



T.C  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞI AİLE ÖYKÜSÜ OLAN  
SAĞLIKLI BİREYLERDE  
ADMA(ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN) SEVİYESİNİN  
GELENEKSEL RİSK SKORLAMA YÖNTEMLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Muhammed Hulusi Satılmışoğlu

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı:** Yrd.Doç.Dr. Sinan Albayrak

DÜZCE- 2010

T.C  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞI AİLE ÖYKÜSÜ OLAN  
SAĞLIKLI BİREYLERDE  
ADMA(ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN) SEVİYESİNİN  
GELENEKSEL RİSK SKORLAMA YÖNTEMLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Muhammed Hulusi Satılmışoğlu

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı:** Yrd.Doç.Dr. Sinan Albayrak

DÜZCE- 2010

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden eğitimimin sonuna kadar her zaman desteğini hissettiğim Doç.Dr.Mehmet YAZICI'ya; Tezin tüm aşamalarında ve eğitimim süresince desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı başkanımız Doç.Dr.Hakan ÖZHAN'a, her konuda pratik çözümler üreten Yrd.Doç.Dr. Sinan ALBAYRAK'a, çok kısa süre birlikte çalıştığımız Yrd.Doç.Dr. İsmail ERDEN'e, asistan arkadaşlarıma, takım ruhunun ne olduğu konusunda her biri eşsiz örnek teşkil eden Kardiyoloji kliniğinin fedakar hemşireleri ve katater laboratuvarı çalışanlarına, sessiz sedasız işini yapan ama her sabah bize temiz tertipli bir asistan odası ve servis hediye eden temizlik personellerine; bir yıl süreyle eğitim yaptığım Dahiliye ana bilim dalı öğretim görevlileri Yrd.Doç. DR. Hakan CİNEMRE ve Yrd.Doç.Dr. Yusuf AYDIN şahsında tüm dahiliye camiasına ayrıca bu tezin hazırlanma aşamasında benimle birlikte çalışan Biyokimya Ana Bilim Dalında görevli Doç.Dr. Ramazan MEMİŞOĞULLARI'na ve Dr. Hayriye AKYILDIZ'a ve kan almaya yardım eden hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak huzurlu bir aile ortamı sağlamasına ilave olarak tezin yazım ve düzenlenmesinde yardım eden eşim Selma, tüm yasaklamalarıma rağmen bir bilgisayar cambazı olarak bu teze katkı sağlayan oğlum Burak ve sakinlikleri ile huzurlu aile ortamına katkı sağlayan kızlarım Zeynep ve Ayşe'ye Teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Hulusi Satılmışoğlu

# İÇİNDEKİLER

<b>1. Giriş ve amaç</b>	
<b>1.1. Giriş</b>	1-2
<b>1.2.Amaç</b>	2-3
<b>2.Genel Bilgiler</b>	
<b>2.1.Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroz</b>	4
<b>2.1.1.Tanımı ve Epidemiyolojisi</b>	4-6
<b>2.1.2. Aterosklerozun Vasküler Biyolojisi</b>	6
<b>2.1.3.Arter Duvarı Anatomisi</b>	7
<b>2.1.4.Fizyopatoloji</b>	7-8
<b>2.1.5. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması</b>	8-9
<b>2.2.Endotel</b>	10
<b>2.2.1.Nitrik Oksit</b>	
<b>2.2.1.1.Yapı ve Özellikleri</b>	10-11
<b>2.2.1.2. Nitrik Oksit Sentetaz(NOS)</b>	11
<b>2.2.1.3.NOS İnhibisyonu(ADMA)</b>	11-12
<b>2.3.Aterosklerozun Klinik sonuçları</b>	12-13
<b>2.4. Risk Faktörleri</b>	13-15
<b>2.5. KAH Risk Skorlaması</b>	16-19
<b>3. Gereç ve Yöntemler</b>	
<b>3.1.Çalışmanın yapıldığı Yer</b>	20
<b>3.2.Çalışmaya Alınan deneklerin Seçimi</b>	20
<b>3.3Çalışmanın Dizaynı</b>	20
<b>3.4.Kan Örneklerinin Toplanması ve çalışılması</b>	21

<b>3.5.İstatistiksel Analiz</b>	21
<b>4.Bulgular</b>	22-27
<b>5.Tartışma</b>	28-33
<b>6.Sonuç</b>	34
<b>7.Özet</b>	35
<b>8.Summary</b>	36
<b>9.Kaynaklar</b>	37-42
<b>10.Şekiller ve Tablolar Listesi</b>	43
<b>11.Özgeçmiş</b>	44
<b>12.Etik Kurul</b>	45-46

