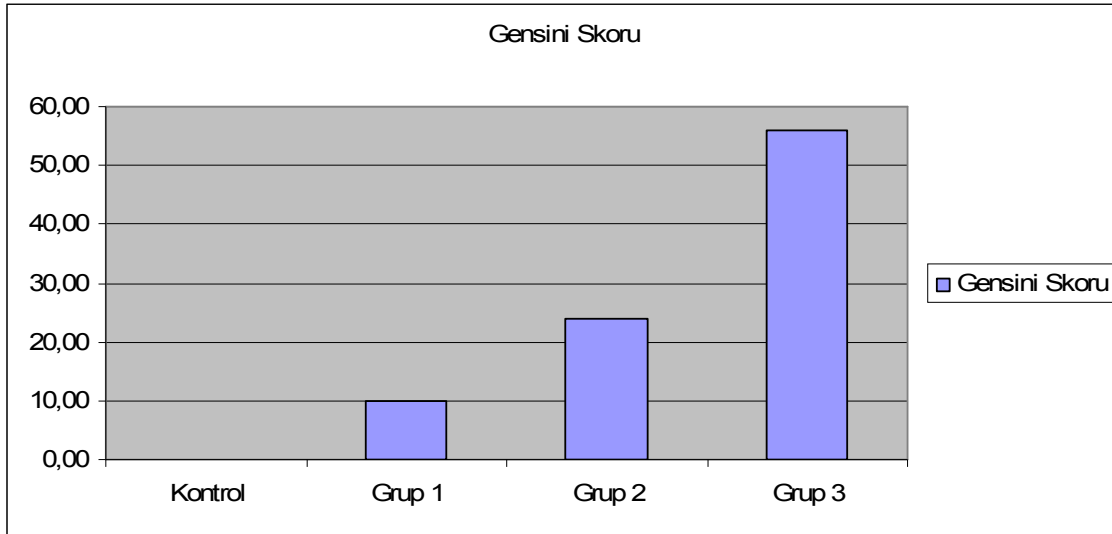
Gruplar	Kontrol (n=40)	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=39)	p değeri
Gensini Skoru	0±0	10.29±10.79	23.92±21.79	56.51±35.39	0.00

**Tab  
lo**

## 2. Gruplar Arasında GENSINI Skoru Karşılaştırması

Gensini skorları kontrol grubunda  $0.0\pm 0.0$ , grup 1'de  $10.29\pm 10.79$ , grup 2'de  $23.92\pm 21.79$  ve grup 3'de  $56.51\pm 35.39$  olarak saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak önemli derecede anlamlıydı ( $p=0.000$ ). Yapılan ileri testlerde (Oneway, Tukey HSD) bu farklılığın kontrol grubuna karşı grup 2 ( $p=0.000$ ) ile grup 3 ( $p=0.000$ ), grup 1'e göre grup 2 ( $p=0.024$ ) ve grup 3 ( $p=0.000$ ), grup 2'ye göre grup 3 ( $p=0.000$ )'deki yükselmeden kaynaklandığı saptandı (Tablo 2).

Şekil 3'de çalışma gruplarının Gensini Skoru karşılaştırması verilmiştir.



**Şekil 3.** Çalışma Gruplarının Gensini Skoru Karşılaştırması

Gruplar	Kontrol (n=40)	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=39)	p değeri
<b>PAPP-A</b> (mIU/MI)	94.67±93.77	198.16±166.33	118.08±112.39	118.48±100.44	0.001
<b>NGAL</b> (ng/mL)	167.77±42,99	189.21±76.49	211.85±71.25	187.74±70.25	0.035
<b>ADİPONEKTİN</b> (µgr/mL)	15.52±8.96	10.59±7.99	11.35±4.43	12.88± 6.37	0.013

PAPP-A, NGAL ve Adiponektin değerleri Tablo 3'de verilmektedir.

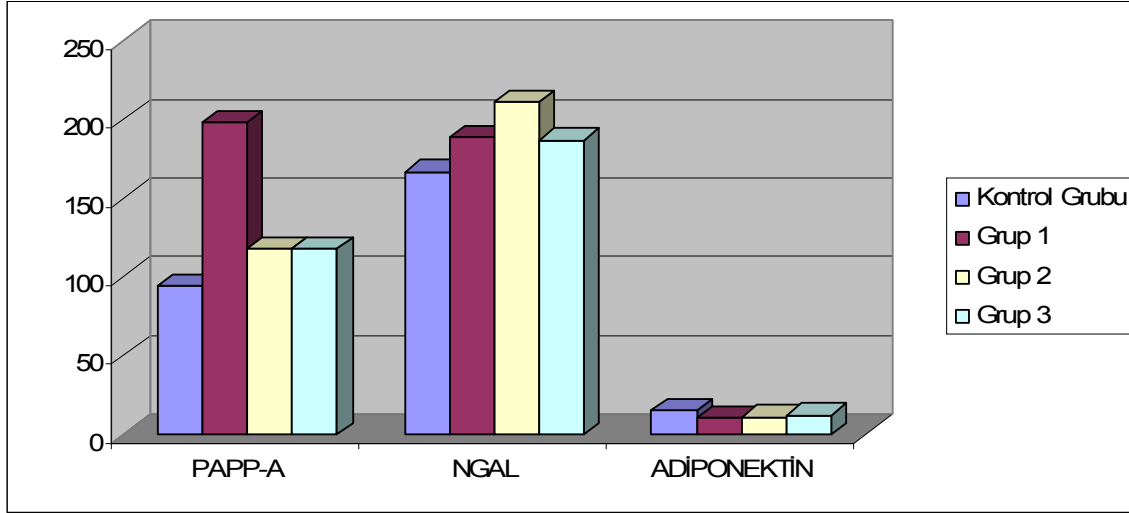
**Tablo 3:** Gruplar Arasında PAPP-A, NGAL, Adiponektin Değerleri

PAPP-A seviyeleri açısından gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Yapılan ileri testlerde (Oneway Anova ve Tukey HSD) bu farklılığın kontrol grubuna göre Grup 1'deki yükselmeden kaynaklandığı saptandı (p=0.001).

NGAL seviyeleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.035). Yapılan ileri testlerde (Oneway Anova ve Tukey HSD) bu farklılığın kontrol grubuna göre Grup 2'deki yükselmeden kaynaklandığı saptandı (p=0.018).

Adiponektin seviyeleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013). Yapılan ileri testlerde (Oneway Anova ve Tukey HSD) bu farklılığın kontrol grubuna göre Grup 1 (p=0.014) ve Grup 2'deki (p=0.048) düşmeden kaynaklandığı saptandı.

Şekil 4’de çalışma gruplarına ait Adiponektin, NGAL ve PAPP-A sonuçlarının grup içi karşılaştırmaları gösterilmiştir.



Şek

il 4: Gruplara ait Adiponektin, NGAL ve PAPP-A sonuçlarının grup içi karşılaştırması

Tablo 4’de Grupların IGF-1, IGFBP3, üre, kreatinin ve potasyum değerlerinin karşılaştırmaları verilmiştir.

**Tablo 4:** Grupların IGF-1, IGFBP3, Üre, Kreatinin ve Potasyum Değerlerinin Karşılaştırması

Gruplar	Kontrol (n=40)	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=39)	p değeri
IGF-1 (ng/mL)	120.40±30.42	113.95±48.59	114.90±43.74	111.48±34.09	0.787
IGFBP-3 (µgr/mL)	3.55±1.11	3.09±1.06	3.35±1.13	3.32±1.04	0.329
Üre (mgr/dL)	28.48±11.15	28.10±9.33	30.00±11.82	34.92±17.58	0.079
Kreatinin (mg/dL)	0.82±0.18	0.87±0.15	1.03±0.99	0.94±0.32	0.39
Potasyum (mmol/L)	4.17±0.45	4.25±0.35	4.25±0.44	4.28±0.37	0.68

Gruplar arasında IGF-1, IGFBP-3, üre, kreatinin, potasyum oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (hepsi için p>0.05). (Tablo 4).

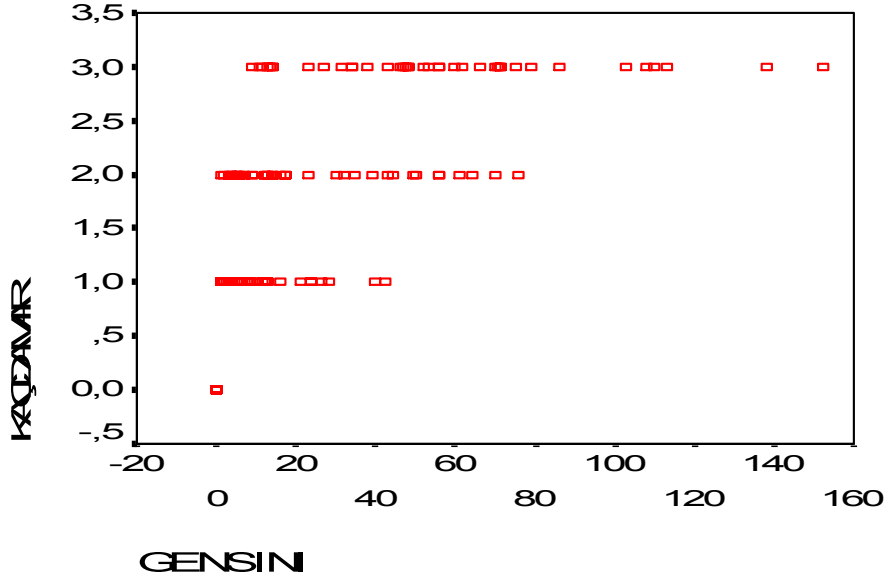
Tablo 5'de grupların T.Kol, TG, HDL ve LDL' yi içeren lipid paneli sonuçları verilmiştir.

