

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YAVAŞ KORONER AKIM TEŞHİSİ ALAN HASTALARDA

PLAZMA

ICAM-1, VCAM-1, E-SELEKTİN ve HOMOSİSTEİN

DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Dr.Ezgi İmge EKEN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2008

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YAVAŞ KORONER AKIM TEŞHİSİ ALAN HASTALARDA

PLAZMA

ICAM-1, VCAM-1, E-SELEKTİN ve HOMOSİSTEİN

DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Dr.Ezgi İmge EKEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Öge ÇETİNKAYA

SİVAS
2008

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalı'nda "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıda ki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../ 2008

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yönetim Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2000/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

(Proje No. T-335)

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması ve yürütülmesinde bana her konuda yardımcı olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Öge ÇETINKAYA'ya, yoğun çalışmaları sırasında bilgi ve emeği ile destek sağlayan sayın Yard. Doç. Dr. Yavuz SİLİĞ'e ve yetişmemde emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, gülyüzleri ve tüm içtenlikleriyle her zaman yardım eden Prof. Dr. Ömer POYRAZ ve Yard. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, gösterdikleri yakın ilgi ve iş birliğinden dolayı her gün birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan ve teknisyen arkadaşlarıma, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'ndaki tüm arkadaşlara ve yardımlarından dolayı özellikle Dr. Ahmet GÜRLEK'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İhtisasım süresince tüm olumsuzluklarıma ve ihmallerime tahammül eden başta eşim olmak üzere kızıma ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Ezgi İmge EKEN

ÖZET

Yavaş Koroner Akım (YKA), koroner anjiyografi sırasında normal koroner anatomiye rağmen, distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. YKA'a neden olabilecek etiyolojik faktörler arasında mikrovasküler endotel disfonksiyonu ve inflamasyon en yaygın olarak kabul gören hipotezlerdir. Yapılmış olan araştırmalar, artmış plazma interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve E-Selektin seviyelerinin, mikrovasküler düzeydeki endotelial aktivasyon veya inflamasyon aracılığı ile YKA patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yine son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin de direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabileceği fikrini ileri sürmüştür.

Biz de yapmış olduğumuz çalışmada, YKA bulunan bireylerle, NKA bulunan bireyler arasında ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin ve hcy'in plazma düzeylerini karşılaştırılıp, bu parametrelerin endotelial aktivasyon ve inflamasyona katkısının olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Anjiyografik olarak YKA bulunan 40 hasta ve NKA bulunan 40 kontrol grubu bireyleri çalışma grubunu oluşturdu. Tüm bireylerin plazma ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin ve hcy düzeyleri tespit edildi. Plazma ICAM-1 ve E-Selektin düzeyleri açısından kontrol ve hasta grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$), VCAM-1 ve hcy düzeyleri açısından ise istatikel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bulgularımız artmış plazma ICAM-1 ve E-selektin düzeyinin koroner dolaşımdaki endotelial aktivasyona neden olabileceği fikrini desteklememektedir. Bu fikir ayrılığı etnik farklılıktan kaynaklanabilir. Yine bulgularımız, daha önce yapılmış olan çalışmalardaki artmış plazma VCAM-1 ve hcy düzeyinin, endotelial hasar ve aktivasyon için bir belirteç olabileceği ve mikrovasküler düzeydeki endotelial aktivasyon veya inflamasyon aracılığı ile YKA patogenezinde önemli rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Bununla beraber adezyon molekülleri ve hcy'nin YKAF'ni için klinik öneminin, çalışma grubunu oluşturan birey sayısı artırılarak daha geniş çaplı araştırmalar ile desteklenmeye ihtiyaç duyduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Yavaş Koroner Akım, ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin ve Homosistein

ABSTRACT

While slow coronary flow (SCF) has a normal coronary anatomy during coronary angiography, it has a slow opac substance flow to distal vascular . Endothelial dysfunction and inflammation are the most accepted etiological factors causing SCF. In previous studies, the increased levels of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin plasma play an important role in the intervention of endothelial activation in microvascular level or inflammation in SCF pathogenesis. Also, recent studies set the idea forth that hyperhomocystenemia causes direct damage to vascular endothelial cells.

In this study, it is aimed to compare adhesion molecules such as ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and homocysteine (hcy) plasma levels among individuals with SCF and normal coronary flow (NCF) and to examine whether these parameters have an effect on endothelial activation and inflammation.

The study group constituted angiographically of 40 patients with SCF and 40 patients with NCF as the control group. The levels of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin plasma and hcy of every patient was determined. Between control and patient group, although statistically there was no ($p>0.05$) meaningful difference in the levels of ICAM-1, and E-selectin plasma, there was a meaningful ($p<0.05$) in VCAM-1 and hcy levels. Our findings do not support the idea that increased ICAM-1 and E-selectin plasma levels may cause endothelial activation in coronary circulation. Ethnic differences may be the reason for this discrepancy. Likewise previous studies, our findings not only support that increased VCAM-1 plasma and hcy level might be a symptom for endothelial damage and activation but also play an important role in SCF pathogenesis through the intervention of endothelial activation in microvascular level or inflammation. The clinical importance of adhesion molecules and hcy for SCF phenomenon may be supported by further studies and increase of patients of the control group.

Key words: Slow Coronary Flow, ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin, Homocysteine

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar ve ŞEKİLLER	x
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Yavaş Koroner Akım	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Patofizyolojik Mekanizmalar	4
2.1.2.1 Koroner Arterlerin Tıkayıcı Hastalığı	5
2.1.2.2 Küçük Damar Disfonksiyonu	5
2.1.2.3 Dilate Koronopati	5
2.1.2.4 Vazodilatör ve Vazokonstriktör Faktörler Arasındaki Dengesizlik	6
2.1.2.5 Trombosit Fonksiyon Bozukluğu	6
2.1.2.6 İnflamasyon	6
2.1.3 TIMI akım derecelendirmesi	7
2.2 Adezyon Molekülleri	8
2.2.1 İntegrinler	8
2.2.2 Kaderinler	8
2.2.3 Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri	8
2.2.4 İmmünglobulin Süper Ailesi	9
2.2.5 Selektinler	13
2.3 Homosistein	15
2.3.1 Yapısı	15
2.3.2 Homosistein Metabolizması	15
2.3.3 Homosistein Düzeyi	17
2.3.4 Homosistein Seviyesini Etkileyen Faktörler	17
2.3.5 Homosisteinin Hasar Mekanizmaları	18
3 GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Gereçler ve Tek Kullanımlık Malzemeler	20
3.2 Hastalar ve Kontrol grubu	21
3.2.1 Hastalar	21
3.2.2 Kontroller	21
3.3 Kan Örneklerinin Toplanması	21
3.4 Plazmada ICAM-1 Tayini	22
3.4.1 Kullanılan Çözeltiler	22
3.4.2 Deneyin Yapılışı	22
3.5 Plazmada VCAM-1 Tayini	23
3.5.1 Kullanılan Çözeltiler	23
3.5.2 Deneyin Yapılışı	23

3.6	Plazmada E-Selektin Tayini	24
3.6.1	Kullanılan Çözeltiler	24
3.6.2	Deneyin Yapılışı	25
3.7	Plazmada Homosistein Tayini	25
3.7.1	Kullanılan çözeltiler	25
3.7.2	Deneyin Yapılışı	26
4	İSTATİKSEL ANALİZ	27
5	BULGULAR	28
5.1	Gruplara Göre Bireylerin Temel Demografik ve Klinik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması	28
5.2	Hasta ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Çalışılan Parametrelere Ait Standart Grafikleri	31
5.3	Hasta ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Çalışılan Parametrelere Ait Toplu Sonuçları	33
5.4	Hasta ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Plazma Hcy Düzeyi ile Cinsiyet Arasındaki İlişki	34
5.5	Hasta ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Plazma Hcy Düzeyi ile Temel Demografik ve Klinik Özellikleri Arasındaki İlişki	35
6	TARTIŞMA	37
7	KAYNAKLAR	47
EK 1	HASTA ve KONTROLLERE AİT SORGU FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	: Ateroskleroz
BHMT	: Betain Homosistein Metil Transferaz
CRP	: Compleman Regulator Protein
CRP	: C Reaktif Protein
CBS	: Sistasyonin β -Sentaz
EGF	: Epidermal Growth Factor
Hcy	: Homosistein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler Hücre Adezyon Molekülü-1
IVUS	: İntravasküler Ultrasonografi
Ig	: İmmünoglobulin
IL-1	: Interlökin-1
IFN-γ	: İnterferon Gama
LFA-1	: Leucocyte Function Associated Antigen
LPS	: Lipopolisakkarit
Mac-1	: Macrophage Antigen-1
MAT	: Metionin Adenozil Transferaz
Metil THF	: Metiltetrahidrofolat
MTHFR	: MetilenTHF Redüktaz
MS	: Metiyonin Sentetaz
NO	: Nitrik Oksit
PLP	: Piridoksal 5-Fosfat.
NKA	: Normal Koroner Akım
SAH	: S-Adenosil Homosistein
SAM	: S-Adenosil Metionin
tHcy	: Total Homosisteinin
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör
TXA2	: Tromboksan A2
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VLA-4 : Very Late Antigen
YKA : Yavaş Koroner Akım
YKAF : Yavaş Koroner Akım Fenomeni

TABLULAR

Tablo 2.1.1	TIMI akım evrelemesi	7
Tablo 2.2.1	Adezyon moleküllerinin sınıflandırılması	13
Tablo 5.1a	Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin temel demografik özellikleri	29
Tablo 5.1.b	Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin klinik özellikleri	30
Tablo 5.3	Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçülen parametreler açısından karşılaştırılması	33
Tablo 5.4	Hasta ve kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin hcy düzeyi yönünden birbirleriyle karşılaştırılması	34
Tablo 5.5	Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin hiperlipidemi, HT, sebze tüketimi, sigara kullanımı ve kahve tüketimi ile ilişkili olarak plazma hcy düzeyleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması	36

ŞEKİLLER

Şekil 2.2.1	ICAM-1,2,3' ün yapısı	10
Şekil 2.2.2	VCAM-1'in yapısı	11
Şekil 2.2.3	E-selektin'in yapısı	14
Şekil 2.3.1	Homosistein metabolizması	16
Şekil 5.2.1	ICAM-1 Standart Grafiği	31
Şekil 5.2.2	VCAM-1 Standart Grafiği	31
Şekil 5.2.3	E-Selektin Standart Grafiği	32
Şekil 5.2.4	Homosistein Standart Grafiği	32

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde, ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer alan koroner arter hastalığının önemli bir sorun haline gelmiş olması nedeniyle, araştırmalar bu hastalık üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kardiyologlar, göğüs ağrısı olan bazı hastalarda epikardiyal damarlarda stenoz yokluğunda, yapılan anjiyografi sonucunda, kontrast maddenin koroner arterler içerisinde yavaş ilerleyişiyle sıkça karşılaşılır. Bu durumu Tambe ve ark ları YKAF'ni olarak tanımlamıştır (1).

Anjiyografik olarak diffüz aterosklerozun (AS), normal damar görünümü mevcuttur (2). Fakat, intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniğinin geliştirilmesi ile, normal görünen bu damarlarda diffüz AS olduğu gösterilmiştir. Yine bu teknik kullanılarak, YKA tanısı almış hastaların, koroner arterlerinin sanıldığı gibi normal olmadığı aksine, damar duvarında yaygın kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir (3). Bu bulguların ve yapılan birçok çalışmaların sonucunda YKAF'nin AS'un erken dönemi olduğu görüşü ileri sürülmüştür (4).

YKA'ın patofizyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsada bu konuyla ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. YKA'a neden olabilecek etiyolojik faktörler arasında mikrovasküler endotel disfonksiyonu ve inflamasyon en yaygın olarak kabul gören hipotezlerdir (5). Bunun yanı sıra endotelial aktivasyon ve inflamasyonun, AS'un başlangıç ve ilerlemesinde öncül olduğu rapor edilmiştir (6). Bu inflamatuvar süreç, lökositlerin damar endoteline adezyonunu sağlar. Lökositlerin damar endoteline adezyonu immünoglobulin (Ig) super ailesi üyelerinden; ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin'ler aracılığı ile sağlanır (7,8). Hatta yapılmış olan bir çalışmada, artmış plazma adezyon moleküllerinin, endotelial hasar ve aktivasyon için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (9).

Bunlardan yola çıkarak, artmış plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin seviyelerinin, mikrovasküler düzeydeki endotelial aktivasyon veya inflamasyon aracılığı ile YKA patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmüştür (10).

Son 10 yılda kardiyovasküler hatalıklara dair çok sayıda klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların büyük kısmında artan plazma total hcy'nin koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmesine rağmen ancak son 5 yıl içinde kolesterol, sigara ve obezite gibi diğer major risk faktörleri arasında yerini almıştır (11). Hcy'nin; aterogenez, AS ve trombozda oynadığı roller net olarak bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelin antikoagulan özelliğini prokoagulana dönüştürebildiği ve *in vitro* düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabildiği gösterilmiştir (12).

Normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin, koroner arterler içinde yavaş ilerlediği YKAF'nin ileride gelişecek tıkaçıcı bir epikardiyal arter hastalığının habercisi olduğu düşünülmektedir (4). Yapılan birçok çalışmada YKA'a neden olabilecek etiyolojik faktörler arasında mikrovasküler endotel disfonksiyonu ve inflamasyon en yaygın olarak kabul gören nedenler arasında olduğu ortaya konulmuştur (5).

Bu çalışmada, YKAF'ni bulunan bireylerle, NKA bulunan bireyler arasında ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin ve hcy'in plazma düzeylerini karşılaştırıp, bu parametrelerin endotelial aktivasyon ve inflamasyona katkısının olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yavaş Koroner Akım

2.1.1 Tanım

Kliniğe anjinal şikayetlerle başvuran ve miyokard iskemisi düşünülen, yapılan koroner anjiyografi sonucunda ise koroner arterlerinin normal olduğu tesbit edilen hastalarda göğüs ağrısının nedeninin saptanması sık karşılaşılan bir sorundur. İlk defa 1972 de Tambe ve ark.ları, normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediğini farketmişler, bu durumu YKA olarak tanımlamış ve bu durumun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (1). Konuyla ilgili olarak birçok çalışma yapılmış ve yapılan bu çalışmalar sadece bu mekanizmayı desteklemekle kalmamış çeşitli patofizyolojik mekanizmaların da ileriye sürülmesine neden olmuştur (5).

YKAF'inde, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişi yavaş olmaktadır. Bazı hastalarda saptanan YKA, opak maddenin yeterince kuvvetli verilememesine bağlı olabilir (13). Ancak, gerçek olgularda opak madde çok kuvvetli verilse bile normal anjiyografik görüntü elde edilemez. Anjiyoplasti sonrasında da sekonder koroner yavaş akım görülebilmektedir (14). Akut miyokard infarktüsünde gelişen yavaş akım sadece infarkttan sorumlu arterde değil aynı zamanda %45 oranında diğer arterlerde de görülmektedir. Sorumlu arterdeki darlık giderildiğinde ilginç olarak diğer arterdeki akım da hızlanmaktadır (15). Hayvan çalışmalarında köpeklerin sol ön inen koroner arter proksimali tıkanığında sol ve sağ ventrikülün posterior segmentlerinde (tıkanmadan etkilenmeyen kısım) fokal nekroz alanlarının (mikro-infarkt) geliştiği gösterilmiştir (16). Bu nedenle infarkttan sorumlu olmayan arterde gelişen yavaş akımın mikrovasküler yapıdaki nekroza veya lokal olarak salınan nörohumoral mediyatörlerin yaptığı vazokonstriksiyona bağlı

olabileceği belirtilmiştir. Mikrovasküler konstrüksiyon cevabının muhtemel mediatörlerinin ise endotelin olabileceği ileri sürülmüştür (17).