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KVH:** Kardiyovasküler hastalıklar

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri'nde

**MI:** myokard infarktüsü

**TEKHARF:** Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

**NO :** Nitrik oksit

**NOS:** Nitrik Oksit Sentetaz

**ADMA:** asimetrik dimetilarginin

**HT:** Hipertansiyon

**DM:**Diabetes Mellitus

**LDL:** Low density lipoprotein

**iNOS:**indüklenebilir nitrik oksit

**eNOS:** endotelyal nitrik oksit

**nNOS:** nöronal nitrik oksit

**HDL:** High density lipoprotein

**CRP:** C reaktif protein

**D-Dimer:** fibrin yıkım ürünleri

**NCEP :**National Cholesterol Education Program

**ATP III:** Adult Treatment Panel III

**AHA:** American Heart Association

**STEMI:**ST elevasyonlu myokard infarktüsü  
**NSTMI:** non ST Myokard infarktüsü  
**cm:** santimetre  
**kg:** kilogram  
**AKŞ:** Açlık kan şekeri  
**Total K:**Total kolesterol  
**TG,:**Trigliserid  
**Cre:**Kreatinin  
**HSCRP:**High sensitive C reaktiv protein  
**ELİZA:** enzim bağılı immunsorbant ölçümü  
**SPSS:** (Statistical Package for Social Sciences)  
**AMI:** Akut Myokard İnfarktüsü  
**mg/dl:** miligram desilitre  
**µmol/L:**mikro mol litre  
**LDL-K:**LDL Kolesterol

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1.Giriş

Koroner Arter Hastalığı(KAH) ve inmeyi içeren kardiyovasküler hastalıklar(KVH) yetişkinlerde erken ölümün en önemli nedenidir. KVH'lar Avrupa'da tüm ölümlerin %40'ından sorumludur. 65 yaşından önce meydana gelen ölümlerin yaklaşık olarak üçte biri KVH'a bağlıdır<sup>1</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 13,2 milyondan fazla koroner arter hastası vardır. KAH'na bağlı ölüm veya miyokard enfarktüs insidansı yıllık olarak yaklaşık 1. 2 milyon vakadır. Ani kardiyak ölüm vaka sayısı yaklaşık olarak 340.000'dir. 40 yaşındaki Amerikalı bir erkekte yaşamı boyu KAH gelişme riski % 49 ve 40 yaşındaki bir kadında % 32'dir<sup>2</sup>. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir<sup>3</sup>.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında hastalık büyük olasılıkla ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır. Henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde ateroskleroza non invaziv ucuz, araştırılması kolay birtakım biyokimyasal parametrelerle tanı koyabilmek birçok kardiyoloğun hayalidir.

Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir.

Nitrik Oksit(NO) sentezi kardiyovasküler sistemde bir düzenleyici mekanizma olarak çalışmaktadır. Endotel, NO aracılığı ile kan akımı ve kan basıncını vasküler düz kasa etki ederek düzenlemektedir. Son yıllarda özellikle ateroskleroz konusunda NO metabolizması yoğun araştırma konusu olmuştur. Bunun nedeni; bir endojen Nitrik oksit sentetaz(NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin(ADMA) molekülünün tanımlanmasıdır. ADMA, endotel hücrelerden sentezlenen, idrar, plazma ve dokularda bulunan, L- arginin aminoasidinin guanido analogudur. NOS



endojen yarışmalı inhibitördür. ADMA yüksekliği nedeniyle inhibe olan NOS, NO sentezinin azalmasına neden olmaktadır. NO yapımının azalmasına bağlı olarak vasodilatasyon azalmasının ateroskleroz patogenezinin başlangıcı olduğu düşünülmektedir<sup>4</sup>.