**Tablo 5:** Çalışma Gruplarının TG, LDL, HDL ve Total Kolesterol Değerlerinin Karşılaştırması

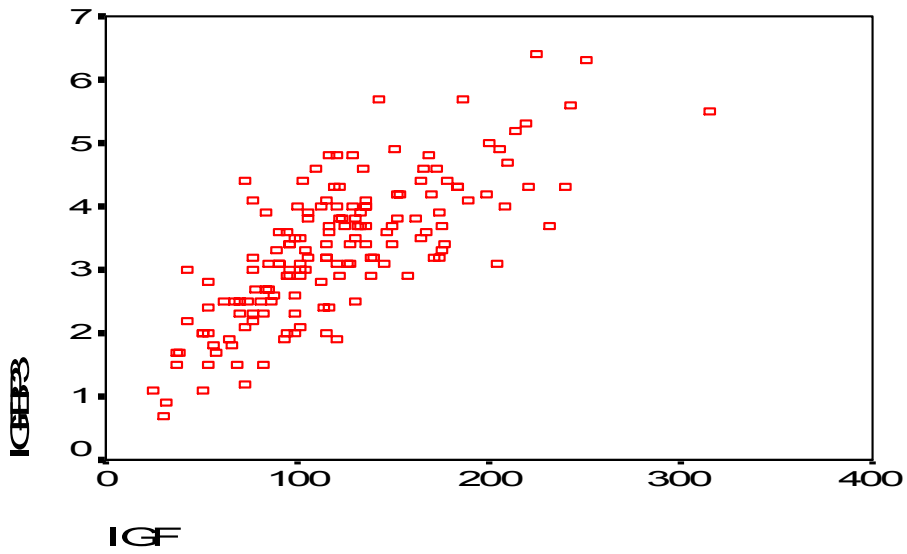
Gruplar	Kontrol (n=40)	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=39)	p değeri
TG (mg/dL)	105.74±61.61	120.74±58.29	141.40±75.48	128.94±72.22	0.125
HDL (mg/dL)	40.94±10.12	43.35±13.91	36.35±9.63	37.12±9.10	0.015
LDL (mg/dL)	125.97±31.57	123.48±30.78	126.90±35.99	126.79±39.32	0.969
T.Kol.(mg/dL)	188.89±41.77	197.25±40.38	196.17±42.53	187.20±50.92	0.671

Tüm gruplarda TG, HDL, LDL ve Total Kolesterolü içeren lipid paneli çalışıldı. HDL düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.015$ ). Yapılan ileri testlerde (Oneway Anova ve Tukey HSD) bu farklılığın 1 damar tutulumlu koroner arterli hastalara göre 2 damar tutulumu olan hasta grubundaki düşmeden kaynaklandığı saptandı ( $p=0.021$ ). Çalışma grupları arasında LDL, HDL ve T. Kol. düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda numerik parametrelerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizine göre; Gensini skoru ile tutulan damar sayısı arasında iyi derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.68$ ,  $p=0.000$ ) (Şekil 5). IGF-1 ile IGFBP-3 arasında da çok iyi derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.76$ ,  $p=0.000$ ) (Şekil 6). LDL ve T. Kolesterol arasında çok iyi derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.87$ ,  $p=0.000$ ) (Şekil 7). Ayrıca T. Kol. ile TG ( $r=0.42$ ,  $p=0.000$ ) (Şekil 8) ve T. Kol ile HDL ( $r=0.37$ ,  $p=0.000$ ) arasında orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Şekil 9).

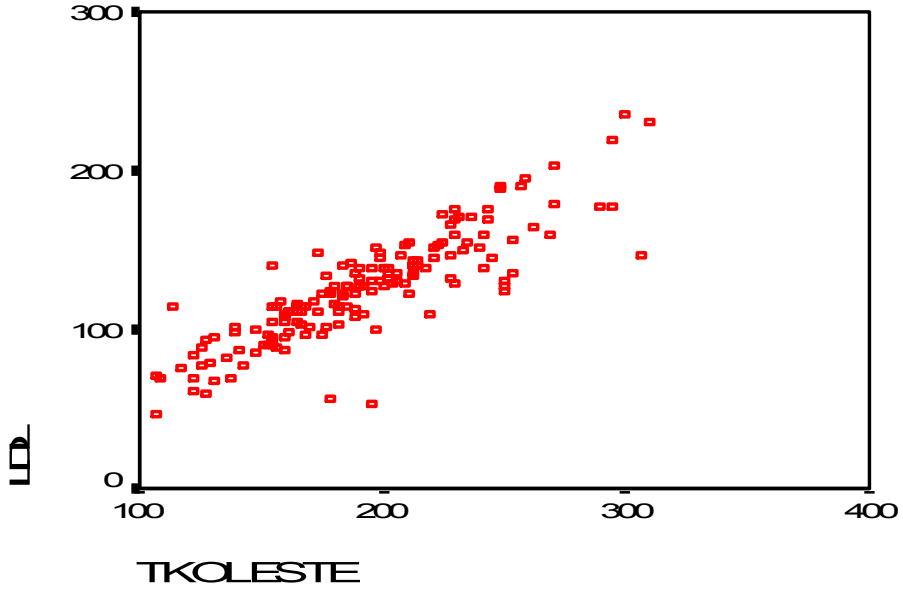


**Şekil 5.** Tutulan Damar Sayısı ile GENSINI Skoru Arasındaki Korelasyon ( $r=0.68$ ,  $p=0.000$ )

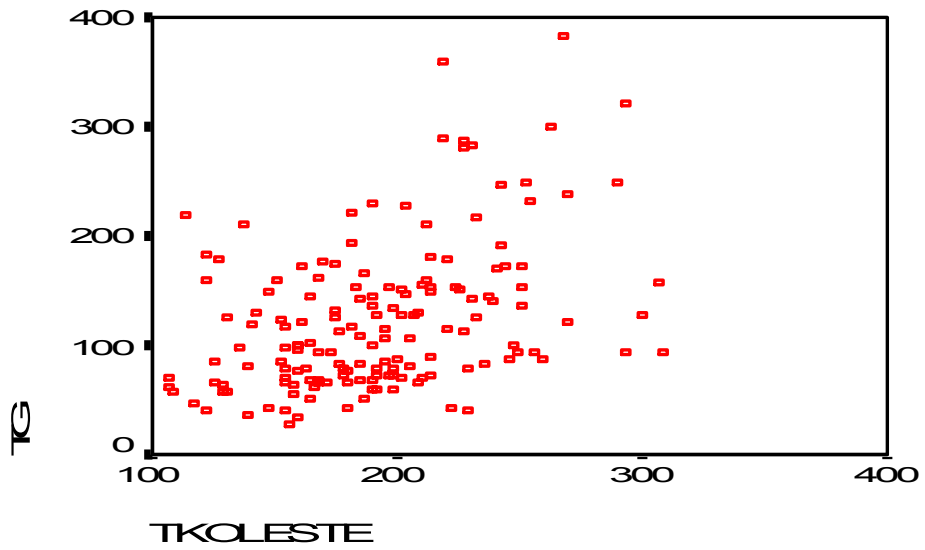


**Şekil 6:** IGBP-3 ve IGF-1 Arasındaki Korelasyon ( $r=0.76$ ,  $p=0.000$ ).

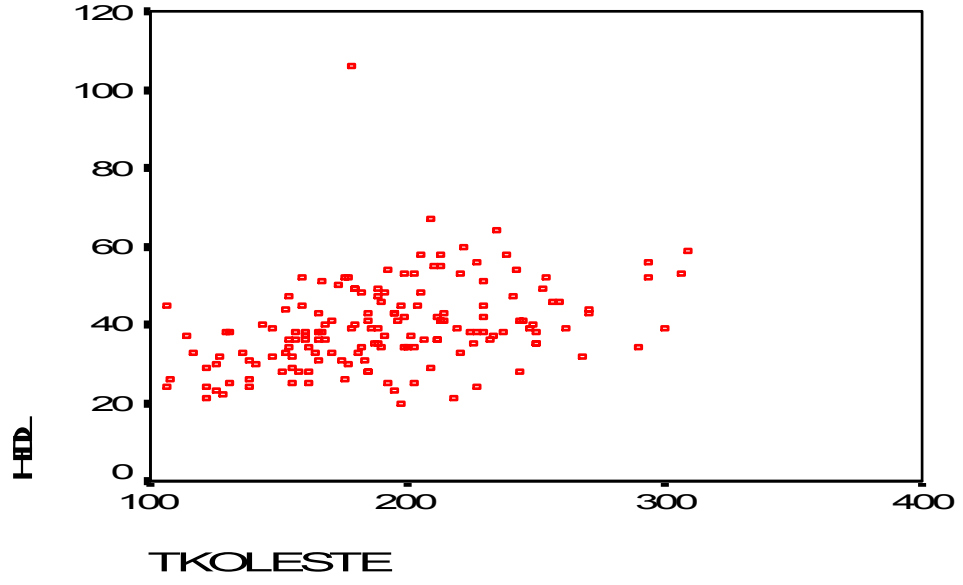




**Şekil 7:** T. Kolesterol ve LDL Kolesterol Arasındaki Korelasyon ( $r=0.87$ ,  $p=0.000$ )



**Şekil 8:** T. Kolesterol ve Trigliserid Arasındaki Korelasyon ( $r=0.42$ ,  $p=0.000$ )



**Şekil 9:** T. Kolesterol ve HDL Kolesterol Arasındaki Korelasyon ( $r=0.37$ ,  $p=0.000$ )

## V. TARTIŞMA

Günümüzde koroner arter hastalığı ülkemizde ve birçok ülkede önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir ve en sık nedeni ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür. Oluşum mekanizmaları her ne kadar farklı gibi görünse de birbiri ile sürekli etkileşim içinde olan aterogenez ve trombogenez güncel bir kavram olan aterotromboz olarak adlandırılmaktadır.

Koroner arter hastalığının patolojik lezyonu olan aterom plağı zamanla koroner arter lümenini daraltarak eforla miyokard iskemisine ve kişide angina oluşmasına neden olur.

Ateroskleroz kronik, multifokal, progressif bir hastalıktır. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşı aterosklerozla ilişkili hastalıkların çoğu sonradan kazanılır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte önemli risk faktörleri bulunmaktadır (hiperlipidemi, HT, DM, yaşlanma, sigara, genetik faktörler v.b.). Bu aterosklerotik süreç, bilinen risk faktörlerinin endotel fonksiyonlarını bozmasıyla başlar. Endotel disfonksiyonu ile başlayan aterotrombotik süreç aterom plağının oluşması, komplike olması ve üzerine trombüs oturmasıyla akut koroner sendromlar olarak klinikte ortaya çıkarlar (7). Tüm dünyada kabul edilen bu geleneksel risk faktörleri dışında aterosklerotik sürece katkıda bulunabilecek başka risk faktörleri de bulunabilir.

Tüm bu bilgilerle beraber ateroskleroz patogenezinde en fazla rolü olan durum endotel disfonksiyonudur. Endotel sağlıkta ve hastalıkta kalp-damar işlevlerinin devamlılığını sağlayan önemli bir organdır. Endotel hücreleri uzun yıllar yalnızca kan

ve damar düz kası arasında yarı geçirgen ve damar duvarını koruyucu bir bariyer olarak düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise endotelin damar düz kas mitojenitesi, vasküler tonus, trombositlerin antiadeziv ve antiagregan etkileri, lökosit fonksiyonları, koagülasyon mekanizması, angiogenez, tümör büyümesi ve yayılması üzerinde aktif rol oynayan kompleks bir organ sistemi olduğunu göstermiştir (201). Endotel disfonksiyonu gelişiminde 3 temel mekanizma vardır: 1- Glukotoksisite, 2- Lipotoksisite, 3-İnflamasyon (202).

Çalışmamızda KAH' ın anjiyografik kanıtları ile endotel disfonksiyonunun gelişiminde veya sonucunda serum düzeylerinde değişiklikler olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan PAPP-A, NGAL, Adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bayes-Genis A ve ark. (132) AMI'lü 17 hasta, anstabil anjinalı 20 hasta ve stabil anjinalı 19 hasta ile ateroskerozu olmayan 13 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda serum PAPP-A, CRP ve IGF-1 düzeylerini tayin etmişler. PAPP-A'nın stabil plaklar dışında, rüptüre olmuş ve erode anstabil plaklardaki plak hücrelerinden aşırı ekspresyonu olduğunu bulmuşlar. Ayrıca stabil anjinalı ve kontrol grubuna göre, AMI ve anstabil anjinalı hastaların dolaşımında PAPP-A düzeyi önemli derecede yüksek bulunmuş ( $p<0.001$ ). Bu çalışmada PAPP-A düzeyleri ile CRP ve IGF-1 arasında korelasyon bulunurken myokard hasarı belirteçleri olan Troponin I ve CK-MB arasında korelasyon bulunamamıştır. Sonuç olarak PAPP-A (total PAPP-A) anstabil aterosklerotik plaklarda tespit edilmekte ve AKS'da düzeyleri dolaşımda artmakta stabil plaklarda ise tespit edilmemektedir. Yapılan çoklu regresyon analizlerinde PAPP-A düzeyleri yaş, cinsiyet, risk faktörleri ya da ilaç tedavileri ile ilişkili bulunmamıştır. Klinik olarak anlamlı derecede luminal stenozu olan damar sayısı şeklinde ifade edilen (1, 2 ve 3 damar) ateroskerozun büyüklüğü ile de PAPP-A yüksekliği arasında önemli ve negatif ilişki bulmuşlar ( $p=0.04$ ) ve bu durumun büyük ihtimalle koroner ağaçtaki sessiz aterosklerotik plaklar ile aktif, yaralanabilir ve fissürlü plakların birlikteliğini yansıttığı sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada PAPP-A'nın anstabil plaklardaki aktive hücrelerden üretilebileceği ve ekstrasellüler matriks içine salındığı, erode ve rüptüre plaklardan aşırı fakat stabil

plaklardan minimal salındığı, anstabil koroner hastalıkla PAPP-A düzeyleri arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.