YKA tanısı almış hastalarda sol ve sağ ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiştir (18,19). Bu hastalarda, mikrovasküler vazodilatör ajan olan dipridamol tedavisiyle tüm etkilenen damarlarda akımın normale döndüğünü de görmüşlerdir (18). Yine bir mikrovasküler vazodilatör ajan ve T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil kullanımının, YKA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzelttiği görülmüştür (20). Yapılmış olan bu çalışmalar sonucunda mikrosirkülasyondaki bozukluk ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak sonraları, YKA'nın patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüş olsada, her iki fenomen klinik özellikleri açısından birbirinden ayrıldığı için daha sonra bu fikir tartışmalı bir hal almıştır (21,22). YKA hastaları çoğunlukla sigara içen erkeklerdir. Sendrom X hastaları ise daha çok post menopozal kadınlar olup, eforla gelen anjinaları vardır. (23).

Koroner arterlerin yapısını detaylı olarak gösterebilen IVUS tekniği ve epikardiyal damarlar boyunca akıma karşı oluşan direncin göstergesi olan fraksiyone akım rezervi ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olduğu düşünülen vakaların bazılarının gerçekte lümen düzensizliği ve daralmasına yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir (3,24).

Bu bilgilerden yola çıkarak, YKAF'ni teşhisi konulmuş hastalarda yapılmış olan araştırmalar sonucunda, epikardiyal koroner arterlerde aterom plakları, yaygın kalsifikasyon ve diffüz intimal kalınlaşma olduğu görülmüş ve bunun sonucunda YKAF'nin AS'un erken fazının bir formu olabileceği düşünülmüştür (3,4).

2.1.2. Patofizyolojik Mekanizmalar

YKA'nın patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsada çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür (5).

2.1.2.1. Koroner Arterlerin Tıkayıcı Hastalığı

Küçük koroner arterlerin tıkayıcı hastalığı, YKAF'nin etiyolojisini aydınlatmak için ileri sürülen bir hipotezdir (19). Bu hipotezde, YKAF'nin AS'un erken bir formu olabileceği görüşü öne sürülmüştür (2).

IVUS tekniği kullanılarak yapılmış olan bir çok çalışmada angiografik olarak normal görünümde olan koroner arterlerde yaygın AS saptanmış olup, bu hastaların çoğunun epikardiyal arterleri boyunca uzanan yoğun kalsifikasyon odaklarının olduğu gözlenmiştir (3). Bunun yanısıra, makro ve mikrovasküler hastalığın bir arada bulunabileceği yine yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (24).

Yoğun koroner hastalık risk faktörleri varlığında veya AS'un erken fazında, anjiografik olarak aterosklerotik hastalık ortaya çıkmadan önce, fiziksel veya farmakolojik stres ile koroner direnç arteriollerinin vazodilatasyon kapasitesi bozulmaktadır (4). YKA tanısı almış hastalardaki bu anormal akım, koroner arterlerde endotel hasarı yaparak yaygın aterosklerotik hastalığa neden olabilir (5).

2.1.2.2. Küçük Damar Disfonksiyonu

YKA tanımının yapıldığı ilk günden beri küçük damar disfonksiyonu patogeneizde yer almaktadır (1). YKA tanısı almış hastalardan alınan ventrikül biyopsisinin histopatolojik incelenmesi sonucunda küçük damarlarda hasar olduğu belirlenmiştir. Mosseri ve ark.ları, YKA tanısı almış 6 hastadan aldıkları sağ ventrikül biyopsi sonucunda, miyokardiyal hipertrofi, yama tarzında fibrozis ve küçük koroner arterlerde anormallikler tespit etmişlerdir. Bu hastaların çoğunda, bu değişikliklere neden olabilecek başka hastalıkların da bulunduğu belirtilmiştir (19). Daha sonra Mangieri ve ark. ları, başka kardiyak veya sistemik hastalığı olmayan, YKA tanısı almış 10 hasta grubunda sol ventrikül biyopsi örneklerini histopatolojik olarak incelemiş ve kapiller hasar, hücre ödemine bağlı endotel kalınlaşma ve küçük damar çaplarında azalma gibi küçük damar hasarını gösteren bulgular elde etmişlerdir (18).

2.1.2.3. Dilate Koronopati

Bu hipotez, YKA'nın daha çok ektatik ve anevrizmal şekilde dilate olmuş koroner arterlerde tespit edildiğini ve koroner arter çapı arttıkça, bununla orantılı bir

şekilde kan akımının da bozulduğunu ileri sürer. Bu hipotez, bir tüp içindeki akıma karşı oluşan direncin, tüpün boyutu ve içindeki sıvının viskozitesine bağlı olduğunu belirten Hagen-Poiseuille eşitliği ile uyum gösterebilir, YKA ile damar çapı arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli çalışma henüz yapılmamıştır (4).

2.1.2.4. Vazodilatör ve Vazokonstriktör Faktörler Arasındaki Dengesizlik

Bu hipoteze göre, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik sonucu YKA ortaya çıkmaktadır (25).

Endotelin-1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO), stres karşısında verilen vazodilatör yanıtı düzenleyen çok önemli iki moleküldür. Son zamanlarda NKA bulunan bireylerle, YKA saptanmış hasta bireyler arasında ET-1 ve NO salınımları arasındaki dengesizlik ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (3). NKA ve YKA saptanan gruplarda, çalışma başlangıcında ve pacing sonrasında ölçülen arteriyel ve koroner sinüs NO düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Aksine, YKA tanısı almış hastalarda bazal plazma ET-1 düzeyleri bariz derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (25). Ayrıca YKA tanısı almış hastalarda koroner sinüs ET-1 düzeyleri femoral arter ET-1 düzeyleri ile kıyaslanmış ve anlamlı olarak daha fazla arttığı gözlenmiştir. Yine IVUS tekniği kullanılarak, ET-1 düzeyleri ile koroner intimal kalınlık arasında korelasyon olduğu da bildirilmiştir (3). Bu bulgulara dayanarak, YKAF'nin plak oluşumunun erken evrelerinde bile vasküler tonusun ayarlanmasının bozulmasına neden olan ET-1 salınımindaki dengesizlikten kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.

2.1.2.5. Trombosit Fonksiyon Bozukluğu

Bu hipoteze göre, trombosit fonksiyon bozukluğunun YKA patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Gökçe ve ark. ları YKA tanısı almış hastalarda, NKA olan bireylere göre trombosit kümelenmesinin anlamlı olarak daha fazla olduğunu yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir (26).

2.1.2.6. İnflamasyon

Yapılan çalışmalar sonucunda, AS'un başlangıç ve ilerlemede inflamasyonun önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır (27). Yine yapılan çalışmalar

sonucunda, inflamasyonun koroner arter hastalıklarının farklı klinik biçimleriyle ilişkili olduğu ve birçok kardiyovasküler olayda payı olduğu gösterilmiştir. Yakın geçmişte Turhan ve ark. ları tarafından yapılmış olan bir çalışmada ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin, YKA saptanan hastalarda endotelial aktivasyon veya inflamasyonun muhtemel belirteçleri olup olmadıkları araştırılmıştır. YKA tanısı almış hastaların plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleri, NKA bulunan kontrol grubundaki bireylerle kıyaslanmış ve YKA tanısı almış bireylerde bu parametrelerin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) kare sayısının, ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleri ile anlamlı şekilde orantılı olduğu tespit edilmiştir (28). Sonuç olarak, YKA saptanan hastalarda, artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin endotelial aktivasyon ve inflamasyonun belirteci olabileceği gibi YKAF'ne neden olabilecek faktörler arasında sayılabileceği ileri sürülmüştür.

2.1.3. TIMI Akım Derecelendirmesi

TIMI araştırmacılarının 1985'te anjiyografik koroner akım hızının basit ve kalitatif derecelendirilmesi metodunu sunduklarından beri, bu metod klinik deneylerde perfüzyonun restorasyonunu ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (29). Her bir major damar için TIMI kare sayımı, spesifik bir distal işaret noktasına göre standardize edilmiştir (30).

Tablo 2.1.1: TIMI akım evrelemesi (29)

TIMI 0: Darlıktan hiç kontrast madde geçişi olmaz
TIMI 1: Kontrast maddenin bir kısmı daralmış arter boyunca ilerler fakat distal segmentte opasite tam oluşmaz.
TIMI 2: Kontrast madde distal segmentte opasite oluşturur fakat akım proksimal segmenttekine oranla yavaştır ve kontrast madde daha yavaş temizlenir.
TIMI 3: Kontrast madde distal segmente istenilen hızda girer ve hızlıca temizlenir.

2.2. Adezyon Molekülleri

Adezyon molekülleri, hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan yada bazı uyarımlarla (çeşitli kimyasal mediyatörler vs.) hücre yüzeyinde beliren ve hücrelerin birbirine ve extraselüler matrice bağlanmasını sağlayan ve yaşamın yapıştırıcısı olarak tanımlanan moleküllerdir (31). Bu etkileşim sayesinde, hücrelerin birbirleriyle ve çevreleriyle olan ilişkileri sağlanır. Hücrelerin özgün olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi hücre farklılaşması ve patolojik hallerde; inflamasyon, kanser metastazı, tümör invazyonu gibi olguların düzenlenmesinde de görev alırlar (32,33). Endotel ve lökosit arasındaki ilişkide rol oynayan adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler. İntegrinler, Selektinler, İmmünglobulin Süper Ailesine dahil adezyon molekülleri ve Kaderinler. Ayrıca fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri de vardır (34).

2.2.1. İntegrinler

İntegrinler; selektin/ligand ilişkisi sonrası lökositlerin yavaşlayıp endotel hücresi üzerinde yuvarlanmasını takiben lökositlerle endotel hücre yüzeyi arasındaki kuvvetli adezyonunda rol oynayan önemli adezyon molekülleridir (35).

2.2.2. Kaderinler

Kaderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlayan yapı ve fonksiyonları açısından kalsiyuma bağımlı olan transmembran proteinlerdir. Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir (36,37).

2.2.3. Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri

Adezyon fonksiyonuna katılan, ancak bu dört grup içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleridir. Bunlar; CD44 (Hermes), CD36, Laminin, Fibronektin, OX40 olarak sıralanabilir (34).

2.2.4. İmmünglobulin Süper Ailesi

Yapısal olarak Ig lere benzediği için bu adı almıştır. Yapısal olarak bir transmembran kısım ve stoplazmik kuyruktan meydana gelirler. Bu aile molekül çeşitliliği bakımından oldukça zengindir. Ailenin her üyesi, değişik miktarlarda Ig benzeri domain içerirler. Antijen tanıma ve hücre adezyonunda önemli rolleri vardır. (38).

ICAM-1 (CD54) ; Endotel hücresi, lenfositler, monositler, düz kas hücreleri ve makrofajlarda eksprese edilen Ig süper ailesinin bir üyesidir (39). Beş Ig benzeri domain içerir. Bu domainlerden ilk ikisi LFA-1 (Leukocyte Function Associated antigen) için bağlanma bölgesidir. Üçüncü domain ise; Mac-1 (Macrophage Antigen-1)'in bağlanma bölgesini oluşturur (40). Endotel hücrelerinde, ICAM-1 yapısal olarak az miktarlarda eksprese edilmektedir. IL-1 (İnterlökin-1), TNF- α (Tümör Nekroz Faktör), IFN- γ (İnterferon), LPS(Lipopolisakkarit) gibi mediyatörlerle endotel hücrelerinin uyarılması sonucu ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır (41). Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında ve tümoral hücrelerde daha çok belirgindir (31).

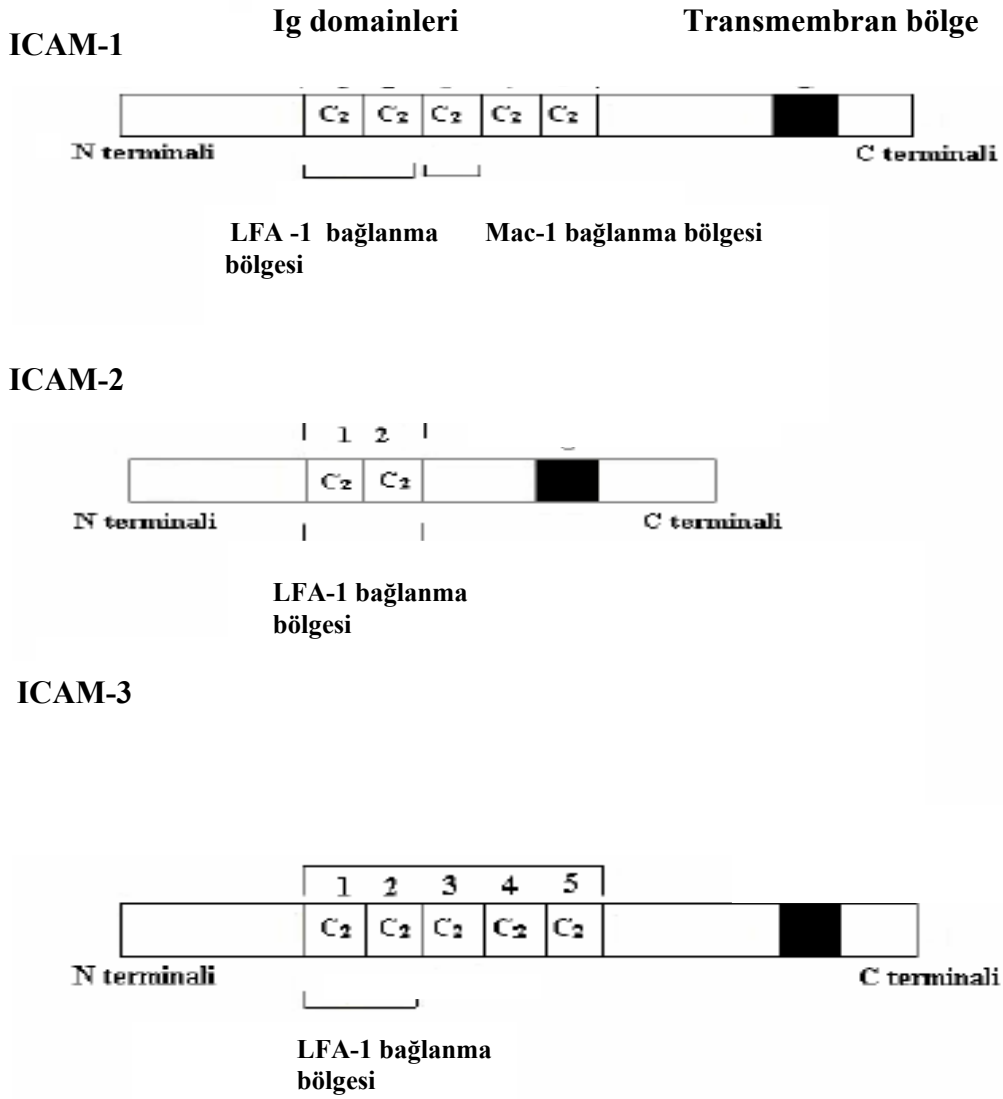
Uyarı sonucu, ICAM-1'in hücre yüzeyinde belirmesi, 2-4 saatte başlar ve 12-16 saat süreyle plato çizer. Ortamda sitokin varlığında ise, 24-72 saat kadar devam eder. ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidir (42). ICAM-1'in fonksiyonu; antijen sunan hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkilerde önemli bir sinyal mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu nedenle ICAM-1'in karşıt ligandı LFA-1 ile ilişkisi çok sayıda inflamatuvar hastalıklarda önemlidir (43) Extraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile solubil (sICAM-1) formu oluşur. Bunun plazma düzeyleri hastalıklarda inflamasyonun önemiyle paralellik gösterir (31).