Consuegra-Sanchez L ve ark. (203) kronik stabil anjina pektorisli 663 hastada serum PAPP-A ve pro-MBP düzeyleri ile PAPP-A/pro-MBP oranını ölçerek uzun dönemde mortaliteye etkisine (ortalama 8.8 yıl) incelemişler. Hastaların 106'sı takip sırasında ölmüş. Sonuç olarak kronik stabil anjinalı hastaların uzun dönemli takiplerinde herhangi bir nedeni ölüm durumu ile yüksek PAPP-A değerleri arasında ilişki bulmuşlar. proMBP düzeyleri ve PAPP-A/pro-MBP oranları ile tüm ölüm sebepleri arasında ise herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

Lund J ve ark. (204) acil departmanına başvuran, ilk 24 saatte serum Troponin I düzeyleri negatif bulunan AKS'lu 136 hastada (69 erkek, 67 kadın, yaş ortalaması  $66\pm 16$  yıl) serum PAPP-A düzeylerine bakmışlar. Stabil anjinalı ( $p<0.001$ ) ve kontrol grubuna göre ( $p<0.001$ ) anstabil anjinalı hastalarda PAPP-A düzeylerini önemli oranda yüksek bulmuşlar.

Laterza OF ve ark. (205) acile çeşitli AKS bulgularıyla başvuran toplam 346 hastayı incelemişler. Serum PAPP-A ve Troponin T (cTnT) düzeyleri ölçülmüş. MI'lü ve MI olmayan AKS'lu hastaların PAPP-A düzeyleri incelendiğinde bunlar arasında önemli bir fark olmadığı bulunmuş ( $p=0.75$ ).

Dominguez-Rodriguez A ve ark. (206) yaptıkları çalışmada 80 AMI'lü hasta ve 80 sağlıklı kontrol grubunun serum PAPP-A düzeylerini incelemişler. Kontrol grubu ile AMI grubu arasında bir fark bulamamışlar ( $p=0.54$ ). Sonuç olarak AMI için serum PAPP-A düzeylerinin ölçümünün erken bir tanı belirteci olarak kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varmışlar.

Heeschen C ve ark. (207) IV nitrogliserin ve heparin tedavisi sırasında EKG değişiklikleri gösteren ve tekrarlayan göğüs ağrıları olan AKS'lu CAPTURE çalışmasına dahil olan 547 hastada serum PAPP-A düzeylerini ölçmüşler. Tüm hastalara önce koroner anjiyografi yapılmış olup %70 ve üstü stenozu olan ve ardından anjioplasti yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. İkinci grup 626 kişiden oluşmaktadır ve bu grup 12 saat öncesine kadar göğüs ağrısıyla acile başvuran ve ST elevasyonu olmayan hastalardır. Serum PAPP-A, myokard nekrozu (Troponin T),

iskemi (VEGF), inflamasyon (hsCRP), antiinflamatuvar aktivite (IL-10), trombosit aktivasyonu (sCD40-L) göstergeleri düzeyleri birlikte ölçmüşler. PAPP-A ile Troponin T arasında klinik çalışma grupları arasında zayıf korelasyon bulunmuştur ( $r=0.11$ ). İlk 24 saatte ölçülen PAPP-A düzeylerinde önemli bir fark bulunamamış iken ( $p=0.69$ ). 72 saatte ( $p=0.019$ ), 30.gün ( $p=0.008$ ) ve 6. ayda ( $p=0.004$ ) yapılan ölçümlerde ise önemli bir artış görülmüştür. Göğüs ağrısı tanımlamış hasta grubunun PAPP-A düzeylerinin yüksek riskli hasta grubunu tanımlanmasında güvenilir olduğu belirtilmiş ( $p=0.008$ ). Sonuç olarak PAPP-A düzeylerinin AKS'lu hastalardaki kardiyovasküler olaylarda plak instabilite göstergesi olan bir marker olarak güçlü, bağımsız bir öngörücü olduğunu bulmuşlar.

Çalışmamızda ise gruplarımız arasında PAPP-A seviyeleri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ). Bu farklılığın kontrol grubuna göre Grup 1'deki yükselmeden kaynaklandığı saptadık ( $p=0.001$ ). Diğer gruplarda ise kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da bir yükselme olduğunu gördük. Grup 1'deki anlamlı yükseklik diğer çalışma sonuçları ile uyumlu olmasına rağmen 2 ve daha fazla damar tutulumu olan hasta gruplarında anlamlı yükselme bulmamamız aterosklerotik yük ve PAPP-A düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma (132) ile uyumlu olup ateroskleroz büyüklüğü ile PAPP-A düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda PAPP-A'nın anstabil plaklarda tespit edildiği, stabil plaklarda bulunmadığı belirtilmektedir. AKS'da proMBP subünitinin olmadığı, aterosklerotik plaklardaki oksidanlarla bu subünitin ortadan kalkarak PAPP-A'nın proteolitik etkisinin ortaya çıktığı ve böylece PAPP-A'nın anstabil plaklarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum çalışmamızda koroner damarlardaki sessiz plaklar ile rüptüre veya erode plakların bir arada olabileceği sonucuna varmamıza yol açmaktadır.

PAPP-A metalloproteinaz etkisiyle spesifik olarak IGFBP'leri degrade eder (125,208). Bu yüzden bağlanmamış aktif IGF'lerin hücre yüzeyindeki IGF reseptörlerine bağlanmasına izin verir (143,209). Bağlanmamış IGF ve metalloproteinazların aterosklerozun mediatörleri olduğu düşünülmüştür (143,210).

IGF ve PAPP-A'nın proaterojenik bir rolü olmasına karşın IGF'in iskemik vasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğuna dair çalışmalar giderek artmaktadır. Bunu da IGF, plak formasyon oluşumu ve tahrip olmasını engelleyerek yapar (211-213). Bu IGF'in kardioprotektif olası etkisi yanı sıra artan PAPP-A düzeyleri kardiovasküler korumayı da sağlamalıdır. Sonuç olarak PAPP-A, artmış vasküler hasara kompensatuar olarak IGF aracılığı ile onarıcı olarak artmaktadır (214). Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda PAPP-A ile birlikte IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Fischer F ve ark. (215) 60 yaş altı 95 diabetik olmayan koroner arter hastası ile 92 sağlıklı ancak ailesinde KAH olan erkeklerde IGF-1 ve IGFBP-3, Acid-Labile Subunit (ALS) ve KAH arasındaki ilişkiyi incelemişler. Tüm hastalara koroner anjiyografi yapılarak en az 1 ana damarında ve %70'in üzerinde stenoz olan KAH çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, VKİ ve sigara içme durumu da değerlendirilmiştir. Yapılan çok değişkenli analizlerde KAH ile total IGF-1 ve IGFBP-3 ve ALS arasında birbirinden bağımsız pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak, prematur KKH ile IGF-1, IGFBP-3'ün yükselmiş serum düzeyleri arasında bağımsız ve önemli bir ilişki vardır. Bunlar ayrıca geleneksel risk faktörleri, insülin ve sex hormonları ile de bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Tüm bu bulgular ışığında GH/IGF axisinin koroner ateroskleroz patogeneğinde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır.

Schuler-Lu'ttmann S ve ark. (216) koroner anjiyografi yapılan 70 yaş altı 189 erkek hastada yaşlanma ile düzeyleri değişen hormonlar ile koroner aterosklerozun ilişkisini araştırmışlar. Hastalara koroner damarlardaki lokal ya da diffüz değişikliklere göre semikantitatif bir skorlama yapılmış. Yaş, VKİ ve bel-kalça oranına göre düzeltmeler yapıp 1 ve üstü sayıda damar tutulumu ve %70'in üzerinde stenozu olan 92 kişi ile bu grubun dışında kalan 97 kişiden oluşan 2 grup oluşturulmuş. IGFBP-3 düzeyleri 2. grupta daha düşük bulunmuş. Multivariabl analizlerinde ise 3 koroner skor ile LDL ve IGFBP-3 arasında önemli derecede bağımsız korelasyon, 2 koroner skor ile yaş, glukoz ve insülin arasında ve 1 koroner skor ile IGF-1 arasında da önemli derecede bağımsız korelasyon saptanmış. Sonuç olarak IGFBP-3 ve daha az oranda insülin ve IGF-1 erkeklerdeki koroner ateroskleroz ile bağımsız ve önemli olarak istatistiksel

ilişkili iken hipotiroidi, andropoz ve adrenopoz belirteçleri ile istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır.

Collangelo LA ve ark. (217) yaptıkları çalışmada 20-34 yaş arası 544 siyah ve 747 beyaz erkek hastada serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin kardiovasküler risk faktörlerinden olan Ht, T.Kol. ve LDL ile ilişkisini araştırmışlar. Hastaların 2., 7., ve 10. yılda da verileri toplanmaya devam edilmiş. Kan basıncı ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında herhangi bir ilişki saptanmamış. Cross-sectionally analizinde beyaz erkeklerde 7. yılda T.Kol. ile IGF-1 arasında az derecede negatif ilişki saptanırken ( $r=-0.095$  [ $p=0.02$ ]), IGFBP-3 ve lipid düzeyleri arasında siyah ve beyaz erkeklerde pozitif ilişki saptanmış ( $r=0.072-0.136$ ).

Bayes-Genis A ve ark. (132) AMI'li 17 hasta, anstabil anjinalı 20 hasta ve stabil anjinalı 19 hasta ile ateroskleroza olmayan 13 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda serum PAPP-A, CRP ve IGF-1 düzeylerini analiz etmişler. Gruplar arasında free IGF-1 düzeyleri bakımından önemli bir fark bulunamamış. Fakat AKS'lu hastalarda free IGF-1 ve PAPP-A düzeyleri arasında zayıf ama önemli korelasyon bulmuşlardır ( $r=0.39$ ,  $p=0.02$ ). AKS'lu ve stabil hastalarda total IGF-1 düzeyleri bakımından önemli bir fark bulunamamış ve PAPP-A ile arasında bir korelasyon gözlenmemiştir.

Lawlor DA ve ark. (218) tarafından 167 KKH ve 333 kontrol olmak üzere toplam 500 İngiliz bayanda 4 yıl süren prospektif bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada KKH bayanların IGF-1 serum düzeylerindeki değişiklikleri ile başka çalışmalarda tanımlanmış KKH risk faktörleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak KKH risk faktörleri ile IGF-1 arasında ilişki tanımlanmasına rağmen bu çalışmada yüksek IGF-1 düzeyleri ile KKH'sı İngiliz bayanlarda ilişki bulunamamıştır.