ICAM-2 (CD102) : Endotel hücrelerinde, monositlerde ve lenfositlerde exprese olur. Fakat proinflamatuvar sitokinler ekspresyonunu etkilemez (31). ICAM-1 den farklı olarak iki Ig benzeri domain içerir. Mac-1 bağlanma bölgesi o domaini olmadığından bulunmamaktadır (40).

ICAM-3 (CD50) : Endotel hücrelerinde bulunmaz. Yalnızca lökositlerde bulunur ve T-lenfositlerin adezyonunda rol alır (31). ICAM-1 'e yapısal olarak çok benzer. Tek farkı üçüncü Ig domainine Mac-1 bağlanmaz (40).

ICAM-4 : Eritrositlere özgüdür.

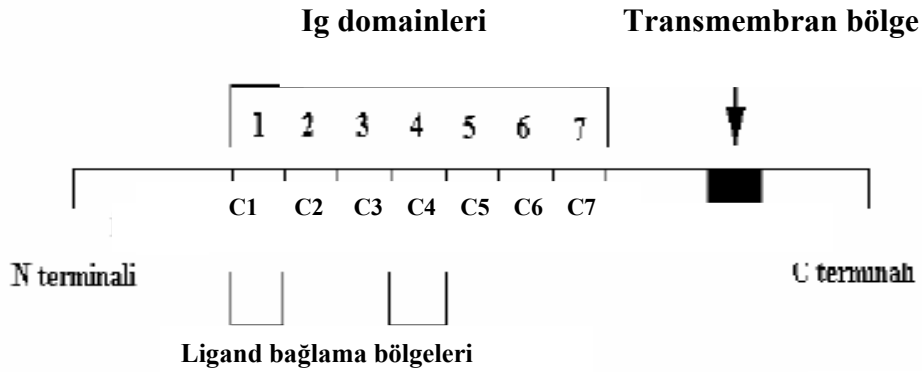
ICAM-5 : Beyne özgüdür (44).



Şekil 2.2.1: ICAM-1,2,3' ün yapısı (40).

VCAM-1 (CD106): Ig süper ailesinin bir diğer üyesidir ve endotel hücresi, kemik iliği stromal hücreler, embriyonik doku ve sinovyal dokuda eksprese olur (45).

Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. IL-1, IL-4 ve TNF- α gibi sitokinlerin uyarısıyla 2-4 saat sonra hücre yüzeyinde belirir. IL-4 seçici olarak VCAM-1'in belirmesine sebep olur ve VLA-4 (Very Late Antigen) aracılığıyla eozinofillerin ortamda birikmesini sağlar (46). VCAM molekülleri, damar endotelial duvarında lökositlerin göçü ve adezyonunu sağlarlar (47). ICAM-1 ve VCAM-1'in her ikisi de immün yanıt ve iltihap durumlarında hayati rol oynarlar. VCAM-1 birçok hücre tipi tarafından eksprese edilebilen Ig benzeri bir transmembran proteindir. VCAM 1'in bağlandığı karşı ligandı VLA-4 tür ve nötrofiller hariç tüm lökositlerde bulunurlar. VCAM-1 / VLA-4 yolu, çeşitli allerjik ve iltihap hastalıklarına ilaveten otoimmün hastalıkların patojenik işlemlerinde de anahtar rolü oynamaktadır (46). VCAM-1; yapısı altı ve yedi domainli olmak üzere iki formda bulunur. Bu iki form da, yapı olarak birbirine benzer özelliktedir. Ancak tek farkları altı domainli formunda dördüncü Ig domainin olmamasıdır. Bu durumda altı domainli formunda tek ligand bağlama bölgesi 1.Ig domainidir (40).



Şekil 2.2.2: VCAM-1'in yapısı (40)

NCAM: (CD56) (Nöronal hücre adezyon molekülü): Nöral hücreler, astrosit ve myoblastta expresse olur. Embiyogenezde normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontak inhibisyona katılırlar.

PECAM-1: (CD31) (Trombosit- Endotel Hücre Adezyon molekülü) Lökosit, monosit, trombosit, nötrofil ve endotel hücresi üzerinde expresse olur. İnflamasyon, integrin aktivasyonu, hücre – hücre adezyonuna aracılık ederler (45).

L1CAM: Bağırsak ve ürogenital bölge epitelyum hücrelerinde görülmesine rağmen en yoğun expresse edildiği yer merkezi ve periferik sinir sistemidir (48). Myelinizasyonun erken basamaklarında ve aksonların büyümesinde etkilidir (49).

JAM (Junctional Adhesion Molecule): Endotelial hücrelerde, hücreler arası kavşakta yapısal olarak bulunan bir moleküldür. Monosit transmigasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (45)

CD2 (LFA-2): T-hücresi üzerinde expresse olurlar. LFA-3'e bağlanarak T hücresinin hedef hücreye adezyonu, T-hücre aktivasyonuna katılırlar (45).

LFA-3 (CD58): Lökosit, eritrosit, endotel ve epitelyal hücreler, fibroblast üzerinde expresse olurlar. CD2'ye bağlanarak, T-hücrenin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, eritrositler ile adezyonuna aracılık ederler (45).

MadCAM-1 (Mucosal Adhesion Cell Adhesion Molecules): Mukozal endotelin üzerinde expresse edilir. Normal mukozal dokuya lenfositlerin selektif olarak yerleşmesini sağlar (31)

Tablo 2.2.1: Adezyon moleküllerinin sınıflandırılması (52)

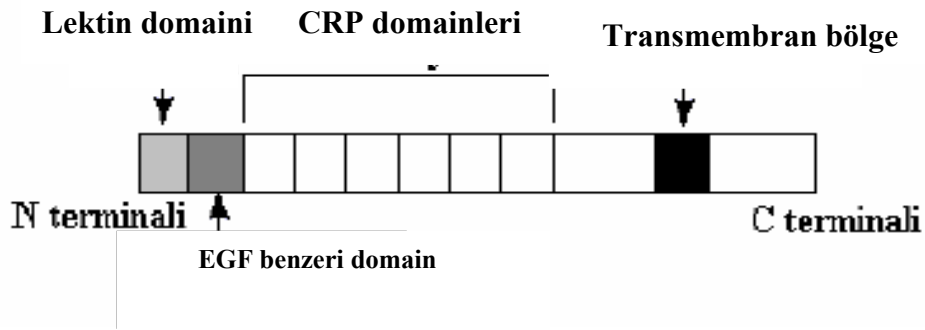
İNTEGRİNLER	SELEKTİNLER	İMMUNGLOBULİN SÜPER AİLESİ	KADERİNLER
b1 İntegrinler	L-Selektin (lökosit)	ICAM-1	E-Kaderin (epitelyal)
b2 İntegrinler	P-Selektin (platelet)	ICAM-2	N-Kaderin (nöral)
b3 İntegrinler	E-Selektin (endotel)	ICAM-3 ICAM-4 VCAM-1 PECAM-1 L1CAM MadCAM-1 LFA-2 LFA-3 NCAM-1 JAM	P-Kaderin (plasental)

2.2.5. Selektinler

Molekülün N terminalinde lektin benzeri bir yapı olduğu için bu gruba selektinler denilmektedir. Endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde bulunurlar (50). Hücre dışı bölümde Ca bağımlı lektin kısmı, bunun yanında EGF-benzeri (Epidermal Growth Factor benzeri) domaini, yanındada selektin türüne göre 2-9 arasında değişen CRP (Compleman regulator protein) domaini vardır. Bunları membranı geçen kısım ve stoplazmik kısım izler. Lektin kısmı liganda bağlanan bölümdür (51). Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ilk başlatan moleküller selektinlerdir. İnflamasyon bölgesinde lökositlerin damar endoteline yapışma ve geçiş öncesinde yavaşlayıp, yuvarlanma hareketi yapmalarında görevli moleküllerdir (7). Selektinler buldukları dokulara göre isim alan üç alt grupta incelenir (52).

E-Selektin: (Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü): Uyarılmamış endotel hücresi üzerinde bulunmaz ama ekspresyonları IL-1, TNF- α gibi inflamatuvar uyaranlara veya endotoksinlere (LPS gibi) cevaben artar (31). Uyarı ile endotel hücresinde 30 dakika içinde belirlemeye başlar ve 2-4 saatte zirveye ulaşılır.

E-selektinin yapısal olarak birinci extraselüler domaini lektin içerirken ; ikinci domaini de EGF-benzeri domaine sahiptir. Ayrıca 6 tanede CRP domaini bulunmaktadır (40). E-selektine karşı direkt etkili olan antikorların inflamasyonu önlediği ve böylece E-selektinin inflamasyonda rol oynayan bir adezyon molekülü olduğu gösterilmiştir (53). E-selektin reseptörü nötrofil, monosit ve eozinofillerin seçici olarak endotele bağlanmasını sağlar (7)



Şekil 2.2.3: E-selektin'in yapısı (40)

L-Selektin: (Lökosit adezyon molekülü): Periferik lenf bezlerindeki lenfositlerin adezyonunda rol oynarlar. İmmün cevabın oluşmasında düzenleyici rolü vardır (54). Son zamanlarda L-selektinin inflamasyonun ilk basamağı olan toplanma safhasında nötrofillerin vasküler duvara hareketinde rolü olduğu ortaya konulmuştur (55).

P-Selektin: Hem plateletlerin alfa granüllerinde hemde endotel hücrelerin Weibel-palade cisimciklerinde bulunurlar.

Endotelde histamin, bradikinin veya IL-1, TNF- α gibi sitokinler gibi uyarıların etkisiyle hemen hızla hücre yüzeyine doğru yer değiştirir. İnflamasyon olayında ortaya çıkan ilk selektin molekülüdür (31).

2.3. Homosistein

2.3.1. Yapısı

Hcy; esansiyel bir amino asit olan metionin metabolizması sırasında oluşan ve yapısında sülfür bulunduran esansiyel bir aminoasittir. Plazma düzeyi, genetik ve çevresel faktörler tarafından kontrol edilir (56).

İnsan plazmasında, hcy birkaç formda bulunur. Yaklaşık %70-80'i temel olarak albumine olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır.

Geri kalan homosistein oksidlenerek dimerler (homosistin) veya sisteinle birleşerek mikst disülfidler oluşturur . Günümüzde, plazmadaki farklı hcy formlarını topluca ölçebilen birçok teknik vardır. Bu metodlarla ölçüm sonuçları, total hcy (tHcy) olarak verilir (57).

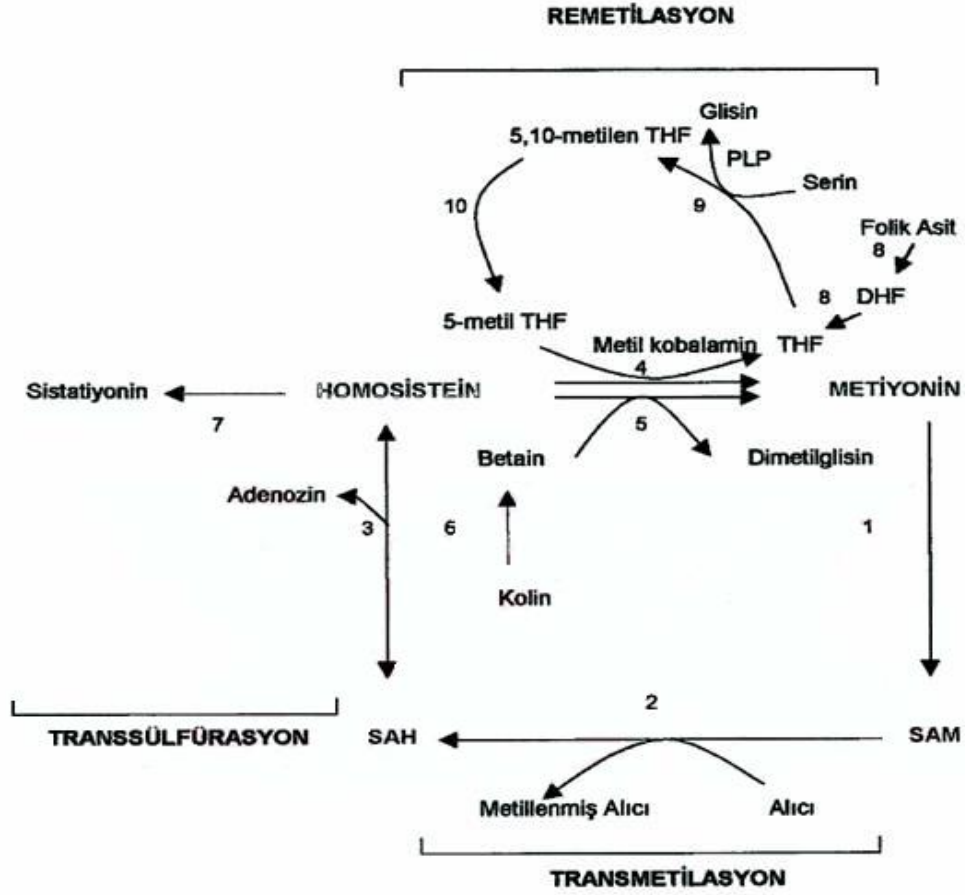
2.3.2. Homosistein Metabolizması

Hcy, remetilasyon veya transsülfürasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur.

Remetilasyon yolunda; 5- metiltetrahidrofolat (metilTHF) bir metil grubu vericisidir. 5,10- metilenTHF, metilenTHF redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığı ile 5- metilTHF'a dönüşür. 5- metilTHF, metil grubunu vitamin B12 bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktararak metiyonini oluştururken, diğer taraftan da THF meydana gelir. Bu THF tekrar 5-10- metilenTHF'a dönüşür. İnsanlarda alternatif bir yolda betainin, vitamin B12 bağımlı bir karaciğer enzimi olan betain hcy metil transferaz (BHMT) enzimini kullanarak metiyonin oluşturmasıdır. Bu enzim, betainin metil grubunu hcy'e aktararak metiyonin oluştururken, kendisi dimetilglisine dönüşür (58). Metiyonin siklusunda, diyetle alınan metiyonin, metionin adenosil transferaz (MAT) enzimi aracılığı ile S-Adenosil Metionin'e (SAM)'e dönüşür. Transferaz reaksiyonları sonucunda SAM'dan S-Adenosil hcy (SAH) oluşur. SAH'a, hidrolaz enziminin etkisi ile hcy ve adenosin oluşur (59).