Daha önce yapılmış 2 prospektif çalışmada da (219,220) IGF-1 ve KKH arasında negatif ilişki bulunmuştur

Şeküri C ve ark. (221) yaptıkları çalışmada AKS'da IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin prognozla ilişkisini araştırdıkları çalışmaya 20'si akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), 10'u ise ST yükselmez AKS'lu olguyu dahil etmişler ve 20 sağlıklı birey ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada, STEMİ grubunda IGF-1



düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış iken ( $p < 0.0001$ ) ST yükselmesiz AKS grubunda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların tümünde kontrol grubuna göre IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ST yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarda ise 90. gün IGF-I düzeyleri belirgin olarak artmış olarak bulunmuştur ( $p = 0.025$ ). Takip süresince kardiyovasküler olaylar ile IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. IGF-I düzeyinin akut koroner sendromların ancak ST yükselmeli MI grubunda belirgin olarak azaldığı, dolayısı ile bu olgularda IGF-I düzeyinin çok önemli tanısal değerinin olabileceği sonucuna varmışlardır.

Yine bazı çalışmalarda (190,222,223,224) yüksek IGF-1 ve azalmış insülin rezistansı, glukoz intoleransı ve diabetin ilişkisinin bilinmesine rağmen beklenenin aksine KKH ve IGF-1 arasında ilişki saptanmamıştır.

Spallarossa P ve ark. (225) tarafından yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastalarda, ciddi koroner arter darlığı olanlarda IGF-1 düzeylerinin olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Önceki yıllarda yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalarda (219,225) IGF-1 ve KKH arasında negatif ilişki bulunmuşken biyolojik deneylerde yüksek IGF-1 ile artmış ateroskleroz arasında pozitif ilişki olduğu ve vasküler düz kas proliferasyonuna etkisi nedeniyle KKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (226).

Yapılan bazı çalışmalarda dolaşımdaki IGF-1'in yüksek düzeyleri düşük KKH riski ve KKH risk faktörleri [hipertansiyon (227), dislipidemi (190,228) insülin rezistansı (229) ve glukoz intoleransı (222,223)] ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

Büyüme hormonunun başta mitojenik etki olmak üzere dokular üzerindeki pek çok etkisini IGF-I yoluyla gerçekleştirdiği bilinmektedir (180). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in dolaşımda 6 bağlayıcı proteini (IGFBP-1-6) bulunmaktadır. Bu proteinler içinde en önemli peptid olduğu ve IGF'e bağımlı ve bağımsız etkilerinin olması nedeniyle çalışmamızda IGF-1 ile bağlayıcı protein olarak IGFBP-3 düzeyine bakılmıştır.

Hem klinik ve hem de deneysel çalışmalar kardiyak fonksiyon bozukluklarının anormal IGF-1 düzeyleri ile ilgisi olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan

çalışmalarda IGF-I düzeyleri ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında yakın ilişki olduğu rapor edilmektedir.

Çalışmamızda bazı çalışmalarla (132,208) uyumlu olarak gruplar arasında IGF-1 ve IGFBP-3 oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Pearson korelasyon analizine göre ise IGF-1 ile IGFBP-3 arasında çok iyi derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.76$ ,  $P=0.000$ ). Ancak yapılan bazı çalışmalarda da (222-224) diyabetik hastalarda IGF-1 ve IGFBP-3 ile KKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki hastaların diyabet hikayelerinin olmaması nedeniyle glukoz düzeylerinde oynamalar olmadığı ve IGF-1 ile IGFBP-3 aksisinin bu nedenle etkilenmediğini düşünmekteyiz. Ayrıca dolaşımdaki yüksek IGF-1 düzeylerinin DM ile ilişkili mikro ve makro vasküler hastalıkların artışında önemli bir mediatör olduğuna inanılmaktadır. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda görüldüğü gibi KKH ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında değişik ilişkiler bulunmuştur. Çalışmamızda değerlendirilmemesine rağmen daha önce yapılan çalışmalara dayanarak serumda aktif olan IGF-1'in kan düzeylerinin ölçülmesi ile daha doğru sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ayrıca aterosklerotik yük ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında da bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle aterosklerozun dağılım ve şiddeti ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında da bir ilişki olmadığı kanaatindeyiz.

Adiponektinle ilgili prospektif çalışmalardan biri Pischon T ve ark. (118) tarafından 1994-2000 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmada yüksek adiponektin düzeyi olan erkeklerde, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak miyokard enfarktüsü riski daha düşük saptanmıştır. Daha önceden kardiyovasküler hastalığı olmayan 40-75 yaş arası 18225 diyabetik olmayan erkek hastanın adiponektin düzeyleri ölçülerek düşük ve yüksek olmak üzere gruplandırılmıştır. Altı yıl süreyle takip edilen hastaların 266'sında fatal ve non-fatal koroner arter hastalığı gelişmiştir. Sonuç olarak adiponektin düzeyi yüksek olanlarda koroner olay, düşük olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az geliştiği bulunmuştur (Rölatif risk = 0.39).

Shimabukuro M ve ark. (230) yaptığı bir çalışmada adiponektinin karotis arterindeki aterosklerotik plak ile ilişkisi gösterilmiştir.

Kumada M ve ark. (231) yaptığı başka bir çalışmada ise yine hipoadiponektinemi (özellikle <4 mg/L) olan erkeklerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner arter hastalığı riski iki kat artmış olarak bulunmuştur.

MONICA/KORA Ausburg platformunda otörler 14 yıllık takiple koroner olay riski ile hipoadiponektinemi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Bu çalışmada yüksek adiponektin düzeyi olanlarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk akut koroner olay riski %40-50 daha az saptanmıştır. Bu araştırmada yüksek adiponektin düzeyinin koruyucu etkisi kısmen HDL kolesterol ve adiponektin düzeyi arasındaki pozitif korelasyonla açıklanmıştır (232).

Selçuk MT ve ark. (233) 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada; plazma adiponektin düzeylerinin KAH ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Bu çalışmada; metabolik sendromlu hastalarda yüksek adiponektin düzeylerinin azalmış KAH riskiyle birlikte olabileceği saptanmış. Ayrıca bu çalışmaya göre plazma adiponektin seviyeleri ile Gensini skoru arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunuyordu. Gensini skoru arttıkça plazma adiponektin seviyeleri azalıyordu. Bu çalışmanın ana bulgusu; metabolik sendromlu KAH olan hastalarda metabolik sendromlu fakat KAH olmayanlara göre plazma adiponektin konsantrasyonlarının anlamlı olarak düşük olduğudur. Böylece; yazarlar plazma adiponektin ölçümlerinin KAH'ı saptamada kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Von Eynatten M ve ark. (234) yaptıkları çalışmada 30-70 yaş arası koroner kalp hastası olan 1174 hastada serum adiponektin düzeyleri ile aterojenik dislipidemi varlığında aralarında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Yaş ve cinsiyete göre ayarlama yaptıktan sonra serum adiponektin düzeyleri ile serum HDL kolesterol ( $r=0.25$ ;  $p<0.0001$ ), NT-proBNP ( $r=0.17$ ;  $p<0.0001$ ) ve plazma TG ( $r=-0.21$ ;  $p<0.0001$ ) konsantrasyonları arasında ilişki bulunmuştur. Sistemik inflamasyonla belirteçleri (hsCRP, IL-6) ile adiponektin arasında ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Sonuç olarak aterojenik dislipidemide ateroskleroz progresyonu ile adiponektin arasında bağlantı olabileceği ve koroner kalp hastalarında serum adiponektin ve BNP arasında da ilişki olabileceği sonucuna varılmıştır.

Otsuka F. ve ark. (235) 152'si stabil KAH'sı, 55'i AKS olan 207 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada adiponektin düzeylerini ölçmüşler ve koroner lezyonları görünümüne göre basit ve kompleks olarak sınıflamışlar. Plazma adiponektin düzeyleri kompleks koroner lezyonu olan (n=60) stabil KAH'larında basit lezyonu olanlara göre (n=92) önemli oranda düşük bulunmuştur (p=0.006). Polytomous Lojistik Regresyon analizinde adiponektin ile tek ve çoklu kompleks lezyonlar arasında bağımsız bir korelasyon olduğu, Multiple Logistic Regresyon analizi ile de adiponektin ile kompleks lezyonlar arasında bağımsız bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. AKS'lu hastalarda stabil KAH'larına göre; özellikle de tek kompleks lezyonu olanlara göre multipl lezyonu olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşüktür (p=0.032). Bu çalışmada KAH olan erkeklerde plazma adiponektin düzeylerinin koroner lezyon kompleksliğiyle önemli derecede ilişkili olduğu, düşük adiponektin düzeylerinin plağın parçalanabilirliğine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır.

Wolk R ve ark. (236) anjiyografi yapılan, 168'i AKS, 331'i AKS olmayan 499 hastada adiponektin düzeylerine bakmışlar ve multipl regresyon analizlerinde yüksek adiponektin ile düşük riskli AKS'lu hastalar arasında bağımsız ilişki bulmuşlardır (P<0.001). Zıt olarak yüksek VKİ, MI hikayesi, yüksek CRP ve şiddetli anjiyografik KAH'nı yüksek risk ile ilişkili bulmuşlar. Sonuçta yüksek adiponektin düzeylerinin AKS için bağımsız düşük risk oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Cesari M ve ark. (237) nondiyabetik, koroner anjiyografi yapılmış 400 hastada KAH, hipertansiyon, IR ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve KAH'ndaki aterosklerotik yük anjiyografi ile modifiye Duke indeks skoru ile ölçmüşlerdir. Hastaların %62'sinde KAH bulunmakta olup KAH skoru ile adiponektin düzeyleri arasında zıt ilişki (p=0.029) bulunmuştur. Kan basıncıyla ilişki bulunamamış, KAH olmayan grupta da IR varlığında da adiponektin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Rizza S ve ark. (238) yaptıkları çalışmada total adiponektin ve izoformları (HMW-Ad, LMW-Ad ve MMW-Ad) ile KAH'nın şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve sonuç olarak tek damar tutulumlu veya çok damar tutulumlu KAH ile total adiponektin ve izoformları arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

Liang KW ve ark. (239) anjiyografik olarak inceledikleri KAH'nın şiddeti ile HMW ve total adiponektinin oranındaki değişikliği değerlendirmişler. KAH şiddetini Gensini skorlamasına göre ılımlı (<22) ve şiddetli (>22) olarak belirlemişler. HMW / Total adiponektin oranını şiddetli KAH'larında anlamlı olarak düşük ( $p=0.024$ ) bulurken tek başına HMW Adiponektin ve Total Adiponektin düzeyleri değerlendirildiğinde şiddetli ve ılımlı KAH grupları arasında bir değişiklik bulamamışlardır.

Birçok çalışmada (234-237) düşük adiponektin düzeyleri ile KAH arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen 3 prospektif çalışmada da (Strong Heart Study, British Women's Heart Healty Study, British men with coronary heart disease study) plazma adiponektin düzeyleri ile KAH riski arasındaki ilişki gösterilememiştir (240-242). Bu nedenle plazma adiponektin seviyelerinin KAH gelişimi üzerindeki etkileri tartışmalıdır ve düşük adiponektin düzeyleri KAH için bir belirleyici gibi görünmemektedir (243). Ancak diğer çalışmalarla uyumsuz olan bu verinin bir açıklaması böbrek fonksiyon bozukluklarının bu analiz sonuçlarına katkısı olabileceği yönündedir. Bilindiği gibi adiponektin böbrekler yoluyla atılmaktadır (240).