Fazla miktarda metionin varlığında veya sistein sentezi gerektiğinde, hcy transsülfürasyon yoluna girer ve sistatyonin oluşur. Bu yoldaki ilk enzim B6'ya bağımlı sistatyonin β-sentaz (CBS)'dir. Sistatyonin, vitamin B6'ya bağımlı

sistatyonaz enzimi aracılığıyla sisteine dönüşür. Oluşan sistein daha sonra inorganik sülfata dönüşerek idrarla atılır (60).



Şekil 2.3.1: Homosistein metabolizması (60)

- | | |
|----------------------------------|------------------------|
| 1; MAT | 2; Metil transferazlar |
| 3; SAH hidrolaz | 4; MS |
| 5; BHMT | |
| 6; Kolin dehidrogenaz | |
| 7; CBS | |
| 8; Dihidrofolat redüktaz | |
| 9; Serin hidroksimetiltransferaz | |
| 10; MTHFR | |

2.3.3. Homosistein Düzeyi

Sağlıklı popülasyonda normal tHcy oranı 5–10 mikromol/litre arasındadır.

Kadınlarda bu değer %10-15 kadar daha düşüktür (61).

- Hafif hiperhomosisteinemi: 15–30 mikromol / litre
- Orta hiperhomosisteinemi: 30–100 mikromol / litre
- Ağır hiperhomosisteinemi: >100 mikromol / litre şeklindedir (62).

2.3.4. Homosistein Seviyesini Etkileyen Faktörler

• Yaşam şekli

- Yetersiz beslenme veya vejeteryan olmak
- Sigara kullanımı
- Aşırı kahve, alkol tüketimi
- Sedanter yaşam
- Stres

• Fizyolojik

- Yaşlılık
- Erkek cinsiyet

• Hormonal değişiklikler (Total homosistein seviyesi menopozla birlikte bayanlarda artış gösterir. Östradiol seviyeleri ile tHcy seviyeleri arasında negatif korelasyon vardır.)

• Genetik

- MTHFR gen polimorfizmi (C677T mutasyonu)
- Systation β sentaz enzim defekti
- Kobalamin mutasyonu
- Metionin sentaz enzim defekti

• Hastalıklar

- Gastrointestinal sistem hastalıkları (Crohn, Ülseratif Colit gibi)
- Böbrek hastalıkları (Nefrolitiazis, Kronik Böbrek Yetmezliği gibi)
- Diabetes Mellitus
- Hipotiroidizm
- Otoimmün Hastalıklar (Skleroderma, Romatoid Artrit gibi)
- Kanser (Akciğer,Over,Pankreas gibi)

- Doku Hasarlanması (Miyokard İnfarktüsü, Serebro Vasküler Hastalık gibi)
- İlaçlar
- Antiepileptikler, Diüretikler, Lityum, Nöroleptikler, Oral Antidiabetikler, Oral Kontraseptifler gibi (56).

2.3.5. Homosistein'in Hasar Mekanizmaları

Klinik ve deneysel çalışmalar, yüksek Hcy düzeyinin aterogeneze neden olabileceğini ileri sürmüş olmalarına rağmen hcy'nin tetiklediği patolojik mekanizmalar henüz açıklık kazanmış değildir (63).

Bu aterojenik mekanizmalar arasında; damar duvarının intima tabakasındaki düz kas proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelial zedelenme, lökosit ve trombositlerin aktivasyonu, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonu, hcy oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif harın artması olarak örnek verilebilir (64).

Hcy'nin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Hcy faktör V ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir (65). Aynı zamanda, endotelde trombodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır.(66)

Bunlara ilaveten hcy nin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösrediğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır (67). Hcy plazmaya katılınca hızlıca disülfid hcy yada hcy tiolaktana okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri, hcy nin otooksidasyonu sırasında oluşur. Oluşan hidrojen peroksit, damar endotelinde güçlü hasara neden olurken, süperoksit radikalleri de hem endotel hemde LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır (68).

Endotel bağımlı NO üretimi, hcy nin toksik etkilerini ortadan kaldırır (69). NO'nun bu koruyucu etkisi ,endotelin uzun süreli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozular. Normal endotelial hücreleri hcy'ni, S-nitroso-homosistein formuna dönüştürerek detoksifiye eder. Bu durumda hcy nin NO tarafından s-nitrosilasyonu, hidrojen peroksit oluşumunu önlemekte ve s-

nitrohomosistein trombosit agregasyonunu inhibe etmekte ve vazokonstriksiyonu önleyici etki yapmaktadır (70). Ayrıca, hcy lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO Sentaz salınımını azaltır (71). Yine hcy, plazma asimetrik dimetil arjinin (ADMA) miktarını artırıp NO Sentaz salınımını azaltarak ve endotelin -1 üretimini artırarak endotel bağımlı vazodilatasyonu da azaltır (72,73). Sonuçta NO nun endotelial üretimindeki bozulma, endoteli, hcy kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (70).

Hcy'nin, endotelial hasar oluşturarak AS'u tetiklemesine ek olarak, hücre döngüsünde görev alan cyclin A gibi proteinlerin üretimini inhibe ederek damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına da neden olduğu açıklanmıştır (74).

Hcy aynı zamanda TNF- α yı azaltarak, ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırıp endotelial hasara neden olur (75). Sonuçta, kolesterol esterlerinin birikimi, diğer mekaniksel inflamatuvar mekanizmalar veya hiperhomosisteinemi gibi nedenlerle endotel hücreleri hasara uğrar. Adezyon moleküllerinin yardımı ile kan monositleri, makrofaj, T lenfositleri endotelial hasarın olduğu bu bölgeye tutunup ve orayı aşındırıp subendotelial bölgeye göç ederler. Burada lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Bu lezyon bir yağ deposu olarakta adlandırılır. Çoğalan intimal düz kas hücrelerinde buraya katılması ile damar içinde fibröz plak oluşur. Bu oluşuma ek olarak ortaya çıkan endotelial yaralanma veya aşınma bu kısma plateletlerin tutunmasını sağlar. Sonuçta ateromatöz lezyon damar lümenine doğru genişler ve hem aterotromboz hemde embolinin bir kaynağını oluşturur (76).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereçler ve Tek Kullanımlık Malzemeler

- EDTA'lı tüp (2 ml,Vacutte)
- Enjektör (10 ml, Ayset)
- Eldiven (Disposable Vinyl Gloves Powder Free AQL 1.5)
- Polipropilen test tüpleri (15ml, 50ml)
- Otomatik pipetler (P10, P20, P200, P1000, Gilson)
- Otomatik pipet uçları (Sarı, Mavi, Beyaz, Rainin)
- Sabit başlıklı masa üstü santrifüj (Hettich EBA 3S)
- Vorteks (Nuvemix NVM)
- Derin dondurucu (000428)
- Ependorf tüp(500µl, 1500µl)
- Ependorf saklama kabı
- Elisa cihazı (EL 312 microplate Bio-KINETİCS READER)
- Yarı otomatik elisa mikroplak yıkayıcısı (Organon teknika, microwell system washer 200)
- Çalkalayıcı etüv (Lab-shaker, B. Braun)
- Etüv (elektro-mag)
- ICAM-1 Kit (96, Biosource)
- VCAM-1 Kit (96, Biosource)
- E-Selektin Kit (96, Biosource)
- Homosistein Kit (96, Axis)

3.2. Hastalar ve Kontrol Grubu

3.2.1. Hastalar

Bu çalışma, Ekim 2007 ve Şubat 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve koroner anjiyografiye alınıp YKA tanısı alan 40 hasta üzerinde yapılmıştır. (Çalışma öncesi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 02.10.2007 tarih ve 2007-8/8 sayılı karar ile onay alınmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan her hasta çalışma hakkında kısaca bilgilendirilmiştir ve onayı alınmıştır). Hastalar, TIMI akım derecelendirmesine göre, ikinci derecede yer almaktadır.

Geçirilmiş myokard infarktüsü, koroner vazospazm, koroner ektazisi, sol ventrikül disfonksiyonu ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmiş hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Ayrıca kontrol edilmemiş hipertansiyonu, renal disfonksiyonu, bağ dokusu hastalıkları ve hipotiroidizm gibi hastalığı olanlar ile çalışmaya seçilme aşaması öncesindeki 8 haftalık süre zarfında vitamin desteği alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tüm hastalar çalışmaya katılmayı kabul edip, Ek-1'de verilen sorgu formunu soru-cevap şeklinde doldurmuştur.

3.2.2.Kontroller

Çalışmamızda, Ekim 2007 ve Şubat 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve yapılan koroner anjiyografi sonucu normal koroner arterlere ve normal koroner akıma sahip olan 40 kişi de kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu için Ek-1'de verilen sorgu formu, soru-cevap şeklinde doldurulmuştur. Çalışmaya alınan bireyler yaş ve cinsiyet yönünden birbiriyile uyumlu bireylerden oluşturulmuştur.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubunu oluşturan bireylerden 8 saatlik gece açlığı sonunda 4 ml kan örnekleri alınarak EDTA lı tüplere konulup 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek

çalışma materyali olarak kullanılan plazma örnekleri ayrılmıştır. Elde edilen plazma örnekleri eksi 20 derece sıcaklıkta analiz edilinceye kadar saklanmıştır.

3.4. Plazmada ICAM-1 Tayini: ELİSA yöntemi ile yapılmıştır.

3.4.1. Kullanılan Çözeltiler

Yıkama solusyonu: (%1 tween 20 içeren fosfat tamponu)

50 ml yıkama solusyonu+ 1Lt distile su

Assay tampon: (%1 tween 20 içeren fosfat tamponu + %10 sığır serum albumini)

5 ml assay tampon + 95 ml distile su

HRP konjugat: (Hourse Radish peroxidaz enzimi)

0,1 ml HRP konjugat +5.9 ml assay tampon

Sulandırıcı: protein matriksli tampon

Substrat solusyonu: TMB (tetrametilbenzidin)

Renk ayırıcı: mavi,yeşil boya

200 µl mavi boya + 50 ml sulandırıcı

Standart: 10 ng/ml ICAM-1

Stop solusyonu: 1 M fosforik asit

3.4.2. Deneyin Yapılışı

-- Plazma örnekleri 1/100 oranında sulandırıcı ile sulandırıldı.

-- Mikroplak kuyucukları iki defa yıkama solusyonu ile yıkayıp kurutuldu.

-- Anti-sICAM-1 ile kaplı mikroplak kuyucuklara, kendileri için ayrılmış yerlere 100 µl sulandırıcı, 200 µl standart ve 100 µl sulandırılmış plazma örnekleri konuldu.

-- Tüm kuyucuklara 50 µl HRP konjugat eklenerek çalkalayıcı etüvde 100 rpm de oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sırasında örnek ve standarttaki ICAM-1'ler kuyucuklardaki anti- ICAM-1'lere bağlandı. HRP işaretli anti-ICAM-1'ler de kuyucuklara bağlandı. Yıkama işlemiyle bağlanmamış olan HRP işaretli anti-ICAM-1'ler ortamdaki uzaklaştırıldı.

-- 100 µl TMB eklenerek oda ısısında inkübe edildi.

-- Örnekteki ve standarttaki ICAM-1 miktarına paralel olarak değişen koyulukta renkli görünüm oluştu.

-- Reaksiyonu durdurmak için 100 µl stop solusyonu eklendi ve absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda okutuldu. Standartlardan elde edilen absorbans değerlerine karşılık gelen derişim değerlerine karşı en küçük kareler yöntemi kullanılarak standart eğri grafiği çizildi. Çizilen bu grafikten faydalanılarak hesaplanan ICAM-1 doğrusunun denklemi ve korelasyon katsayısı grafikte belirtilmiştir. Bu doğrunun denklem kullanılarak kontrol ve hasta grubuna ait numunelerin absorbans değerlerine karşılık gelen derişim değerleri hesaplandı. İncelenen örneklerin absorbans değerleri bu grafik ile kıyaslanarak örneklerdeki ICAM-1 derişimleri belirlendi. Bulunan sonuçlar sulandırma katsayısı olan 100 ile çarpıldı.

3.5. Plazmada VCAM-1 Tayini: ELİSA yöntemi ile yapılmıştır.

3.5.1. Kullanılan Çözeltiler

Standart sulandırıcı tampon: 15 mM sodyum azit içeren tampon

Standart: 100 µl standart + 900 µl standart sulandırıcı tampon

Streptoavidin-peroksidaz (HRP) konsantre (X100): 3.3 mM timol

Streptoavidin-peroksidaz (HRP) sulandırılmış: 3.3 mM timol

Streptoavidin HRP: 120 µl Streptoavidin HRP konsantre + 12 ml Streptoavidin + HRP sulandırılmış.

Yıkama solusyonu: (%1 tween 20 içeren fosfat tamponu)

40 ml yıkama solusyonu + 1000ml distile su

Biotin konjugat (biotin bağlanmış anti VCAM-1): 15 mM sodyum azit

Kromojen=substrat:(TMB) tetrametilbenzidin

Stop solusyonu: 1 M fosforik asit

3.5.2. Deneyin Yapılışı

-- Plazma örnekleri 1/50 oranında standart sulandırıcı tampon ile sulandırıldı

-- Anti-VCAM-1 ile kaplı mikropalak kuyucuklara, standart ve örneklerden 100 µl koyup, üzerlerine 50 µl biotinle işaretli anti-VCAM-1 biotin konjugatı eklenerek 37 derecede inkübe edildi. İnkübasyon sırasında örneklerdeki ve standarttaki VCAM-1

ler kuyucuklardaki anti-VCAM-1'lere bağlandı. Biotinle işaretli anti-VCAM-1'lerde kuyucuklara bağlanan VCAM-1'lere bağlandı.

-- Yıkama işlemiyle bağlanmamış olan Biotinle işaretli anti-VCAM-1'ler ortamdan uzaklaştırıldı.

-- Tüm kuyucuklara HRP işaretli Streptoavidin eklendi ve oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sırasında HRP ile işaretli Streptoavidin kuyucuklara bağlanmış olan biotinle işaretli anti-VCAM-1'lere bağlandı.

-- 100 µl TMB eklenerek oda ısısında inkübe edildi. (HRP ye uygun substrat)

-- Örnekteki ve standarttaki VCAM-1 miktarına paralel olarak değişen koyulukta renkli görünüm oluştu.

-- Reaksiyonu durdurmak için 100 µl stop solusyonu eklendi ve absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda okutuldu. Standartlardan elde edilen absorbans değerlerine bakılarak bir grafik çizildi. İncelenen örneklerin absorbans değerleri bu grafik yardımıyla örneklerdeki VCAM-1 derişimleri belirlenmek üzere kullanıldı. Bulunan sonuçlar sulandırma katsayısı olan 50 ile çarpıldı.

3.6. Plazmada E-Selektin Tayini: ELİSA yöntemi ile yapılmıştır.

3.6.1. Kullanılan Çözeltiler

Yıkama solusyonu: (%1 tween 20 içeren fosfat tamponu)

50 ml yıkama solusyonu + 1Lt distile su

Assay tampon: (%1 tween 20 içeren fosfat tamponu + %10 sığır serum albumini)

5 ml assay tampon + 95 ml distile su

HRP konjugat: (Hourse Radish peroxidaz enzimi)

60 µl HRP konjugat + 5.9 ml assay tampon

Sulandırıcı: protein matriksli tampon

Substrat solusyonu: TMB (tetrametilbenzidin)

Renk ayıracı: mavi, yeşil boya

200 µl mavi boya + 50 ml sulandırıcı

Standart: 100 ng/ml E-Selektin

Stop solusyonu: 1 M fosforik asit

3.6.2. Deneyin Yapılışı

- Mikroplak kuyucukları iki defa yıkama solusyonu ile yıkayıp kurutuldu ve kuyucuklar içinde standartın seri sulandırılması yapıldı.
- Anti-E-Selektin ile kaplı mikroplak kuyucuklara, kendileri için ayrılmış yerlere 80 µl sulandırıcı , 20µl plazma örnekleri konuldu.
- Tüm kuyucuklara 50 µl HRP konjugat eklenerek çalkalayıcı etüvde 100 rpm de oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sırasında örnek ve standarttaki E-Selektin'ler kuyucuklardaki anti-E-Selektin'lere bağlandı. HRP işaretli anti-E-Selektin'ler de kuyucuklara bağlandı. Yıkama işlemiyle bağlanmamış olan HRP işaretli anti-E-Selektin'ler ortamdan uzaklaştırıldı.
- Tüm kuyucuklara 100 µl TMB eklenerek oda ısısında inkübe edildi.
- Örnekteki ve standarttaki E-Selektin miktarına paralel olarak değişen koyulukta renkli görünüm oluştu.
- Reaksiyonu durdurmak için 100 µl stop solusyonu eklendi ve absorbanslar 450 nm dalga boyunda okutuldu. Standartlardan elde edilen absorbans değerlerine bakılarak bir grafik çizildi. İncelenen örneklerin absorbans değerleri bu grafik ile kıyaslanarak örneklerdeki E-Selektin derişimleri belirlendi. Bulunan sonuçlar sulandırma katsayısı olan 5 ile çarpıldı.

3.7. Plazmada Homosistein Tayini: ELİSA yöntemi ile yapılmıştır.

3.7.1. Kullanılan Çözeltiler

Ayıraç A: assay tampon: fosfat tampon, sodyum azid

Ayıraç B: Adenozin/DTT: adenozin/dithiothreitol, sitrik asit

Ayıraç C: SAH-hidrolaz: S-adenozil-L-homosistein hidrolaz, tristampon, gliserol, metilparaben

Ayıraç D: enzim inhibitör: merthiolat, fosfat tampon

Ayıraç E: Adenozin deaminaz: adenozin deaminaz, fosfat tampon, sodyum azid, sığır serum albumini, fenol kırmızısı boya

Ayıraç F: a-SAH antikor: fare- anti-S adenozil-L- homosistein antikor, sığır serum albumini, merthiolat

Ayıraç G: Enzim konjugat: anti-fare-antikör enzim konjugat, , sığır serum albumini, Hourse Radish peroxidaz, mavi boya

Ayıraç H: substrat solusyon: N-metil-2-pyrolidon, propilenglikol

Ayıraç S: stop solusyon: 0.8 M sulfirik asit

Yıkama solusyonu: fosfat tampon, sığır serum albumini,merthiolat, tween 20 (60 ml yıkama solusyonu + 540 ml distile su)

3.7.2. Deneyin Yapılışı

-- İncelenecek örnekler ve standartlar sırasıyla ayıraç A, B, C ile sulandırılarak inkübe edildi.

-- Tekrar üzerlerine ayıraç D ve E eklenerek inkübe edildi. Bu işlem sonucunda örnek ve kalibratörde buluna homosistein; SAH haline dönüştürüldü.

-- Sulandırılan kalibratör, kontrol ve örneklerden 25 µl, SAH kaplı kuyucuklara aktarılarak üzerine ayıraç F eklendi ve inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sırasında örnek ve standarttaki hcy'ler kuyucuklardaki SAH'a, Anti SAH da bunlara bağlandı.

-- Yıkama işlemiyle bağlanmamış olan SAH lar ortamdan uzaklaştırıldı ve üzerlerine ayıraçG eklenerek inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sırasında anti fare antikörleri, daha önce kuyucuklara bağlanmış olan fare anti SAH'e bağlandı.

-- Yıkama işlemiyle bağlanmamış olan anti fare antikörleri ortamdan uzaklaştırıldı.

-- Kuyucuklara ayıraç H eklenerek inkübe edildi.

Örnek ve standarttaki homosistein derişimine paralel olarak değişen koyulukta renkli görünüm oluştu.

-- Ayıraç S eklenerek reaksiyon durduruldu ve absorban değerleri 450 nm dalga boyunda okutularak ve standartlardan elde edilen absorbans değerlerine bakılarak bir grafik çizildi. İncelenen örneklerin absorbans değerleri bu grafik ile kıyaslanarak örneklerdeki hcy derişimleri belirlendi.

4. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın verilerinin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 13.0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Khi-kare testi, Mann Whitney U testi ve korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm Standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin, Hcy standart grafikleri en küçük kareler yöntemi kullanılarak çizilmiştir.

5.BULGULAR

Araştırmamızdaki çalışma grubunu Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvurup, koroner anjiyografiye alınan bireyler oluşturdu. Koroner anjiyografiye göre, normal koroner anatomiye ve yavaş koroner akıma sahip 40 kişi hasta grubunu , normal koroner anatomi ve normal koroner akıma sahip 40 kişi de kontrol grubunu oluşturdu.

5.1. Gruplara göre bireylerin temel demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

Kontrol grubundaki bireylerin yaşları $48,20 \pm 9,51$ hasta grubundaki bireylerin yaşları $50,50 \pm 11,53$ olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($t= 0,97$ $p= 0,334$ $p> 0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerin 21'i (%52,5) kadın, 19'u (%47,5) erkekti. Hasta grubundaki bireylerin 13'ü (%32,59) kadın, 27'si (%67,5) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($\chi^2=3,27$ $p= 0,070$ $p>0,05$).

Her iki gruptaki bireyler sigara içme durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($X^2= 11,26$ $p= 0,001$ $p<0,05$). Hasta grubundaki bireyler kontrol grubundaki bireylere göre daha fazla oranda (%27) sigara kullanmaktadır.

Her iki gruptaki bireyler alkol tüketme durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($X^2= 3,52$ $p= 0,060$ $p>0,05$).

Her iki gruptaki bireyler kahve tüketme durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($X^2= 5,23$ $p= 0,022$ $p<0,05$ önemli). Hasta grubundaki bireyler kontrol grubundaki bireylere göre daha fazla oranda (%37,5) kahve tüketmektedirler.

Her iki gruptaki bireyler sebze tüketme durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($X^2= 16,57$ $p=0,000$ $p<0,05$). Kontrol

grubundaki bireyler haftada 6-7 gün sebze tükettiklerini belirtirlerken (%80), hasta grubundaki bireylerin %35'i haftada 6-7 gün sebze tükettiklerini belirtmişlerdir (Tablo 5.1.a).

Tablo 5.1a: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin temel demografik özellikleri

	Kontroller	Hastalar	X²	P değeri
Birey sayısı	40	40		p= 0.070
<i>Erkek</i>	19	27	3.27	
<i>Kadın</i>	21	13		
Yaş(yıl)				t= 0.97 p= 0.334
<i>Aralık</i>	50-85	49-88		
<i>Ortalama ± SD</i>	±	±		
Sigara Hikayesi(%)				
<i>İçmeyenler</i>	28 (%70)	13 (%32.5)	11.26	p= 0.001*
<i>İçenler</i>	12 (%30)	27 (%67.5)		
Alkol Alışkanlığı (%)				
<i>Olan</i>	37 (%92.5)	31 (%77.5)	3.52	p= 0.060
<i>Olmayan</i>	3 (%7.5)	9 (%22.5)		
Kahve Tüketimi (%)				
<i>Yok</i>	34 (%85.0)	25 (%62.5)	5.23	p= 0.022*
<i>Var</i>	6 (%15.0)	15 (%37.5)		
Sebze Tüketimi (%)				
<i>Az</i>	8 (%20)	26 (%65)	16.57	p= 0.0001*
<i>Çok</i>	32 (%80)	14 (%35)		

Her iki gruptaki bireyler hiperlipidemi açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($X^2= 0,39$ $p= 0,531$ $p>0,05$).

Her iki gruptaki bireyler hipertansiyon (HT) açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($X^2= 1,45$ $p= 0,228$ $p> 0,05$ önemsiz).

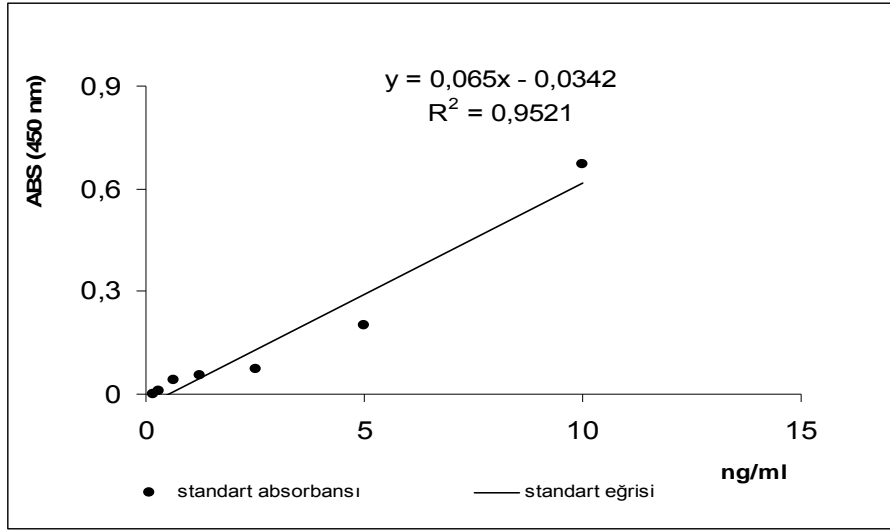
Her iki gruptaki bireyler DM açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p= 1,00$ $p> 0,05$ önemsiz) (Tablo 5.1.b).

Tablo 5.1.b: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin klinik özellikleri

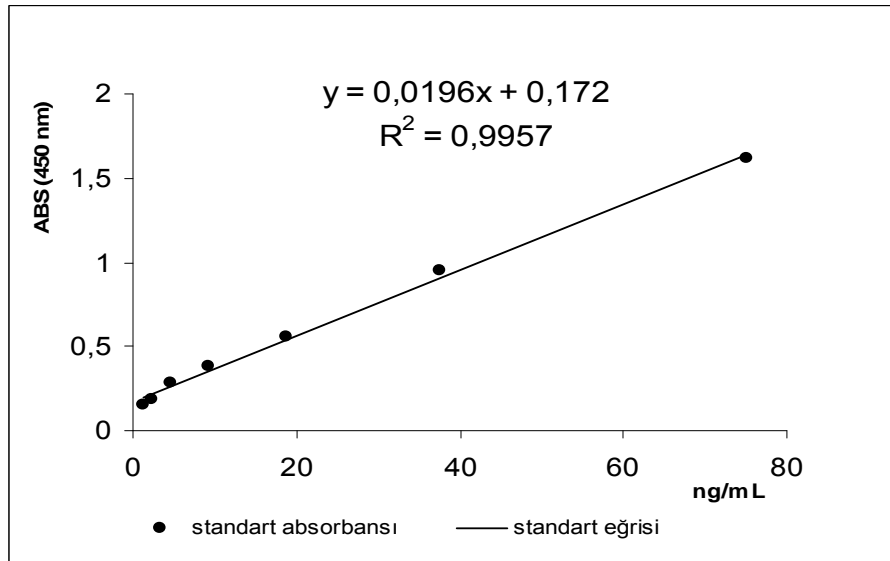
	Kontroller	Hastalar	X²	P değeri
Hiperlipidemi				
<i>Yok</i>	35 (%87.5)	33 (%82.5)	0.39	0.531
<i>Var</i>	5 (%12.59)	7 (17.5)		
Hipertansiyon				
<i>Yok</i>	30 (%75.0)	25 (%62.5)	1.45	0.228
<i>Var</i>	10 (%25.0)	15 (%37.5)		
<i>Diyabet</i>				
<i>Yok</i>	38 (%95.0)	37 (%92.5)		1.00
<i>Var</i>	2 (%5.0)	3 (%7.5)		

5.2. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin çalışılan parametrelere ait standart grafikleri

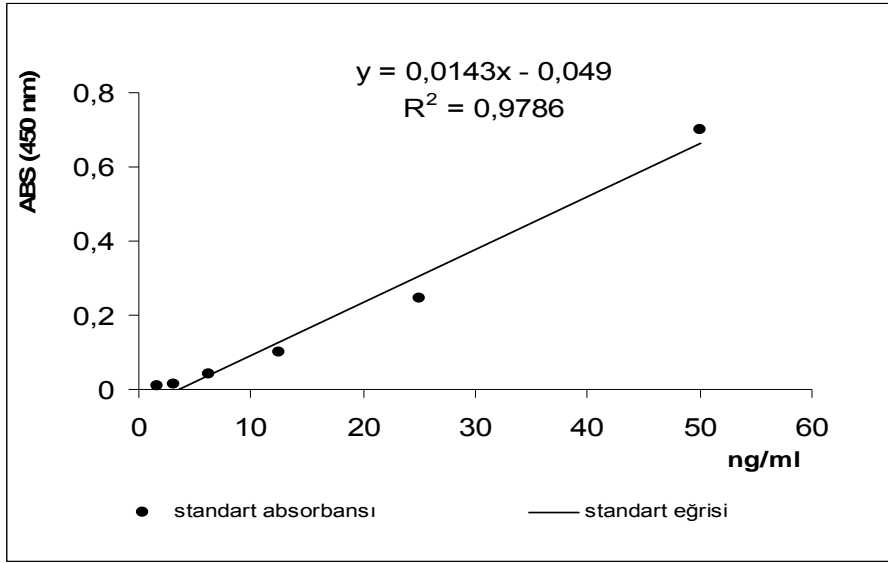
Her iki gruptaki bireylerin plazma ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin ve hcy derişimlerinin istatistiksel olarak değerdendirilmesi ve her bir parametre için standartlara karşılık gelen konsantrasyon grafikleri, ilgili doğru denklemi ve korelasyon katsayısıyla birlikte aşğıdaki gibi çizilmiştir.