Çalışmamızda değerlendirilen adiponektin seviyeleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.013$ ). Grup 1 ( $p=0.014$ ) ve Grup 2'de ( $p=0.048$ ) kontrol grubuna göre anlamlı bir düşme olduğunu gördük. Sonuçlarımız bu alanda yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Ancak 3 ve üstü damar tutulumu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir düşme izlenmektedir. Bu da koroner ağaçtaki aterosklerotik yük ile adiponektin arasında ilişki olduğuna dair çalışma sonuçları ile uyumludur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların böbrek fonksiyon testleri, açlık serum glukoz düzeyleri normal olup daha önceden diabet, metabolik sendrom tanısı almamışlardır ve inflamatuvar bir durumları yoktur. Bu da adiponektin düzeylerinin sadece adipoz dokudan etkilendiği sonucunu doğurmaktadır. Adiponektin düzeyinin regülasyonu yağ dokusu tarafından yapılmaktadır (244). Kontrol grubu ile grup 3'ün çoğunluğu obezdir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.024$ ) bulunmuştur. Bu da özellikle grup 3'deki adiponektin düzeylerinin grup 1 ve 2'den daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Martin-Ventura JL ve ark. (245) teroskleroz ve ısı şok proteini 70 (Heat shock protein 70-HSP70) arasındaki biyolojik olarak önemli zıt ilişkiyi ve aynı çalışmada nötrofil aktivasyonu ile artan proteolitik belirteçlerin düzeylerindeki değişiklikleri de incelemişler. Plazma ve karotid endarterektomi örneklerinden sağlanan dokuda HSP70 ve MMP-9/NGAL düzeylerini ölçmüşler ve karotid aterosklerozu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre MMP-9/NGAL plazma düzeylerinin önemli derecede arttığını bulmuşlardır.

Leclercq A ve ark. (246) yaptıkları çalışmada karotis endarterektomisi ile 100 hastada sorumlu stenotik plak ile komşu nonkomplike plak diseksiyonu yapmışlar. Sorumlu stenotik plakların yarısında hemoraji gösterilmiş ve bu hemoglobin salınımı ile tanımlanmış. Doku örneklerinde immunhistokimyasal olarak yüksek NGAL/MMP-9 kompleksi gösterilmiş ve bunun nötrofillerden spesifik olarak salındığı ve hemorajik plakların ortasında yer aldığı belirtilmiş. Yeni damarlarda aterotrombozdaki cap ve core arasındaki alanda endotel aktivasyonu olduğu, bunun da lökosit göçüne yardım edebileceği sonucuna varılarak bu durumun plak rüptürüne nötrofillerin katkısı olduğuna bir kanıt alabileceği sonucuna varılmıştır.

Malyszko J ve ark. (247) ise serum kreatinin düzeyleri normal hipertansif ve normotansif stabil KAH'larında serum ve idrar NGAL ve cystatin C düzeylerini ölçmüşler ve normotansif hastalarda serum NGAL düzeylerini hipertansiflere göre önemli düzeyde düşük bulmuşlar. İdrar NGAL düzeylerinde ise bir değişiklik gözlenmemiş. Sonuç olarak böbrek hasarı için risk faktörleri taşıyan yani KAH olan hastalarda böbrek hasarı/bozulmuş böbrek fonksiyonu tanısı için erken safhada tespit eden potansiyel bir belirteç olarak NGAL için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Hemdahl AL ve ark. (145) farelerde MI'lü aortik aterosklerotik plaklarda NGAL ekspresyonunu analiz etmişler. Farelerde kantitatif RT-PCR, immunhistokimya ve zymografi ile homolog NGAL (24p3) ve MMP-9 bakmışlar. Farelerde MI'lü aterosklerotik plakta MMP-9'un arttığı gösterilmiş. Yüksek proteolitik aktiviteli alanlarda MMP-9'un ekspresse edildiği ve bu alanlarda. NGAL/24p3'ün kolokalize olduğu gösterilmiş. Bunun da öncelikle MMP-9'un inaktivasyonunu önlediği daha

önceki çalışmalarda gösterilmiş (153). Bu çalışmanın NGAL/24p3'ün MMP-9'un önemli bir modülatörü olduğunu desteklediği sonucuna varılmış. Ayrıca nonstres veya istirahat halindeyken kalpten NGAL/24p3 ekspresyonunda değişiklik olmazken hipoksik stres ve akut infarktüs durumunda her iki grup farelerde NGAL/24p3 ekspresyonunda artış olmuş. Bu çalışmada NGAL/24p3'ün artmış ateroskleroz ve regüle olmamış hipoksi ve MI durumunda kan damarlarında artmış olarak bulunduğu tespit edilmiş. NGAL/24p3 ve MMP-9'un birlikte iskemiye cevap olduğu ve vasküler inflamasyona karıştığı belirtilmiş. Ayrıca MMP-9'un etkinleşmesi ve koruyucu fonksiyonu için NGAL'ın infarkt sonrası kardiyak remodeling ve plak stabilitesini sağlamakta etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Elneiohoum AM ve ark. (159) orta yaş erken aterosklerozlu asemptomatik bireylerde lökosit aktivasyon plazma marker düzeyleri (NGAL, Nötrofil Proteaz-4 [NP4], TNF, solubl TNF Reseptör-1 [sTNFR-1]) ile (sitokinler, proteazlar) aterosklerotik hastalık derecesi ve ateroskleroz için risk faktörleri arasındaki ilişkiyi tanımlamaya çalışmışlar. Normotansif kadınlara göre hipertansif kadınlarda plazma NGAL düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Sonuç olarak asemptomatik erken aterosklerozlu bireylerde sistemik lökosit aktivasyon markerlarının plazma düzeyleri yaş ve kan basıncı ile korele olduğu ve sigara içicileri ve hipertansiflerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların sistemik lökosit aktivasyon göstergeleri düzeyleri ve aterosklerotik vasküler hastalık risk faktörleri arasındaki ilişkiyi gösteren hipotezi desteklediğini belirtmişlerdir.

Önceki çalışmalarda semptomatik kardiovasküler hastalık ile NGAL'ın arttığı ve ateroskleroz risk faktörleri ile korole olduğu gösterilmiştir (158,159). Bu duruma zıt olarak plazma NGAL düzeyleri asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile korole olmadığı da gösterilmiştir (158).

Çalışmamızda ise NGAL seviyeleri açısından gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ( $p=0.035$ ). Bu farklılığın kontrol grubuna göre Grup 2'deki yükselmeden kaynaklandığı saptandı ( $p=0.018$ ). Genel olarak şimdiye kadar yapılan çalışmalara bakıldığında KKH'larında NGAL seviyelerinde yükseklik tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise sadece 2 damar tutulumu olan grupta anlamlı bir yükselme

bulduk. Diğer gruplarda ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olmayan bir yükseklik vardı. Bu durum KKH'larında serum NGAL düzeylerinde artış olduğu, ancak aterosklerotik yükü NGAL düzeyleri arasında ilişki olmadığı sonucuna varmamıza neden olmaktadır. Son yıllarda NGAL'ın akut böbrek yetmezliğinin erken belirteci olabileceğine dair pek çok çalışma yapılmıştır (157,248,249).

Çalışma gruplarımızda böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalar seçmiş olmamız nedeniyle NGAL'ın böbrek hasarı için risk faktörleri taşıyan yani KAH olan hastalarda böbrek hasarı/bozulmuş böbrek fonksiyonu tanısı için erken safhada tespit eden potansiyel bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunun için daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda stabil ve anstabil plakların birlikte olabileceğinden dolayı hastaların serum NGAL düzeyleri değişken olabilir. Bu nedenle NGAL düzeyleri sadece tutulan damar sayısı göz önüne alındığında KAH dağılımı ve şiddeti ile ilişkili olmayabilir.

Yavuz B ve ark. (250) metabolik sendrom skoru ile KAH'nın anjiyografik şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Çalışmaya yaş ortalaması  $59 \pm 11$  olan toplam 634 erkek ve 369 kadın hasta katılmış. Hastaların 246'sı (%25) NCEP ATP III kriterlerine göre yapılan skorlama ile Metabolik Sendrom (MS) tanısı almış. Koroner anjiyografi ile 691 (%69) hastaya KAH tanısı konmuş ve Gensini skorlaması yapılmış. Tüm örneklerde Gensini skor ortalaması 5 (0-192), KAH'larında 18 (1-192) ve metabolik sendrom olanlarda 25 (0-192) bulunmuş. MS skoru ile Gensini Skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuş ( $r=0.402$ ,  $p<0.001$ ). MS'un ciddiyeti ile anjiyografik olarak KAH'nın ciddiyetinin birbirine paralel olarak arttığı saptanmış. Bunun yanı sıra Gensini skorunun en önemli faktörü erkeklerde diyabet iken kadınlarda hipertansiyon olduğu, ayrıca Gensini skoru ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon bulunduğunu saptamışlar ve bunun da HDL'nin çok iyi bilinen antiaterojenik özelliğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Tarchalski J ve ark. (251) yaptığı çalışmada koroner ateroskleroz şüphesi olan hastalarda serum lipid düzeyleri ve koroner ateroskleroz derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. KAH ön tanısıyla anjiyografi yapılan 141 hasta ( $53.6 \pm 7.8$  yıl yaş, 32 kadın) çalışmaya alınmış ve Gensini skorlaması yapılmış. MI hikayesi olmayan



anjinapektorisli hastalarda Gensini skoru ile pro-aterojenik lipidler olan T. Kol ( $r=0.404$ ,  $p<0.001$ ), LDL Kol. ( $r=0.484$ ,  $p<0.001$ ) ve TG ( $r=0.235$ ,  $p<0.005$ ) arasında pozitif korelasyon, anti-aterojenik HDL ile negatif korelasyon ( $r=-0.396$ ,  $p<0.001$ ) bulunmuştur.

Memon L ve ark. (252) inflamatuvar markırlar ile KAH'nın derecesi arasındaki ilişkiyi incelemişler. KAH açısından anjiyografik olarak incelenen 138 hasta ile 183 sağlıklı bireyde serum hsCRP ve plazma fibrinojen düzeyleri ölçülmüş. Hastalar önemli derecede stenozu olan damar ( $\geq\%50$ ) sayısına göre 4 gruba (0 damar hastalığı, 1, 2, ve 3 damar hastalığı) ayrılmış. İnflamatuvar markır düzeyleri stenozlu damar sayısı ile orantılı olarak artma eğiliminde olduğunu, ancak sadece hsCRP'de istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir değişim olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada artmış hsCRP düzeyleri ile KAH varlığı ve derecesi ile ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

İçli A ve ark. (253) yaptıkları çalışmada insülin rezistansının pratik olarak belirlenmesinde yeni sunulmuş olan "Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin" diyabetik olmayan AKS'larda erken dönem yeni bir risk ön belirleyicisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya AMI (Grup I, 72 hasta) ve kararsız angina pektoris (KAP), (Grup II, 88 hasta) tanılılarıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve koroner anjiyografi (KAG) yapılan 160 diyabetik olmayan hasta dahil edilmiş. KAG'lerinden Gensini skor indeksi belirlenmiş. Grup I'de GİRİ ile lezyonlu damar sayısı ve Gensini skor indeksi arasında anlamlı pozitif ( $r=0.41$ ,  $p<0.01$ ) korelasyon tespit edilmiş. Sonuç olarak GİRİ'nin, AMI ile gelen ve diyabetik olmayan hastalarda erken dönem bir risk önbelirleyicisi olarak yüksek riskli alt grupların erken belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Takezako T ve ark. (254) Gensini skor indeksini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, koroner aterosklerozun şiddeti ile insülin rezistansı arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır.