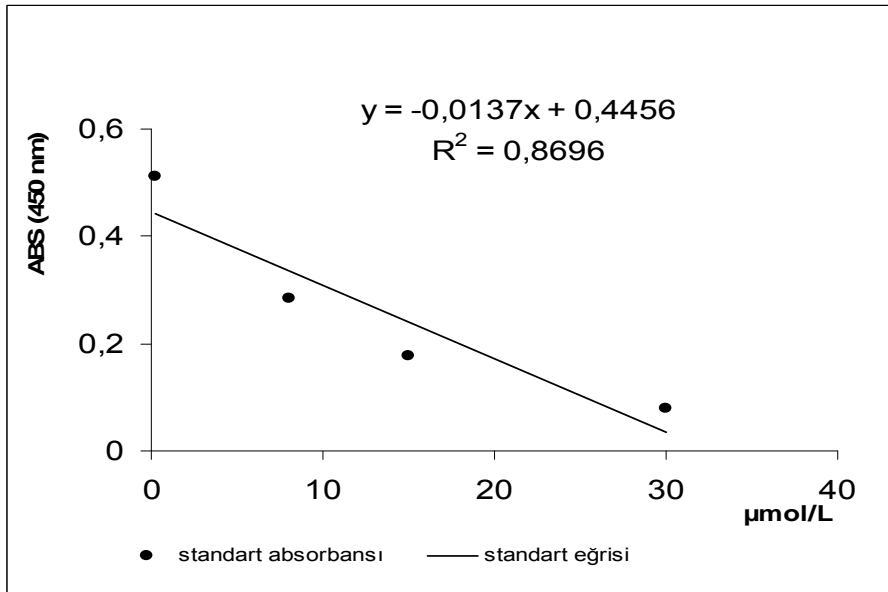
Şekil 5.2.1: ICAM-1 Standart Grafiğı



Şekil 5.2.2: VCAM-1 Standart Grafiğı



Şekil 5.2.3: E-Selektin Standart Grafiği



Şekil 5.2.4: Homosistein Standart Grafiği

5.3. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin çalışılan parametrelere ait toplu sonuçları

Her iki gruptaki bireyler, ölçülen parametreler yönünden karşılaştırıldığında plazma ICAM-1 ve E-Selektin düzeyi yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0,05$), plazma VCAM-1 ve hcy düzeyi yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerin plazma VCAM-1 ve hcy düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5.3).

Tablo 5.3: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçülen parametreler açısından karşılaştırılması

	Grup	N	Mean	p ve t değeri
ICAM-1 (ng/ml)	kontrol	40	720.75 ± 217.27	t= 0.33 p= 0.736
	hasta	40	738.50 ± 251.38	
VCAM-1 (ng/ml)	kontrol	40	1308.25 ± 535.88	t= 3.84 p= 0.0001*
	hasta	40	2013.75 ± 1027.85	
E-Selektin (ng/ml)	kontrol	40	36.97 ± 12.71	t= 1.73 p= 0.086
	hasta	40	44.27 ± 23.32	
Homosistein (µmol/L)	kontrol	40	12.55 ± 4.69	t= 7.97 p= 0.0001*
	hasta	40	20.10 ± 3.72	

5.4. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyi ile cinsiyet arasındaki ilişki

Hasta ve kontrol grubundaki kadınlar, plazma hcy düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta kadınların plazma hcy düzeyleri kontrol grubundaki kadın bireylere göre daha yüksektir.

Hasta ve kontrol grubundaki erkekler, plazma hcy düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta erkeklerde plazma hcy düzeyi kontrol grubundaki erkek bireylere göre daha yüksektir (Tablo 5.4).

Tablo 5.4: Hasta ve kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin hcy düzeyi yönünden birbirleriyle karşılaştırılması

Homosistein Düzeyleri ($\mu\text{mol/L}$)				
Cinsiyet	Grup	N	Mean	p değeri
Kadın	kontrol	21	12.81 \pm 4.51	0.002*
	hasta	13	18.42 \pm 4.70	
Erkek	kontrol	19	12.26 \pm 4.99	0.0001*
	hasta	27	20.91 \pm 2.90	

5.5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyi ile temel demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

Hasta ve kontrol grubunda hiperlipidemisi olan ve olmayan bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Her iki grupta da hasta bireylerin plazma hcy düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre yüksektir. Hiperlipidemisi olan hem kontrol hemde hasta grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyleri ise hiperlipidemi olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunda HT'nu olan ve olmayan bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Her iki gruptaki bireylerde de hasta grubu bireylerin plazma hcy düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre yüksek bulunmuştur. Ancak HT'nu olan gruptaki hem kontrol hemde hasta bireylerin plazma hcy düzeyleri, HT'nu olmayan bireylere göre çok daha yüksektir.

Hasta ve kontrol grubunda az derecede sebze tüketen bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunda çok sebze tüketen bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre yüksektir. Ancak, az derecede sebze tüketen kontrol ve hasta grubundaki bireylere göre çok sebze tüketen kontrol ve hasta grubundaki bireylerde plazma hcy düzeyi çok daha düşüktür.

Hasta ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyen bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$ önemli). Her iki grupta da hasta grubunu oluşturan bireylerin plazma hcy düzeyleri kontrol gruptaki bireylere göre daha yüksektir. Sigara içen grupta ise hem kontrol hemde hasta grubu bireylerde plazma hcy düzeyi içmeyen gruba göre daha yüksektir.

Hasta ve kontrol grubunda kahve içen ve içmeyen bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Kahve içen kontrol ve hasta grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyleri içmeyen gruba göre daha yüksek bulunmuştur (tablo 5.5).

Tablo 5.5: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin hiperlipidemi, HT, sebze tüketimi, sigara kullanımı ve kahve tüketimi ile ilişkili olarak plazma hcy düzeyleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması

	Homosistein Düzeyleri ($\mu\text{mol/L}$)					
	Kontroller		Hastalar		t	P değeri
	N	Mean	N	Mean		
Hiperlipidemi						
<i>Yok</i>	35	12.04 \pm 4.55	33	19.44 \pm 3.67	7.31	0.0001*
<i>Var</i>	5	16.10 \pm 4.55	7	23.21 \pm 2.08		0.0001*
Hipertansiyon						
<i>Yok</i>	30	10.59 \pm 3.14	25	18.86 \pm 33.52	9.19	0.0001*
<i>Var</i>	10	18.42 \pm 3.54	15	22.18 \pm 3.14		0.011*
Sebze						
<i>Az tüketen</i>	8	17.65 \pm 2.75	26	22.15 \pm 1.77		0.0001*
<i>Çok tüketen</i>	32	11.27 \pm 4.19	14	16.31 \pm 3.40		0.0001*
Sigara						
<i>Yok</i>	28	11.10 \pm 4.34	13	17.66 \pm 4.20		0.0001*
<i>Var</i>	12	15.93 \pm 3.72	27	21.28 \pm 2.86		0.0001*
Kahve						
<i>Yok</i>	34	12.11 \pm 4.64	25	18.67 \pm 3.76		0.0001*
<i>Var</i>	6	15.01 \pm 4.57	15	22.49 \pm 2.13		0.001*

6. TARTIŞMA

YKAF'ni; selektif koroner anjiyografi sırasında epikardiyal koroner arterlerde opak maddenin ilerlemesinde gecikme ile karakterize olan bir hastalıktır. YKA'nın patofizyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsada bu konu ile ilgili olarak çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür (1,5).

IVUSG kullanılarak yapılmış olan bir çok çalışmada anjiyografik olarak normal olan koroner arterlerde yaygın AS saptanmıştır. Bu hastaların çoğunun epikardiyal arterleri boyunca yoğun kalsifikasyon odaklarının olduğu gözlenmiş ve en son 2008 yılında yapılmış bir çalışma dahil, yapılan birçok çalışmada YKAF'nin AS'un erken bir formu olabileceği öne sürülmüştür (4,77). Avşar ve ark. nın 2007 yılında yapmış oldukları bir çalışmada vasküler yataktaki aterosklerotik değişikliklerin erken dönemde tespiti için, YKAF'ni olan hastalarda B-mod ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığını ölçmüş ve karotis intima media kalınlığının artışı ile düzeltilmiş TIMI kare sayısı arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır. Bu bulgudan yola çıkarak YKAF'nin anjiyografik olarak tespit edilemeyen endotel disfonksiyonunun ve subklinik AS'un erken bir göstergesi olabileceğini düşünüp, bu açıdan YKA saptanan hastaların AS'un aşık hale geçmesi yönünden ileriye dönük olarak izlenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (78).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun birçok kardiyovasküler olayda payı olduğu ve koroner arter hastalıklarının farklı klinik biçimleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. YKA'a neden olabilecek etiyolojik faktörler arasında ise mikrovasküler endotel disfonksiyonu ve inflamasyon en yaygın olarak kabul gören hipotezler olduğu ileri sürülmüştür (5).

Turhan ve ark. nın 2006 yılında yapmış oldukları bir çalışmada ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin, YKA tanısı almış hastalarda endotelial aktivasyon ve inflamasyonun muhtemel belirteçleri olup olmadıkları araştırılmıştır. YKA tanısı almış hastaların plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin

düzeylerini, NKA olan kontrol grubu bireylere göre kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Ortalama TIMI kare sayısı, plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleriyle anlamlı bir şekilde orantılı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında, YKA olan hastalarda artmış plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeylerinin YKA patogenezinden sorumlu tutulan mikrovasküler seviyedeki endotelial aktivasyon ve inflamasyona neden olabileceği ve bu adezyon moleküllerinin endotelial aktivasyon ve inflamasyonun belirteci olabileceği öne sürülmüştür (28).

Bu adezyon moleküllerinin çözünmüş serbest formları plazmada bulunup, derişimlerindeki artmanın sigara içimi, diyabet, hiperlipidemi gibi kardiyak risk faktörlerinin olmadığı durumlarda dahi endotelial disfonksiyona yol açtığı ve bununda endotel bağımlı dilatasyona zarar verdiği Sezgin ve ark. tarafından yaptıkları araştırmayla ortaya konulmuştur. Bu araştırmada brakial arterdeki endotelial bağımlı vazodilatasyon ile major epikardiyal koroner arterler arasında TIMI kare sayımı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (79). Lupatelli ve ark. brakial arterin akıma aracılık eden dilatasyonu ile sağlıklı gruptaki bireylerin plazma ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri arasında önemli ters bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (9). Ayrıca, Miva ve ark. ları varyant anjinalı hastaların plazma E-selektin ve ICAM-1 düzeylerinin arttığını ve hastaların parametrelerdeki bu artışın koroner dolaşımdaki endotelial aktivasyona neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (80).

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda artmış plazma adezyon moleküllerinin endotelial hasar ve aktivasyon için birer belirteç olabileceği düşünülmüştür (9). Vasküler dokuya infiltre olan inflamasyon hücrelerinin, sitokinler, proteazlar ve reaktif oksijen türlerinin salınımına ve aynı zamanda vazokonstriksiyon, trombus oluşumu, neointimal gelişme ve yeniden doku ve damar oluşumunu tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (10,81). Üstelik aktive olmuş ve hasarlı endotel hücrelerinin endotelin-1 ve tromboksan A2 (TXA2) gibi vazokonstriktör maddeler salgıladığı, YKA'lı hastalarda koroner vasküler yatak içinden salınan TXA2'nin arttığı ve tavşanlarda yapılan intrakoroner endotelin-1 enjeksiyonunun gecikmiş damar opafikasyonuna neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (82-84).

YKAF'nin patogenezi araştırmaya yönelik 2005 yılında yapılmış olan bir çalışmada, hastalarda sistemik inflamasyonun biyokimyasal göstergelerinden biri olan CRP düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda YKA saptanan hastalarla NKA bulunan bireyler arasında TIMI kare sayısı ile plazma CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığının görülmesiyle beraber, CRP düzeylerinin her iki grupta da normal sınırlar içinde olduğunun saptanmış olması, hastalığın patogenezinde suçlanan mikrovasküler fonksiyon bozukluğundan inflamasyonun sorumlu olmadığını dşndrmştir (85).

Aksine, bu konuyla ilgili olarak 2007 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada ise, YKA olan hastalarda, inflamasyonun bir göstergesi olan CRP düzeylerinin NKA olan bireylere göre bariz bir şekilde farklılık göstermesi, YKA saptanan hastalarda CRP düzeylerinin TIMI kare sayısı ile anlamlı olarak ilişkili bulunması ve yine çok yakınlarda yapılmış olan bir çalışmada YKA bulunan hastaların hem kolesterol düşürücü hem de bir anti-inflamatuar olarak bilinen statin denilen ilaç ile tedavisi sonucu endotelial fonksiyonlarda iyileşme gözükmesi bize hastalığın patogenezinde inflamatuvar cevabın ön planda olduğunu dşndrmştir (86,87).

Bu bulgular ışığında, YKA tanısı almış hasta bireylerde, endotel disfonksiyonunun artmış mikrovasküler dirence yol açtığı ve bununda YKA patofizyolojisinde önemli role sahip olduğu sonucu çıkartılabilir (88).

Tüm bu çalışmalara rağmen YKAF'nin etiyopatogenezinde tam bir fikir birliğine varılamamasından yola çıkarak, YKA saptanan hastalarda ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin ve hcy'nin plazma düzeylerini analiz ederek tüm bu parametrelerin hastalıkla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın sonucunda, YKA tanısı almış hasta bireylerdeki plazma ICAM-1 ve E-Selektin düzeyleri NKA bulunan kontrol grubundaki bireylerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız çıkmasına rağmen ($p>0.05$), hasta grubundaki bireylerde plazma E-Selektin düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olarak tespit edildi. Plazma VCAM-1 düzeyi ise YKA tanısı almış hasta bireylerde, kontrol grubunu oluşturan bireylere göre kıyaslandığında bariz şekilde yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.0001$).

Turhan ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada her ne kadar YKA tanısı almış hastalarda plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bulmuş olsalarda, çalışma grubunu oluşturan hasta ve kontrol sayısı (hasta sayısı 17, kontrol sayısı 20) ile ileri sürdükleri fikrin desteklenebilmesi için çalışma grubunu oluşturan hasta ve kontrol sayısını artırarak yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Yine bu çalışmada YKA ile diyabet, HT, hiperlipidemi ve sigara içimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (28). Bizim çalışmamızda, YKA ile diyabet, HT ve hiperlipidemi gibi koroner risk faktörleri ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun nedeni, çalışma grubumuzu oluşturan bireylerden aldığımız öykülerde, hiperlipidemi, diyabet ve alkol kullanım hikayesinin az olmasına bağlanabilir. Aynı şekilde Avşar ve ark tarafından yapılan çalışmada YKA ile HT arasında anlamlı bir ilişkili bulunup, sigara içimi, hiperlipidemi ve diyabet arasında anlamlı bir ilişkili bulunamamıştır (78).

YKA ile ilgili olarak yapılan araştırmaların bazılarında hastalık ile sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken bazılarında bulunamamıştır (17,85). Çalışmamızda YKA tanısı almış hasta grubunu oluşturan bireyler daha fazla oranda sigara kullanıyor olup, kontrol grubunu oluşturan bireyler ile sigara içme durumuna göre kıyaslandığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Sigara kullanımının anjina pektoris, akut myokard infarktüsü, ani ölüm ve inme gibi farklı aterosklerotik klinik sendromlara neden olduğu bilinmektedir. Damar duvarında inflamasyona yol açtığı da bilinmektedir. Sigara içiminin, yapılmış olan çeşitli çalışmalarda lökosit miktarını % 20-25 kadar artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullanımı ile CRP, IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar belirteçlerinde arttığı ve yine yapılan bir çalışmada kronik sigara içiminin ICAM-1 ekspresyonunu artırarak inflamasyona neden olabileceği ileri sürülmüştür (89, 90). Sonuç olarak bulgularımız Beltrame, Machado ve ark. nın öne sürdükleri, YKAF'nin sigara içen bireylerde görülme olasılığının çok daha fazla olduğunu belirten hipotezlerini desteklemektedir (14,91).