Gensini skorlaması (255) KAH'nın şiddetini ölçmek için 1983'den beri çalışmalarda en sık kullanılan skorlama sistemidir. Biz de bu çalışmamızda Gensini skorlamasını kullanarak tutulan damar sayısı ile PAPP-A, Adiponektin, NGAL, IGF-1

ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Beklendiği gibi Gensini skorlaması yani KAH'nın şiddeti ile gruplar arasında önemli derecede anlamlı bir ilişki ( $p=0.000$ ) ile iyi derecede ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptadık ( $r=0.681$ ,  $p=0.000$ ). Yapılan çalışmaların bir çoğunda Gensini skorlaması ile KAH risk faktörleri ve inflamatuvar markırlar arasındaki ilişki incelenmiş ve sıklıkla anlamlı korelasyon bulunmuştur. Biz ise Gensini skorlaması ile çalıştığımız belirteçler arasında bir ilişki bulamadık.

Çalıştığımız parametrelerin çoğunda gruplar arasında değişiklik olmasına rağmen Gensini skorlaması ile ilişkili olmamaları, bu parametrelerin KAH şiddetiyle değişmedikleri sonucuna varmamıza neden olmaktadır. Ancak gruplar arasında stabil ve stabil olmayan KAH sınıflaması yaparak sessiz ve erode veya rüptüre plakların belirlenmesi ile daha kesin sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Yapılan literatür taramalarında PAPP-A, Adiponektin, NGAL, IGF-1 ve IGFBP-3'ün KAH'nın şiddeti ve dağılımı arasında ve birbirleri arasında ilişki olup olmadığını gösteren çalışmaya rastlayamadığımızdan, bir ilk olma özelliği taşıyan çalışmamızın, daha geniş ve spesifik hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağı düşünceindeyiz.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda KAH'larında çalışma grupları ile Gensini skorları arasında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı ( $p=0.000$ ) ilişki saptandı. Ayrıca tutulan damar sayısı ile Gensini skoru arasında da iyi derecede pozitif korelasyon bulundu ( $r=0.68$ ,  $p=0.000$ ).
2. Grup 1'de PAPP-A düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p=0.001$ ) yüksek bulundu. Ancak diğer 2 grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmayan ( $p>0.05$ ) bir yükselme izlendi.
3. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
4. Grup 1 ( $p=0.014$ ) ve Grup 2'deki ( $p=0.048$ ) Adiponektin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup 3'de de anlamlı olmasa da bir düşüklük gözlemlendi.
5. Grup 2'de NGAL düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.018$ ). Diğer gruplarda da anlamlı olmasa da bir yükseklik izlendi.
6. Yapılan literatür taramalarında PAPP-A, Adiponektin, NGAL, IGF-1 ve IGFBP-3'ün KAH'nın şiddeti ve dağılımı arasında ve birbirleri arasında ilişki olup olmadığını gösteren çalışmaya rastlayamadığımızdan, bir ilk olma özelliği taşıyan çalışmamızın, daha geniş ve spesifik hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır.
7. Hasta ve kontrol gruplarındaki sayı artırılarak aynı ve benzer parametreleri içeren yeni çalışmalar yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunabileceğini düşünmekteyiz.

8. Hasta gruplarındaki bireylerin koroner damarlarındaki sessiz plaklar ile rüptüre veya erode plakların bir arada olabileceği ve bunun baktığımız parametrelerin gruplardaki düzeylerini değiştirebileceği sonucuna varmamıza yol açmaktadır.
9. Yapılan çalışmalarda akut koroner sendromların ortaya çıkmasına neden olan lezyonların %75 olasılıkla kritik düzeyde darlık oluşturmayan plaklar olduğu gözlenmiştir. Bizim hasta gruplarımızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde bakılan parametrelerin tutulan damar sayısı veya plağın damar lümeninde oluşturduğu darlık düzeyi ile aralarında bir ilişki olmadığı fakat akut aterotrombotik olay gelişme olasılığı ve lezyonun yapısı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

## ÖZET

**Amaç:** Koroner arter Hastalığında Gensini skoru aterosklerozun şiddetini ve dağılımını ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Amacımız koroner anjiyografi ile koroner arterlerinde stenozu olmayan (Kontrol, n=40), % 30 ve üstü bir tane stenotik damarı olan (Grup 1, n=39), iki tane stenotik damarı olan (Grup 2, n=40 ve 3 veya daha fazla stenotik damarı olan (Grup 3, n=39) hastalarda NGAL, Adiponektin, PAPP-A, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin tayininin yapılması, stenoz olan damar sayısı, Gensini skorlaması ile yukarıdaki belirteçlerin düzeyleri arasındaki ilişkilerin ve farklı sayıda damar tutuluşu olan hasta gruplarında tanı markırı olarak kullanılabilirliklerinin araştırılmasıdır.

**Materyal-Metod:** Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran KAH bulguları olan ve koroner anjiyografi planlanan semptomatik 158 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara aterosklerozun şiddetini ölçmek için anjiyografi ve Gensini skorlaması yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan anjiyografi öncesi periferik venöz kan örneğinden TG, HDL, LDL, T. Kol., üre, kreatinin, potasyum, IGF-1, IGFBP-3, PAPP-A, NGAL, Adiponektin tayinleri yapıldı. İstatistiksel analizde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Gensini skorları kontrol grubunda  $0.0 \pm 0.0$ , grup 1'de  $10.29 \pm 10.79$ , grup 2'de  $23.92 \pm 21.79$  ve grup 3'de  $56.51 \pm 35.39$  olarak saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak önemli derecede anlamlıydı ( $p=0.000$ ). Gruplar arasındaki farklılık PAPP-A, NGAL ve Adiponektin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla,  $p=0.001$ ,  $p=0.035$ ,  $p=0.013$ ). Bu farkın PAPP-A için kontrol grubuna göre Grup 1'deki yükselmeden ( $p=0.001$ ), NGAL için kontrol grubuna göre Grup 2'deki yükselmeden ( $p=0.018$ ), Adiponektin için ise kontrol grubuna göre Grup 1 ( $p=0.014$ ) ve Grup 2'deki ( $p=0.048$ ) düşmeden kaynaklandığı saptandı. Gruplar arasında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuçlar:** Sessiz plaklar ile rüptüre veya erode plakların birlikte görülebilmesi koroner arter hasta grubumuzda baktığımız parametrelerin gruplardaki düzeylerini etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu parametrelerin tutulan damar sayısı veya ateroskleroz şiddeti (Gensini skoru) ile aralarında bir korelasyon olmadığı, ancak Adiponektin düzeylerinin grup 1 ve 2 deki anlamlı düşüklüğünün bir veya iki damar tutulumu olan daha geniş bir hasta grubunda, PAPP A'nın ise tek damar tutulumunda tanı koydurucu bir parametre olabileceği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı, Koroner Anjiyografi, Gensini Skorlaması, Adiponektin, PAPP-A, NGAL

## ABSTRACT

### **The Association of Coronary Artery Disease with Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Adiponectin and Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) Levels**

**Aim:** The severity and extent of coronary artery disease can be examined by the Gensini score. The aim of our study is to assess NGAL, Adiponectin, PAPP-A, IGF-1 and IGFBP-3 levels in four group of patients; Group 1(n=39) 1 vessel disease, Group 2 (n=40) 2 vessel disease, Group 3, (n=39) 3 vessel disease and the control group without stenosis (n=40). The purpose of the present study is to investigate the association of the above markers and the number of vessels with stenosis, the Gensini scoring and the usability of the parameters as early markers.

**Methods:** All patients were collected from the cardiology outpatient clinic with Coronary Artery Disease symptoms. Coronary angiography was planned for all 158 symptomatic patients with atherosclerosis. All patients had coronary angiography and Gensini scoring for the assessment of severity of atherosclerosis. Peripheral venous blood TG, HDL, LDL, T. Kol., Urea, creatinine, Potassium, IGF-1, IGFBP-3, PAPP-A, NGAL, Adiponectin levels were assessed from all patients and the control group before the angiography. SPSS 10.0 had been used for statistical analysis.

**Results:** Gensini score of the control group, Group 1, Group 2 and Group 3 were  $0.0 \pm 0.0$ ,  $10.29 \pm 10.79$ ,  $23.92 \pm 21.79$  and  $56.51 \pm 35.39$  respectively. The mean PAPP-A, NGAL and Adiponectin levels were statistically different among the groups ( $p=0.001$ ,  $p=0.035$ ,  $p=0.013$ , respectively). The mean PAPP-A levels in group 1 is statistically different from the control group ( $p=0.001$ ). The mean NGAL levels in group 2 is statistically different from the control group ( $p=0.018$ ) and the mean adiponectin levels in group 1 ( $p=0.014$ ) and 2 ( $p=0.048$ ) were the statistically different

the control group. IGF-1 and IGFBP-3 levels were not statistically different in any of the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** The togetherness of silent plaque and ruptured or eroded plaques in the coronary artery disease group influenced the levels of our parameters. We did not find any correlations with the number of diseased vessel, Gensini score and the assessed parameter levels. However because of the significance in group one and two of adiponectin levels we conclude that adiponectin can be a diagnostic parameter in a larger group of patients with different number of vessels involved. PAPP-A can be a diagnostic tool in patients with one vessel disease.

**Keywords:** Coronary artery Disease, Coronary Angiography, Gensini Score, Adiponectin, PAPP-A, NGAL



## IX. KAYNAKLAR

1. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulacion* 1999; 99:1132 -37.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
3. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234-41.
4. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arteriosclero Thrombo Vasc Biol* 1999; 19: 847-53.
5. Nenci GG. Unifying concept of arterial vascular disease. *Eur Heart J* 1999;1 (supl A):A27-A30.
6. Cem H, *Multidisipliner Kardiyoloji*, 1. Baskı. İstanbul: Nobel-Güneş 2002; 105-35.
7. Ören Z, *Aterotrombozun Fizyopatolojisi*, Türk Kardiyoloji Semineri Cilt 4 Nisan 2004 Sayı 2: 180-5.
8. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3: 187-98.
9. Falk E., Fuster V.. Aterogenez ve belirleyicileri. İn: Valentin F. Hurst's *The Heart*, Türkçe. 10. ed. USA 2004; 1065- 93.

10. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, TEKHARF, Ohan matbaacılık, İstanbul, TR,2000;16-23.
11. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türk Kalp Raporu, Yenilik Basımevi, 2000;11-5.
12. Fuster V, Corti R, Fayad ZA, et al. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1410-21.
13. Rauch U, Osende JI, Fuster V, et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: Pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-38.
14. Di Corleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, ade. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippicott-Raven;1996:387.
15. Rugger LF, Leopold JA, Loscalzo J. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. *Progress Cardiovascular Diseases* 2002;44: 381-94.
16. Hughes SD, Verstuyft J, Rubin EM. HDL deficiency in genetically engineered mice requires elevated LDL to accelerate atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1725-29.
17. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions: Coincil on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85: 391-405.
18. Weninger WJ, Muller GB, Reiter C et al. İntimal hyperplasia of the infant parasellar carotid artery: A potential developmental factor in atherosclerosis and SIDS. *Circ Res* 1999;85: 970-5.
19. Ross R. Atherosclerosis. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
20. Liby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91: 2844-50.
21. Hansson GK. İmmune responses in atherosclerosis. In: GK Hansson, P Libby, et al. *İmmune functions of the vessel Wall*. Harwood Academic, 1996.

22. McGill HC Jr. George Lyman Duff Memorial lecture: Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1984; 4: 443-51.
23. Napoli C, Armiento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formations occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-90.
24. Napoli C, Witztum JL, de Nigris F. et al. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia induced fatty streak formation than extracranial arteries. *Circulation* 1999; 99: 2003-010.
25. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Artheroscler Tromb Vasc Biol* 1997;17: 95-106.
26. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım, :2007;Ed 2: 641-2.
27. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, 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 Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 355-1374.
28. Falk E, Shan PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
29. Glagov S, Weisenberg E, Zarinsk CK. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-75.
30. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries . *Br Heart J* 1988; 60: 459-64.
31. Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans. *Artheroscler Thromb* 1991; 11: 1678-89.

32. Libby P. The Vascular biology of atherosclerosis. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease, A Text book of cardiovascular medicine 6th ed. W.B Saunders Company, Philadelphia 2001;995-1009.
33. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region: Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Atheroscler Thromb* 1994; 14:1305-14.
34. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7: 269-73.
35. Badimon J, Lettino M, Toschi V, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: Effects of tissue factor Pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99:1780-7.
36. Gök H, İskemik Kalp Hastalıkları. *Klinik Kardiyoloji* 1996: 97-171
37. Onat T, Emerk K, Sözmen. EY, *İnsan Biyokimyası* 2002;291-354.
38. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993;69: 30-7.
39. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase stromelysin and tissue factor. *Circulation* 1997; 96: 396-9.
40. Weyrich AS, Lindemann S, Zimmerman GA. The evolving role of platelets in inflammation. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1897-905.
41. Blann AD, Nadar SK, Lip GYH. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 2166-79.
42. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, et al. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94: 1239-46.
43. May AE, Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, et al. Reduction of monocyte-platelet interaction and monocyte activation in patients receiving antiplatelet therapy after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 1997;18:1913-20.

44. Fuman MI, Benoit SE, Barnard MR et al. Increased platelet reactivity and circulation monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:352-8.
45. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res* 2003;92: 1041-8.
46. Szmitko PE, Wang C, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. *Circulation* 2003;108:1917-23.
47. Davies MJ. *Atlas of Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lipincott-Raven 1998.
48. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: Biology. *Lancet* 1999; 353 (suppl II): 5-9.
49. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95: 594-9.
50. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 928-31.
51. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
52. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 195;130:580-600.
53. Greenland P, Knoll MD, Stamler J et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891-7.
54. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
55. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high risk populations; Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-71.

56. Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282: 2149-55.
57. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force and Risk Reduction Circulation 1997; 96: 3243-7.
58. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786 C and missense Glu298 Asp variants. *Circulation* 1999; 100: I-189.
59. Zieske AW, Takei H, Fallon KB, Strong JP. Smoking and atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 1999; 144:403-8.
60. Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers. *Circulation* 1998;98: I-145.
61. Bottcher M, Falk E. Pathology of the Coronary arteries in smokers and non smokers. *J Cardiovascular Risk* 1999;6: 299-302.
62. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991;44: 871-6.
63. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombolytic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 617-21.
64. Hung J, Lom JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432-6.
65. Nyboe V, Jensen G, Appleyard M, Schnohc P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 438-47.
66. Roberts WC. Frequency of sistemik hypertansion in varios cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1987; 60:1E-8E.

67. Falk E. Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:33-41.
68. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42.
69. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347:949-50.
70. M. Gill HC Jr, Mc Mahan CA, Malcolm GT, et al. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth: Pathobiological Determinants of Arteriosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 431-40.
71. American Diabetes Association. Consensus development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998. Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9.
72. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with Sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 Diabetes. *Lancet* 1999; 354:602.
73. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in Simvastatin-treated patients coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:2661-7.
74. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. *Annu rev Nutr* 1989; 9: 303.
75. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979;42: 294.
76. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas, American Heart Association 1994; 93.
77. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham-A statement for healthcare professionals

- from the AHA Task force on Risk Reduction, *AHA Circulation* 1998; 97: 1876-87.
- 78.** Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-204.
- 79.** Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; 104:552-8.
- 80.** Donesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C. Reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
- 81.** Langrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon ? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
- 82.** Libby R, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-50.
- 83.** Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
- 84.** Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assesment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96: 4095-103.
- 85.** Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. Task Force 1: Pathogenesis of coronary heart disease. The biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 26: 964-76.
- 86.** Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1368-77.
- 87.** Ardissino D, Manucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94: 46-51.



88. Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004; 116: 337-50.
89. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005;96: 1042–52.
90. Berg A, Combs T ve Scherer PE. ARCP 30/Adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2002; 13: 84-9.
91. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 1995; 270: 26746- 9.
92. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *International Journal of Obesity*. 2000; 24: 861-8.
93. Kishore U ve Reid KB. C1q: Structure, function and receptors. *Immunopharmacology*. 2000; 49: 159-70.
94. Shapiro L ve Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggest an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology*. 1998; 8: 335-8.
95. Combs TP, Berg AH, Obici S et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001; 108: 1875–81.
96. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP- activated protein kinase. *Nat. Med*. 2002; 8: 1288-95.
97. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423: 762-9. Erratum in: *Nature*. 2004; 431: 1123.
98. Hug C, Wang J, Ahmad NS. et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high molecular weight forms of Arcp 30/ adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2004; 101: 10308-403.

- 99.** Tomas E, Tsao TS, Saha AK, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ARCP 30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002; 99: 16309-13.
- 100.** ShklyaeV S, Aslanidi G, Tennant M, et al. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003; 100: 14217-22.
- 101.** Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.* 2004; 10: 524-9. Erratum in: *Natl. Med.* 2004; 10: 64949.
- 102.** Masaki T, Chiba S, Yasuda T et al. Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduced visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes.* 2003; 52: 2266-73.
- 103.** Maeda N, Takahashi M, T. Funahashi, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001; 50: 2094-9.
- 104.** Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, et al. The effect of thiazolidinedione on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2002; 51: 2968-74.
- 105.** Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.* 2002; 8: 731-7.
- 106.** Berg A, Combs T, Du X, et al. The adipocyte secreted protein Acrp 30 enhance hepatic insulin action. *Nature Medicine.* 2001; 7: 947-53.
- 107.** Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003;278:40352-63.
- 108.** Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29: 1357-62.

109. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96: 939–49.
110. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 29–33.
111. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–6.
112. Chen H, Montagnani M, Funahashi T et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021–6.
113. Arita Y, Kihara S, Ouchi, Takahashi M, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity, *Biochem Biophys Res Comm.* 1999; 257: 79–83.
114. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1595–9.
115. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89; 87–90.
116. Snehalatha C, Mukesh B ve Simon M, et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian indians. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3226–9.
117. Hu E, Liang P ve Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996; 271: 10697–703.
118. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291;1730–7.
119. Nakamura Y, Shimada K ve Fukuda D, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease, *Heart.* 2004; 90 528–33.

- 120.** Adamczak M, Wiecek A, Chudek J, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 72–5.
- 121.** Choi KM, Lee J, Lee KW, et al. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans, *Clin Endocrinol.* 2004; 61; 75–80.
- 122.** Hulthe J, Hulten LM ve Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 52: 1612–4.
- 123.** Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin. Cancer Res.* 2003; 15: 5699-704.
- 124.** Oxvig C, Sand O, Kristensen T, et al. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1201: 415-23.
- 125.** Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:3149-53.
- 126.** Qin QP, Christiansen M, Oxvig C, et al. Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPP-A/proMBP) complex in first-trimester maternal serum screening for Down syndrome. *Clin Chem* 1997; 43: 2323-32.
- 127.** Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118:223-36.

- 128.** Bischof P, Schindler AM, Wyss R, et al. Progesterone dependence and extratrophoblastic origin of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in early pregnancy. *Arch Gynecol.* 1986;237(3):109-16
- 129.** Brambati B, Tului L, Bonacchi I, et al. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1994;14: 1043-1047.
- 130.** Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009 Jun;49(3):258-62.
- 131.** Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem.* 2002;35: 531-8.
- 132.** Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1022-9.
- 133.** Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21: 335-41.
- 134.** Oxvig C, Sand O, Kristensen T, et al. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993;268:12243–6.
- 135.** Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem.* 2000;275:31128-33.
- 136.** Overgaard MT, Glerup S, Boldt HB, et al. Inhibition of proteolysis by the proform of eosinophil major basic protein (proMBP) requires covalent binding to its target proteinase. *FEBS Lett* 2004;560:147–52.

137. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29–38.
138. Qin QP, Kokkala S, Lund J, et al. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy. *Clin Chem* 2005;51:75–83.
139. Glerup S, Boldt HB, Overgaard MT, et al. Proteinase inhibition by proform of eosinophil major basic protein (proMBP) is a multistep process of intra- and intermolecular disulfide rearrangements. *J Biol Chem* 2005;280:9823–32.
140. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, et al. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4465–71.
141. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett* 2001;504:36–40.
142. Wittfooth S, Qin Q-P, Lund J, et al. Immunofluorometric Point-of-Care Assays for the Detection of Acute Coronary Syndrome-Related Noncomplexed Pregnancy-Associated Plasma Protein A. *Clinical Chemistry* 2006, 52:9 1794–801.
143. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res.* 2000;86:125-30.
144. Piñón P and Kaski JC. Inflammation, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease Risk: PAPP-A, Lp-PLA2, and Cystatin C. New Insights or Redundant Information? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(3):247-58.
145. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:136–42.
146. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268:10425–32.

147. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):407-13.
148. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38: 414–20.
149. Allen RA, Erickson RW, Jesaitis AJ. Identification of a human neutrophil protein of Mr 24 000 that binds N-formyl peptides: co-sedimentation with specific granules. *Biochim Biophys Acta*. 1989;991:123–33.
150. Sengelov H, Boulay F, Kjeldsen L, et al. Subcellular localization and translocation of the receptor for N-formylmethionyl leucylphenylalanine in human neutrophils. *Biochem J*. 1994;299:473– 9.
151. Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, et al. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res*. 1998;58:1395–9.
152. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268:10425–32.
153. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem*. 2001;276: 37258–65.
154. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991;11: 1223–30.
155. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett*. 1998;435:29 –34.
156. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem*. 1995;270:22565–70.

- 157.** Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231–8.
- 158.** Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, et al. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis*. 1997;131:79–84.
- 159.** Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1996;27:1734 –8.
- 160.** De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Vascular Injury via Activation of Nuclear Factor- $\kappa$ B *Am J Pathol*. 2006 December; 169(6): 2245–53.
- 161.** Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene*. 1989;4:601–8.
- 162.** Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche HA. 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett*. 1992;314:386–8.
- 163.** Tschesche H, Zolzer V, Triebel S, Bartsch S. The human neutrophil lipocalin supports the allosteric activation of matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem*. 2001;268:1918–28.
- 164.** Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432:917–21.
- 165.** Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation. *FEBS Lett*. 1994;354:7–11.
- 166.** Gwira JA, Wei F, Ishibe S, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem*. 2005;280:7875–82.