1998 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada da, plazmada artmış hücre adezyon moleküllerinin gebelikte görülen HT, ödem, ve proteinüriyle karakterize ciddi bir hastalık olan preeklampside endotel hasar ve disfonksiyonun göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (92). Krauss T ve ark.nın 1997 yılında yapmış oldukları

çalışmalarda artmış plazma ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin sağlıklı gebelerde preeklampsi gelişme olasılığını saptamada önemli değeri olabileceği kanısına varmışlardır (93). Bunu destekleyen başka bir çalışma da Kim Y ve ark ları tarafından 2004 yılında yapılmıştır. Plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyinin preeklamptik grupta daha yüksek olup, istatikselsel olarak anlam ifade etmesi preeklamptik gebelerde artmış adezyon molakllerinin hastalığın temelinde primer endotelyal hücre hasarı olduğunu desteklemektedir (94). Endotelyal hasar ile karakterize olan preeklampside, hasta ve kontrol grubundaki bireylerin plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri açısından karşılaştırılması sonucu bu parametrelerin plazma değerlerinin bütün hasta gruplarında yüksek olmadığı ve istatikselsel olarak bir anlam ifade etmediği görülmüştür. Nitekim 2000 yılında yapılan bir araştırma sonucunda Phocas ve ark. hasta grubundaki bireylerde plazma ICAM-1 düzeyinin yüksek olmadığını saptamışlardır (95). Lyall ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampsi olan gebe grubu hastalarda sadece plazma VCAM-1 düzeyinin belirgin olarak artmış olduğu, buna karşın E-Selectin ve ICAM-1 düzeylerinin normal gebelerden farklılık göstermediği saptanmıştır (96).

Biz de yapmış olduğumuz çalışmada, yukarıda bahsedilen çalışmaların bazılarında olduğu gibi plazma ICAM-1 ve E-selektin düzeylerini istatikselsel olarak anlamlı bulamadık ($p>0.05$). Bu farklılık hasta sayısının yeterli olmamasına dayandırılabilir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda serum adezyon moleküllerinin etnik farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur (97). Yanlış yorumlara neden olmamak için çalışma grubundaki birey sayılarını artırarak daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda plazma VCAM-1 düzeyinin hasta ve kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırılması sonucu hasta grubundaki bireylerde bu düzeyin oldukça yüksek ve istatikselsel olarak anlamlı çıkmış olması bize YKA patogenezinden sorumlu tutulan endotelyal aktivasyon ve inflamasyonun bir göstergesi olduğunu, hatta VCAM-1'in endotelyal inflamasyon ve aktivasyon için bir belirteç bile olabileceğini düşündürmektedir.

Bu konuda yapılmış olan bir çok çalışmada artmış VCAM-1 düzeyinin AS ile korelasyon gösterdiğini ve bu artışın endotelial aktivasyonun *invivo* belirleyicisi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (98-100).

Ayrıca yapılmış olan bazı hayvan deneylerinde, artmış plazma hcy düzeyinin VCAM ekspresyonunu stimule ettiği ileri sürülmüştür (101). Hofman ve ark nın farelerle yaptıkları çalışmalar sonucu yine hiperhomosisteineminin VCAM ekspresyonunu artırdığını görmüşlerdir (102). Taiwandaki bireylerde 2007 yılında yapılmış olan bir çalışmada ise MTHFR 677 C/T gen polimorfizminin plazma VCAM düzeyi ile bariz şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş olup, hiperhomosisteineminin stimule ettiği artmış plazma VCAM düzeyinin AS'un başlangıcına neden olduğu öne sürülmüştür (103). Tabiki sadece MTHFR 677 C/T gen polimorfizmine bağlı olmayıp diyetin de stimule ettiği hiperhomosisteineminin aortik endoteliumda VCAM-1 ekspresyonuna neden olduğu yine yapılan fare deneyleri ile ortaya konulmuştur (104).

Hcy; esansiyel bir amino asit olan metionin metabolizması sırasında oluşan ve yapısında sülfür bulunduran, protein yapısında yer almayan bir aminoasittir (56). Yapılmış olan çalışmalar, yüksek hcy düzeyinin mikro ve makrovasküler endotelial hasara neden olduğunu ve aterogenez için bir belirteç olabileceğini ileri sürmüş olmalarına rağmen hcy'nin tetiklediği patolojik mekanizmalar henüz açıklık kazanmış değildir (105,106).

Hcy'nin çeşitli düzeylerde ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırıp damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmekle birlikte, NO tüketimi sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin de endotelial hasardan sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (69-75). Koroner arter hastalığı olan ve aynı zamanda hiperhomosisteinemi tespit edilmiş hastalarda, folat replasmanı ile sağlanan hcy düşürücü tedavinin koroner endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini bildiren yakın zamanda yapılmış çalışmalar mevcuttur (107).

Yapılan çalışmalar sonucunda artmış plazma hcy düzeyinin koroner kan akımını yavaşlattığı bildirilmiştir. Erbay ve Barutcu 2005 yılında yaptıkları araştırmalar sonucu, YKA tanısı almış hastalarda, NKA bulunan kontrol grubu bireylere göre plazma hcy düzeylerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Damar endotel disfonksiyonu ile artmış plazma hcy düzeyinin ilişkili olabileceğini ve bu

durumun YKA etiyopatogenezinde yer alabileceğini belirtmiş olup, plazma hcy düzeyini azaltacak tedavilerin YKA tanısı almış bireylerde endotel disfonksiyonu ve koroner kan akımını iyileştirebileceğini savunmuşlardır (108,109). Bunları destekleyen başka bir çalışmada Evrengül ve ark tarafından 2007 yılında yapılmıştır. YKA saptanan hasta grubundaki plazma hcy düzeyi, NKA bulunan kontrol grubundaki bireylerle kıyaslanmış ve YKA bulunan bireylerin plazma hcy düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (110). Tanrıverdi ve ark. nın 2006 yılında yapmış olduğu bir araştırmada da, yüksek plazma hcy düzeyinin YKA'n etiyopatogenezinden sorumlu olabileceği ve bir sonraki aşamada AS'a neden olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (111).

Yaptığımız çalışmada, YKA saptanan hasta grubunu oluşturan bireylerin plazma hcy düzeyi NKA bulunan kontrol grubunu oluşturan bireylerin plazma hcy düzeyi ile kıyaslandığında, YKA saptanan bireylerin plazma hcy düzeyi yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.001$). Bulduğumuz bu sonuç, yukarıda bahsedilen ve son yıllarda yapılmış olan çalışmaları desteklemektedir. YKA saptanan hasta bireylerdeki artmış plazma hcy düzeyinin koroner mikrosirkülasyona etki ederek mikrovasküler disfonksiyona neden olup koroner akımı yavaşlattığı bulgusu ise sonuçlarımızı desteklemektedir (112).

Çalışmamızda plazma hcy düzeyinin çeşitli biyokimyasal parametreler ve yaşam tarzı ile ilişkisi de araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalarda, plazma hcy düzeyinin erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir (113). Cinsiyetteki bu farklılığı açıklayan çeşitli nedenler ortaya atılmıştır. Genetik farklılıklar, cinsiyet hormonlarının etkisi, meyve-sebze tüketme alışkanlığındaki farklılıklar ve sigara tüketim düzeyi ile erkeklerde görülen serum folat ve B12 vitamin düzeylerinin daha düşük olması başlıca nedenlerdir (113,114).

Yapmış olduğumuz çalışmada, hasta ve kontrol grubunu oluşturan kadın bireyler, plazma hcy düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p=0.002$). Hasta grubundaki kadın bireylerin plazma hcy düzeyleri kontrol grubunu oluşturan kadın bireylerin plazma hcy düzeylerine göre daha yüksektir. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan erkek bireyler, plazma hcy düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur

($p=0.0001$). Hasta erkek bireylerde plazma hcy düzeyi kontrol grubunu oluşturan erkek bireylere göre daha yüksektir. Kısacası, çalışmamızda YKA tanısı almış hasta bireylerde cinsiyet ne olursa olsun plazma hcy düzeyi yüksek olarak saptanmıştır.

Plazma hcy düzeyi ile lipid düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır (114). Yaptığımız çalışmada hiperlipidemisi olan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyi, hiperlipidemisi olmayan hasta ve kontrol grubundaki bireylere göre yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Bulduğumuz bu anlamlı ilişki, meyve ve sebzedeki fakir beslenme ile açıklanabilir. Ancak hiperlipidemisi olan hasta ve kontrol grubunu oluşturan birey sayısının artırılarak, çok sayıda araştırmaya gerek olduğu kanısındayız.

Hasta ve kontrol grubumuzda HT'ni olan ve olmayan bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p=0.011$). Her iki gruptaki bireylerde de hasta grubunu oluşturan bireylerin plazma hcy düzeyleri kontrol grubunu oluşturan bireylere göre yüksek bulunmuştur. Ancak HT'ni olan gruptaki hem kontrol hem de hasta bireylerin plazma hcy düzeyleri, HT'ni olmayan bireylere göre çok daha yüksek olup, HT'ni olmayan kontrol grubu bireylede plazma hcy düzeyi normal sınırlar içerisinde.

Yapılan bazı çalışmalar hiperhomosisteinemi ile HT beraberliğini göstermektedir. Hiperhomosisteineminin damar duvarında serin elastazın sentez ve salınımını artırarak elastolitik etkiye neden olduğu düşünülmektedir (115). Buda çalışmamızdaki hiperhomosisteinemi olan bireylerdeki HT'nun nedenini bize açıklayabilir.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireyler arasında, az düzeyde sebze tüketen bireylerin (1-2 gün/hafta) plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p=0.0001$). Hasta grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireyler arasında çok sebze tüketen bireylerin (6-7 gün/ hafta) plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p=0.0001$). Hasta grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre yüksektir. Ancak, az derecede sebze tüketen kontrol ve hasta grubundaki bireylere göre çok sebze tüketen kontrol ve hasta grubundaki bireylerde plazma hcy düzeyi çok daha düşük olup, kontrol grubunu oluşturan bireylerde plazma hcy düzeyinin

normal sınırlar içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Fung ve ark. nın 2000 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, meyve-sebze ve beyaz etten zengin beslenen bireylerde, kırmızı etten zengin beslenen bireylere göre serum folat düzeyi daha yüksek, fakat hcy düzeyi ise daha düşük bulunmuştur (116). Oshaug ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise, sebze tüketiminin plazma hcy düzeyini düşürdüğü, yani sebze tüketimiyle plazma hcy düzeyi arasında negatif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (117). Yüksek oranda meyve-sebze ile beslenmenin serum folat düzeyini yükselterek plazma hcy düzeyini düşürdüğü kabul edilsede, vejetaryen diyet önerilmemektedir. Bu şekilde de, B12 vitamini düşüklüğüne bağlı olarak plazma hcy düzeyinde yükselme görülebilmektedir (118).

Yine çalışmamızda sigara içen (en az 7 tane ve üzeri/gün) hem kontrol hemde hasta grubu bireylerde plazma hcy düzeyinin, sigara içmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$). Hcy düzeyi ile sigara arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir. Mesela, Kato ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada, günde 20 adedin üzerinde sigara içen kadın bireylerde plazma hcy düzeyinin % 18 daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (119). Aynı şekilde, Nygard ve ark.ları yaptıkları çalışmalarında, içilen her sigaranın plazma hcy düzeyini kadınlarda %1, erkeklerde %0.5 oranında artırdığını saptamışlardır (120). Sigara içiminin plazma hcy düzeyini nasıl yükselttiği net olarak bilinmemektedir. Fakat, sigara içen bireylerde bir taraftan meyve-sebze tüketimi ve bununla orantılı olarak vitamin alımı azalırken, öteki taraftan da vitamin ihtiyacının arttığı gösterilmiştir. Bunlardan yola çıkarak sigara içiminin, vitamin düzeyini olumsuz etkileyerek plazma hcy düzeyinin artmasına yol açtığı ileri sürülmektedir. (121).

Hasta ve kontrol grubunda kahve içen (1 fincan ve üzeri/gün) ve içmeyen bireylerin plazma hcy düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p=0.001$). Kahve içen kontrol ve hasta grubundaki bireylerin plazma hcy düzeyleri içmeyen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılmış olan çalışmalarda, günde iki fincandan fazla kafein içeren kahve içiminin hiperhomosisteinemi ile sonuçlandığı ileri sürülmüş olmasına rağmen mekanizması henüz açıklanamamıştır (122).

Anjiyografik olarak, YKA teşhisi almış 40 hasta ve NKA teşhisi almış 40 kontrol grubunu oluşturan bireylerle yaptığımız çalışmada, plazma ICAM-1 ve E-Selektin düzeylerini istatistiksel olarak anlamsız, VCAM-1 ve hcy düzeyini ise istatikel olarak anlamlı bulduk. Bulgularımız, daha önce yapılmış olan çalışmalardaki artmış plazma VCAM-1 ve hcy düzeyinin, endotelial hasar ve aktivasyon için bir belirteç olabileceği ve mikrovasküler düzeydeki endotelial aktivasyon veya inflamasyon aracılığı ile YKA patogenezinde önemli rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. YKAF'nin etiyopatogenezinin aydınlatılması hem YKA hemde bunun bir sonraki evresi olduğu ileri sürülen AS'un önlenmesinde ve tedavi edilmesinde yeni ufuklar açacaktır.

Bazı araştırmacılar, artmış plazma ICAM-1 ve E-selektin düzeyinin de koroner dolaşımdaki endotelial aktivasyona neden olabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir. Bizim bulgularımız, bunu desteklememektedir. Bu fikir ayrılığının, etnik farklılıktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bununla beraber adezyon molekülleri ve hcy'nin YKAF'ni için klinik önemi, çalışma grubunu oluşturan birey sayısı artırılarak daha geniş çaplı araştırmalar ile desteklenmeye ihtiyaç duyduğu kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1- Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. *Am Heart J* 84: 66–71. 1972
- 2- Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 103: 2705–10. 2001
- 3- Pekdemir H, Polat G, Cin G, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 97: 35–41. 2004
- 4- Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, et al. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 104: 2704–9. 2001
- 5- Li JJ, Xu BO, Li ZC, Qian J, Wei BO. Is slow coronary flow associated with inflammation. *Medical Hypothesis*. 66: 504-508. 2006
- 6- De Meyer GRY, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 39: 325–42. 1997
- 7- Springer TA. Adhesion receptors of immune system. *Nature* 346: 425-34.1990

- 8- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte – endothelial adhesion molecules. *Blood* 84: 2068–101. 1994
- 9- Lupattelli G, Lombardi R, Schillaci G, et al. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small dense LDL cholesterol particles. *Am Heart J* 140: 521–6. 2000
- 10- Nielsen JD. The effect of antithrombin on the systemic inflammatory response in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9: S11. 1998
- 11- Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Jr., et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 131: 363-75. 1999
- 12- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 6369-73. 1994
- 13- Levin DC, Phillips DA, Lee-Son S, Maroko PR. Hemodynamic changes distal to selective arterial injections. *Invest Radiol* 12: 116-20. 1977
- 14- Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 97: 197-202. 2002
- 15- Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 34: 974-82. 1999
- 16- Wyatt HL, Forrester JS, Luz PL, et al. Functional abnormalities in non-occluded regions of myocardium after experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 37: 366-72. 1976
- 17- Larkin SW, Clarke JG, Keogh BE, et al. Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 64: 956-8. 1989
- 18- Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 37: 375-81. 1996
- 19- Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina and patent large coronary arteries. *Circulation* 74: 964-72. 1986

- 20- Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 44: 57-62. 2004
- 21- Cannon RO III, Epstein SE. "Microvascular anjina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 61: 1338-43. 1988
- 22- Nava Lopez G, Monteverde C, Jauregui R, et al. X syndrome. Angiographic findings. *Arch Inst Cardiol Mex* 59: 257-65. 1989
- 23- Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: Clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 25: 807-14. 1995
- 24- Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUSG. *Acta Cardiol* 59: 127-33. 2004
- 25- Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary phenomenon. *Int Heart J* 46: 373-82. 2005
- 26- Gökçe M, Kaplan S, Tekelioğlu Y, et al. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 28: 145-8. 2005
- 27- Li J-J. Inflammation: an important mechanism for different clinical entities of coronary artery disease. *Chin Med J* 118: 1761-8. 2005
- 28- Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules: ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 108: 224 – 230. 2006
- 29- Barbagelata NA, Granger CB, Oqueli E, et al. TIMI grade flow and reocclusion after intravenous thrombolytic therapy: a pooled analysis. *Am Heart J* 1: 273-282. 1997
- 30- Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, Dodge JT; Alexander B Jr, Marble SJ; et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 93: 879-88. 1996
- 31- Feldman M. Intercellular adhesion molecules. In: Roitt I, Brastaff J, Male D, eds. *Immunology*. Barselona: Mosby, 143-5. 1996
- 32- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part I. *N Engl J Med* 334:1527-9. 1996

- 33- A. J. Lyons, J. Jones: Cell adhesion molecules, the extracellular matrix and oral squamous carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 36: 671–679. 2007
- 34- G. Dicle. Adezyon Molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji* 2: 95-102. 2004
- 35- Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 69: 11-25. 1992
- 36- Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)* 149: 165-9. 1994
- 37- Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K ve ark. Transformation of cell adhesion properties by exogeneously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 329: 341-3. 1987
- 38- Yang B, Zahang L, Turley EA, identification of two hyaluronan binding domains in the hyaluronon reseptor RHAMM. *J. Biol. Chem* 268: 8617-23. 1993
- 39- Patarroyo M. Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 60: 333-336. 1991
- 40- Wilson GA. *Cell Adhesion Molecules Fundamental Facts*, R&D Systems, 1996
- 41- Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 137: 245-54. 1986
- 42- Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids Effects on Neutrophil Adhesion Molecules. *Int J Clin Laboratuvar Res* 28:110-5. 1998
- 43- Tanaka S, Sakata Y, Morimoto K, Tambe Y, Watanabe Y, Honda G, Tabata M, Oshima T, masuda T, Umezawa T, Shimada M, Nagakura N, Kamisako W, Kashiwadw Y, Ikeshiro Y. Influence of naturel and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-: *Planta Med* 67. 2001
- 44- Kotovuori A, Pessa-Morikawa T, Kotovuori P ve are efficient activators of leukocyte adhesion and integrin affinity. *J Immunol* 162: 6613-20. 1999
- 45- Ozaki H, Ishii K, Horivchi H ve ark. Combined treatment of TNF and IFN- γ causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells. *J Immunol* 163: 553-7. 1999
- 46- Foster CA. VCAM-1 / Alfa 4 integrin adhesion pathway; therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 98: 270-7. 1996

- 47- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L and Meyer J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 18; 104: 1336-42. 2001
- 48- Fukuda T, Kawano H, Ohyama K, Li H-P, Takeda Y, Oohira A, Kawamura K. Immunohistochemical localization of neuroCAM and L1 in the formation of thalamocortical pathway of developing rats. *J Comp Neurol* 382: 141-52. 1997
- 49- Oleszewski M, Gutwein P. Characterization of the L1-neurocan binding site. Implications for L1-L1 homophilic binding. *J Biol Chem* 275: 34478-85. 2000
- 50- Szekanecz Z, Haines GK, Harlow LA, Shah MR, Fong TW, Fu R, Lin SJ, Koch AE. Increased synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b, and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 76:180-6. 1995
- 51- Lasky LA. Selectins: interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. *Science* 258: 964-973. 1992
- 52- Petzelbauer P, Schechner JS, Pobel JS. Endothelium. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 305-20. 1999
- 53- Paulson JC. Selectin/ carbohydrate-mediated adhesion of leukocytes. In: Harlan JM, Liu DY, eds. *Adhesion: Its role in inflammatory disease*. New York: WH Freeman, 104-35. 1992
- 54- Lasky LA. The homing receptor (LECAM-1/L-selection). In: Harlan JM, Liu DY, eds. *Adhesion: Its role in inflammatory disease*. New York: WH Freeman, 5-88. 1992
- 55- Watson SR, Fennle C, et al. Neutrophil influx into an inflammatory site inhibited by soluble homing receptor-IgG chimera. *Nature* 349:164-7. 1991
- 56- Cesari M, Rossi G P, Sticchi D, Achille C, Pessina. Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease? *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 15: 140-147. 2005
- 57- Still RA, McDowell IF. ACP Broadsheet No 152: March 1998. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol* 51:183-8. 1998
- 58- Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiperhomocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. *Arq Bras Cardiol.* 71:1-6. 1998

- 59- Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol.* 32:385-9. 1999
- 60- Vaca FB, Porras AC. Concentración plasmática de homocisteína enfermedad cardiovascular. Madrid: Ene Ediciones;1998.
- 61- Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 152: 140-8. 2000
- 62- Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 12: 279-98. 1992
- 63- Welch G.N., Upchurch Jr., G.R., Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hosp. Pract.* 81–92 . 1997
- 64- Harmon D.L, Doyle RM, Meleady R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10- methylenetetrahyd-rofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 208-11. 1999
- 65- Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, and atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 75: 895–901. 1989
- 66- Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a trombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation* 92:1381-86. 1993
- 67- Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart* 85: 326-30. 2001
- 68- Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 29:181-90. 2001
- 69- Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *Journal of Clinical Investigation* 91: 308–318. 1993
- 70- Stamler JS, Simon DI, Osborne JA. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proceedings of National Academy of Science United States of America* 89: 444 – 448. 1992
- 71- Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density

- lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Journal of Biology and Chemistry* 270: 319–324. 1995
- 72- Stujlinger M, Tsao P, Her J, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 104: 2569–75. 2001
- 73- Drunat S, Moatti N, Paul J, et al. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at the extracellular level and involves oxidative products. *Eur J Biochem* 268: 5287–94. 2001
- 74- Wang H, Jiang XH, Yang F, et al. Cyclin A transcriptional suppression is the major mechanism mediating homocysteine-induced endothelial cell growth inhibition. *Blood* 99: 939–45. 2002
- 75- Stangl V, Gunther C, Jarrin A, et al. Homocysteine inhibits TNF-alpha induced endothelial adhesion molecule expression and monocyte adhesion via nuclear factor-kappaB dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 1093–100. 2001
- 76- Bailey LB, Gregory JF. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 129: 919-22. 1999
- 77- Dogan S.M, Yildirim N, Gursurer M, Aydin M, Kalaycioglu E, Cam F. P-wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow and its relationship with Thrombolysis in Myocardial Infarction frame count. *Journal of Electrocardiology* 41: 55– 59. 2008
- 78- Avşar Ö , Demir İ, Ekiz Ö, Altekin R. E, Yalçınkaya S. Relationship between the slow coronary flow and carotid artery intima-media thickness. *Anadolu Kardiyol Derg* 7: 19-23. 2007
- 79- Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 14: 55– 61. 2003
- 80- Miwa K, Igawa A, Inoue H. Soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM- 1 levels in systemic and coronary circulation in patients with variant angina. *Cardiovasc Res* 36: 37– 44. 1997
- 81- Lassila R. Inflammation in atheroma: implications fo plaque rupture and platelet-collagen interaction. *Eur Heart J* 14: 94-7 1993

- 82- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411–5. 1988
- 83- Di Donato M, Fantini F, Maioli M, et al. Blood velocity in the coronary artery circulation: relation to thromboxane A2 levels in coronary sinus in patients with angiographically normal coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Diagn* 13:162–6. 1987
- 84- Kurihara H, Yamaoki K, Nagai R, et al. Endothelin: a potent vasoconstrictor associated with coronary vasospasm. *Life Sci* 44:1937–43. 1989
- 85- Yazici M, Aksakal E, Demircan S, Sahin M, Sağkan O. Is slow coronary flow related with inflammation and procoagulant state? *Anadolu Kardiyol Derg.* 5: 3-7. 2005
- 86- Li JJ, Qin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B, Zhang CY, Li J. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clinica Chimica Acta* .385: 43-7.2007
- 87- Li J.J, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Medical Hypotheses* 69: 333–337. 2007
- 88- Fineschi M, Bravi A, Gori T. The “slow coronary flow” phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *International Journal of Cardiology* 2007.
- 89- www.tkd-online.org/link/
- 90- Ponthieux A, Herbeth B, Drosch S, Haddy N, Lambert D, Visvikis S. Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. *Atherosclerosis* 172: 299–308. 2004
- 91- Machado Cesar LA. Coronary slow phenomenon: revisting a concept not so new. *Cardiology* 100: 47. 2003
- 92- Roberts JM ,Endothelial dysfunction in preeclampsia .*Semin Reprod Endocrinol* 16: 5-15. 1998
- 93- Krauss T, Kuhn W, Lakoma C ,Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostik women at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 177: 443- 449. 1997

- 94- Kim SY , Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Lim HJ, Shin JS, Woo HJ. J Korean Med Sci 19: 688-692 . 2004
- 95- Phocas I, Rizos D, Papoulias J, Xyni K, arandakou A, Salamalekis E. A comparative study of serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in preeclampsia. J Perinatol 20:114-9. 2000
- 96- Lyall F ,Greer IA , Boswell F ,Macara LM ,Walker JJ , Kingdom. The cell adhesion molecule , VCAM-1 ,is selectively elevated in serum in pre-eclampsia :does it indicate the mechanisim of leucocyte activation? J Obstet Gynecol 101: 485-487. 1994
- 97- S. Hwang, C. Ballantyne, A. Sharrett, L. Smith, C. Davis, A. Gotto, E. Boerwinkle, Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The atherosclerosis Risk In Communities Study Circulation 96; 4219–4225. 1997
- 98- De-Caterina, R, Basta G, Iazzerini G, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17: 264-54. 1997
- 99- Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. Heart 85: 623–7. 2001
- 100- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. Circulation. 104:1336–42. 2001
- 101- Wang G,Woo CW, Sung FL, Siow YL, O.K. Increased monocyte adhesion to aortic endothelium in rats with hyperhomocysteinemia: role of chemokine and adhesion molecules. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22: 1777–83. 2002
- 102- Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR,Wolf BM, Tanji N, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. J Clin Invest 107: 675–83. 2001
- 103- Juo S.H , Liao Y.C, Kuo L.C, Wang Y, Huang C.S, Chiang H.C, Liu C.S. The MTHFR 677 C/T polymorphism influences plasma levels of adhesion molecules and nitric oxide. Thrombosis Research 2007.

- 104- Li M, Chen J, Li Y.S, Feng Y, Gu X, Shi C.Z. Folic acid reduces adhesion molecules VCAM-1 expression in aortic of rats with hyperhomocysteinemia. *International Journal of Cardiology* 106: 285 – 288. 2006
- 105- Abahji T, Nill L, Ide N, Keller C, Hoffmann U and Weiss N. Acute Hyperhomocysteinemia Induces Microvascular and Macrovascular Endothelial Dysfunction. *Archives of Medical Research* 38: 411-416. 2007
- 106- Buyschaert M, Preumont V, Hermans M.P. Hyperhomocysteinemia and diabetic macroangiopathy: guilty or innocent bystander? *Clinical Research & Reviews* 1: 53 -59. 2007
- 107- Willems FF, Aengevaeren WR, Boers GH, Blom HJ, Verheugt FW. Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40: 766–72. 2002
- 108- Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, Sasmaz H, Yetkin E. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 102: 419–23. 2005
- 109- Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, Gullu H, Esen AM, Topal E, Ozdemir R. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *Int J Cardiol* 101: 143–5. 2005
- 110- Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, Enli Y, Yuksel D, Kilic A, Kaftan A, Kirac S, Kilic M. Elevated Homocysteine Levels in Patients with Slow Coronary Flow: Relationship with Helicobacter pylori Infection. *J compilation helicobacter* 12: 298–305. 2007
- 111- Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, Kuru O, Selecic D, Enli Y, Kaftan A, Kilic M. Carotid intima-media thickness in coronary slow flow: relationship with plasma homocysteine levels. *Coron Artery Dis.* 17: 331-7. 2006
- 112- Turhan H , Aksoy Y, Yetkin E. Homocysteine and coronary microcirculation: Is it a microvasculopathic agent? *Int J Cardiology* 110: 269 – 270. 2006
- 113- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Stefanadis C. The association between lifestyle- related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the “ATTICA” Study. *Int J Cardiol* 98: 471-477. 2005

- 114- Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 77: 826-833. 2003
- 115- Stehoumer DA, Guldener C. Does homocysteine cause hypertension. *Clin Chem Lab Med* 41:1408. 2003
- 116- Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Associations between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 73: 61-66. 2000
- 117- Oshaug A, Bugge KH, Refsum H. Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North Sea. *Eur J Clin Nutr* 52: 7-11. 1998
- 118- Krajcovicova-Kudlackova M, Blazicek P, Kopcova J, Bederova A, Babinska K. Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 44: 135-138. 2000
- 119- Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E. Epidemiologic correlates of serum folate and homocysteine levels among users and non-users of vitamin supplement. *Int J Vitam Res* 69: 322-329. 1999
- 120- Nygard O, Vollset SE, Refsum HM. Total homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 274: 1526-1533. 1995
- 121- Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, Richards EW, Krumdieck CL. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B-12. *Am J Clin Nutr* 60: 559-566. 1994
- 122- Verhoef P, Pasman WJ, Van Vliet T, et al. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *Am J Clin Nutr* 76:1244–8. 2002

Olgu No: Tarih:	
----------------------------------	--

Ek1. HASTA ve KONTROLLERE AİT SORGU FORMU

Adı Soyadı: Cinsiyeti:	
Yaş:	
Meslek:	
Öğrenim Durumu:	
Adres:	
Tel:	
HT:	
Hiperlipidemi:	
Kronik bir hastalık: (DM,Böbrek ve KC hastalığı vs..)	
Sürekli alınan ilaç tedavisi:	
Vitamin ilacı kullanımı:	
Doğum Kontrol Hapı kullanımı:	
Hormon Tedavisi:	

Sigara kullanımı:	
Alkol Kullanımı:	
Kahve tüketimi:	
Sebze tüketimi:	