- 167.** Falke P, Elneihoum AM, Ohlsson K. Leukocyte activation: relation to cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:97–101.
- 168.** Brand K, Page S, Rogler G, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest.* 1996;97:1715–22.
- 169.** Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:141–79.
- 170.** Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997;45:17–23.
- 171.** Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1beta-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. *J Immunol.* 2006;176:5559–66.
- 172.** Mori K, Lee HT, Rapoport D et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115:610-21.
- 173.** Mishra J, Ma Q, Kell C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-63.
- 174.** Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-91.
- 175.** Kato H, Faria TN, Stannart B, et al. Role of tyrosine kinase activity in signal transduction by the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor. *J Biol Chem* 1993; 265: 2655-61.
- 176.** Frattali AL, Pessin JE. Relationship between alpha subunit legant occupancy and beta subunit autophosphorylation in insülin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors. *J Biol Chem* 1993; 268: 7393-400.
- 177.** Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.

178. Buckbinter L, Talbott R, Velasco-Miquel S, et al. Induction of the growth inhibitor IGFBP-3 by p53. *Nature* 1995; 377: 646-9.
179. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995; 16: 143-63.
180. Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 2049-61.
181. Giovannucci E. Insulin-like growth factor-I and their binding protein-3 and risk of cancer. *Horm Res* 1999; 51(suppl 3): 34-41.
182. Manni A, Badger B, Wei L, et al. Hormonal regulation of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor binding protein expression by breast cancer cells in vivo: evidence for stromal epithelial interactions. *Cancer Res* 1994; 54: 2934-42.
183. Fan J, Wojnar MM, Theodorakis M, Lang CH. Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-I mRNA and peptide and IGF-binding proteins by interleukin-1. *Am J Physiol* 1996; 270: R621-9.
184. Lang CH, Farr J, Cooney R, Vary TC. IL-1 receptor antagonist attenuates sepsis-induced alterations in the IGF system and protein synthesis. *Am J Physiol* 1996; 270: E430-7.
185. Jerome L, Shiry L, Jones BL. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer* 2003;10: 561-78.
186. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1472-89.
187. Barreca A, Artini PG, Cesarone A, et al. Interrelationships between follicle stimulating hormone and the growth hormone-insulin-like growth factor. IGF-binding proteins axes in human granulosa cells in culture. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 35-42.

188. Bornfeldt KE, Arnquist HJ. Proliferation of vascular smooth muscle cells and regulation by insulin-like growth factor I and insulin. *Diabetologia* 1992; 35: 104-8.
189. Motomura N, Lou H, Orskov H, et al. Exposure of vascular allografts to insulin-like growth factor-I (IGF-I) increases vascular expression of IGF-I ligand and receptor protein and accelerates arteriosclerosis in rats. *Transplantation* 1998; 65: 1024-30.
190. Heald AH, Cruickshank JK, Riste LK, et al. Close relationship of fasting insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) with glucose tolerance and cardiovascular risk in 2 populations. *Diabetologia* 2001;44: 333-9.
191. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, et al. A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 2001;50:637-42
192. Spagnoli A, Rosenfeld RG. Insulinlike growth factor binding proteins. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Mellitus*. 1997;4:1–9.
193. Grant M. Insulin like growth factor 1. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Mellitus*. 1996;3: 335–45.
194. Walsh MF, Barazi M, Pete G, et al. Insulin-like growth factor-1 diminishes in vivo and in vitro vascular contractility: role of vascular nitric oxide. *Endocrinology*. 1996;137:1798–803.
195. Bang P. Serum proteolysis of IGFBP-3. *Prog Growth Factor Res*. 1995; 6: 285–92.
196. Twigg SM, Baxter RC. Regulation of serum insulin-like growth factor bioavailability. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Mellitus*. 1999;6: 84–90.
197. Collet-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:591– 614.
198. Bang P, Brismar K, Rosenfeld RG. Increased proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in noninsulin-dependent diabetes mellitus serum with elevation of a 29-kilodalton (kDa) glycosylated IGFBP-3

fragment contained in the approximately 130- to 150 kDa ternary complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1119–27.

- 199.** Booth ML, Hunter C, Gore CJ, Bauman A, Owen N. The relationship between body mass index and waist circumference: implications for estimates of the population prevalence of overweight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:1058-61.
- 200.** Gensini GG. *Coronary arteriography.* Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co,1975.
- 201.** Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E: Güncel ve etkin bir transmitter: Nitrik Oksit. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24: 311-20.
- 202.** Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.*2006; 20: 355-67.
- 203.** Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris *Clinica Chimica Acta* 2008, 391;18–23.
- 204.** Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating Pregnancy-Associated Plasma Protein A Predicts Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome but No Troponin I Elevation *Circulation.* 2003;108:1924.
- 205.** Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, et al. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients *Clinica Chimica Acta* 348 (2004) 163–9.
- 206.** Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez M, Garcia-Gonzalez M, et al. Circulation pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2005;38: 180-2.
- 207.** Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes *J Am Coll Cardiol* 2005;45:229-37.

208. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51: 810–24.
209. Bunn RC, Fowlkes JL. Insulin-like growth factor binding protein proteolysis. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:176–81.
210. Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease: clinical and therapeutic implications and pathological significance. *Curr Med Chem* 2005;12:917–25.
211. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? *Eur Heart J* 2005;26: 2075–6.
212. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004;110:2260–5.
213. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;111:1855–63.
214. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, and Haltmayer M. Increased Pregnancy-Associated Plasma Protein-A as a Marker for Peripheral Atherosclerosis: Results from the Linz Peripheral Arterial Disease Study *Clinical Chemistry* 2006, 52:6 1096–103.
215. Fischer F, Schulte H, Mohan S, et al. Associations of insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease *Clinical Endocrinology* (2004) 61; 595–602.
216. Schuler-Luttman S, Mo¨nnig G, Enbergs A, et al. Insulin-Like Growth Factor–Binding Protein-3 Is Associated With the Presence and Extent of Coronary Arteriosclerosis *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20;10-15.
217. Laura A. Colangelo, Kiang Liu, and Susan M. Gapstur Insulin-like Growth Factor-1, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3, and Cardiovascular Disease Risk Factors in Young Black Men and White Men *Am J Epidemiol* 2004;160:750–7.
218. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD, et al. The association of insulin-like-growth factor 1 (IGF-1) with incident coronary heart disease in women:

Findings from the prospective British Women's Heart and Health Study. *Atherosclerosis* 2008, 201;198–204.

- 219.** Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case–control study. *Circulation* 2002;106:939–44.
- 220.** Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:114–20.
- 221.** Şekuri C, Arslan Ö, Ütük O, ve ark. Akut Koroner Sendromlarda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 Düzeyleri ve Prognozla ilişkisi *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4: 209-12.
- 222.** Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002;359:1740–5.
- 223.** Holt RIG, Simpson HL, Sonksen PH. The role of the growth hormone insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. *Diabet Med* 2003;20: 3–15.
- 224.** Hussain MA, Schmitz O, Mengel A, et al. Insulin-like growth factor I stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation, and enhances insulin sensitivity in humans. *J Clin Invest* 1993;92: 2249–56.
- 225.** Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, et al. Insulin–like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 200-2.
- 226.** Frystyk J, Ledet T, Moller N, Flyvbjerg A, Orskov H. Cardiovascular disease and insulin-like growth factor I. *Circulation* 2002;106:893–5.

- 227.** Hunt KJ, Lukanova A, Rinaldi S, et al. A potential inverse association between insulin-like growth factor I and hypertension in a cross-sectional study. *Ann Epidemiol* 2006;16: 563–71.
- 228.** Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;28: 277–82.
- 229.** Johansson GS, Chisalita SI, Arnqvist HJ. Human microvascular endothelial cells are sensitive to IGF-1 but resistant to insulin at the receptor level. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008, 296;58-63.
- 230.** Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-40.
- 231.** Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:85-9.
- 232.** Koenig W, Baumert J, Khuseyinova N, et al. High serum concentrations of adiponectin protect against risk of coronary events in apparently healthy middle-aged men. Results from the 14 year follow-up of the MONICA-Ausburg Cohort 1984-1998. 45th annual Conference on cardiovascular disease epidemiology and prevention, in association with the council on nutrition, physical activity, and the metabolism, *Circulation* 2005;111(14):e184(P209)
- 233.** Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coronary Artery Disease* 2008; 19: 79-84.
- 234.** von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, et al. Relationship of Adiponectin with Markers of Systemic Inflammation, Atherogenic Dyslipidemia, and Heart Failure in Patients with Coronary Heart Disease *Clinical Chemistry* 2006, 52: 5;853-9.

- 235.** Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Intern Med.* 2006 Nov;260(5):474-83.
- 236.** Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007; 28;292-8.
- 237.** Cesari M, Pessina AC, Zanchetta M, et al. Low plasma adiponectin is associated with coronary artery disease but not with hypertension in high-risk nondiabetic patients. *Journal of Internal Medicine.* 2006, 260 (5):474-83.
- 238.** Rizza S, Clementi F, Porzio O, et al. Adiponectin isoforms are not associated with the severity of coronary atherosclerosis but with undiagnosed diabetes in patients affected by stable CAD. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009, 19; 54e60.
- 239.** Liang KW, Lee WJ, Lee WL, et al. Decreased ratio of high-molecular-weight to total adiponectin is associated with angiographic coronary atherosclerosis severity but not restenosis. *Clinica Chimica Acta* 2009, 405; 114–8.
- 240.** Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:e15-6.
- 241.** Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 5667-83.
- 242.** Sattar N, Wannamethee G, Sarvar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation in pres Cardiovascular Research* 2007, 74(1):11-8.
- 243.** Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 2007; 74: 11-8.
- 244.** Motoshimo H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes : effect of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 5662-7.



- 245.** Martin-Ventura JL, Leclercq A, Blanco-Colio LM, et al. Low plasma levels of HSP70 in patients with carotid atherosclerosis are associated with increased levels of proteolytic markers of neutrophil activation. *Atherosclerosis* 2007, 194;334–41.
- 246.** Leclercq A, Houard X, Philippe M, et al. Involvement of intraplaque hemorrhage in atherothrombosis evolution via neutrophil protease enrichment. *J. Leukoc. Biol.* 2007, 82; 1420–9.
- 247.** Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin As A Marker Of Renal Function In Hypertensive And Normotensive Patients With Coronary Artery Disease. *Nephrology* 2008; 13, 153–6.
- 248.** Ronco C. N-GAL: Diagnosing AKI as soon as possible. *Critical Care* 2007, 11: 173.
- 249.** Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007, 11: R84.
- 250.** Yavuz B, Kabakci G, Aksoy H, et al. Determining the relationship between metabolic syndrome score and angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Clin Pract* 2008 vol.62;717-22.
- 251.** Tarchalski J, Guzik P and Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003, 246;25–30.
- 252.** Memon L, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogovac-Stanojevic N, et al. Associated of CRP whit the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006, 209;197-206.
- 253.** İçli A, Gök H, Altunkeser BB ve ark. Diyabetik Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Erken Dönem Yeni Bir Risk Önbilirleyicisi Olarak "Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin" Değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002, 3; 194-201.

- 254.** Takezako T, Saku K, Zhang B, et al. Insulin resistance and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Jpn Circ J* 1999; 63: 666-73.
- 255.** Goffredo G. and Gensini A. More meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease *The American Journal of Cardiology* Volume 51, Issue 3, February 1983, Page 606.