Bu molekülün endotel disfonksiyonunda ve KVH'ların fizyopatolojisindeki rolüne ilişkin birçok çalışma yapılmıştır<sup>5,6,7,8</sup>. ADMA'nın, ateroskleroz ve ilgili patolojilerde, endotel disfonksiyonunda etkili olarak hem patogeneizde rol alabileceği, hem de bir gösterge olarak kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>6,8</sup>. Plazma ADMA düzeyleri kronik böbrek yetersizliği, ateroskleroz, diyabetes mellitus(DM), hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, hipertansiyon(HT), kalp yetmezliği, preeklampsi gibi patolojilerde serumda yüksek oranlarda tespit edilmiş ve KVH gelişiminde bir risk faktörü olarak bildirilmiştir<sup>7,8,9</sup>. ADMA konsantrasyonları ve oksidatif stres arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır<sup>11,12,13</sup>. Vasküler yapıdaki oksidatif stres her durumda ADMA üretimini stimüle ederek ya da yıkımını inhibe ederek endojen NOS aktivitesini önemli oranda inhibe etmektedir. NO vasküler ve kardiyak fonksiyonların önemli bir düzenleyicisidir. NO sentezinin ADMA düzeylerindeki yükseklik nedeniyle inhibe edilmesi çeşitli hastalıkların vasküler patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır<sup>7,8,10</sup>. Yüksek ADMA konsantrasyonları ile ilişkili bulunan hastalıklardan en sık görülen ve üzerinde birçok klinik çalışma yapılmış olanı aterosklerozdur.

## 1.2. Amaç

KVH'ın gelişiminde genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır ve KAH ve diğer aterosklerotik hastalıklarda hastaları değerlendirmek ve yüksek riskli bireyleri saptamak için ayrıntılı aile öyküsü almak önem taşımaktadır<sup>1</sup>. Özellikle ateroskleroz, hiperkolesterolemi, vazospastik angina ve HT ile ve akut koroner olaylar ile ilgili çalışmalarda ADMA'nın NO düzeyini azaltması platelet agregasyonu, lökosit adezyonu ve vasküler düz kas proliferasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonu yaptığı ve sonuçta da vasküler hasara ve ateroskleroza yol açtığı belirtilmiştir<sup>10,11,12,14</sup>

Literatürde ailesel yüksek risk taşıyan genç popülasyonda ADMA düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı birinci, derece yakınları erken yaşta miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş sağlıklı bireyler ile benzer yaş

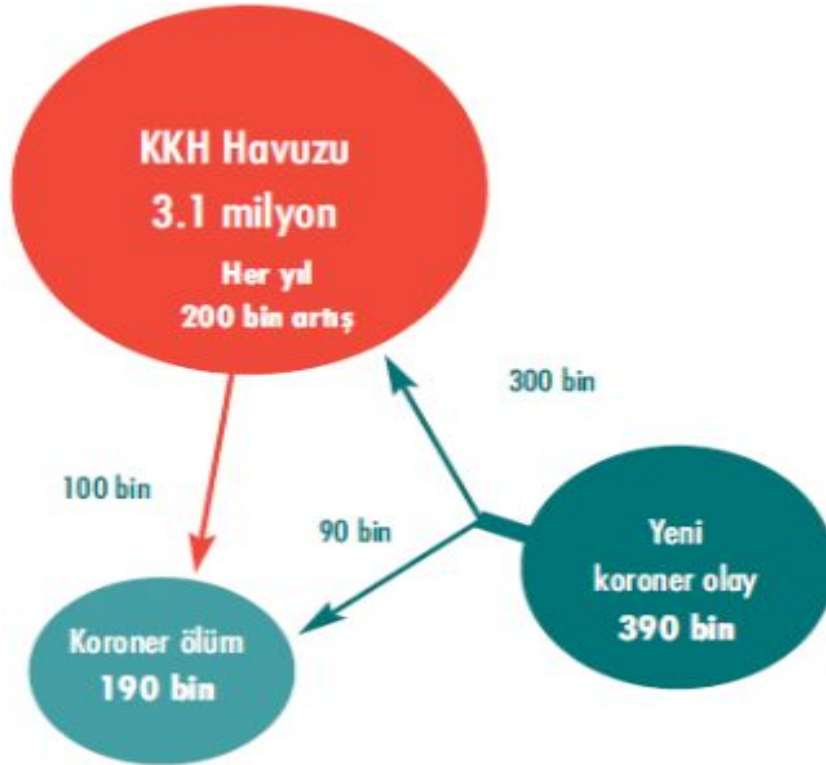
grubunda, ailesinde Mİ öyküsü olmayan bireylerin ADMA seviyelerinin karşılaştırılarak, ADMA seviyelerinin Ateroskleroz için erken öngördürücü belirteç olup olmadığının araştırılmasıdır.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1.Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroz

#### 2.1.1.Tanımı ve Epidemiyolojisi

KAH, koroner ateroskleroza bağlı miyokarda gelen kan akımının azalması sonucu gelişir. Koroner ateroskleroz yaşamın oldukça erken dönemlerinden itibaren başlar ve hayat boyu devam eder. Başlangıç noktası koronerler ve diğer arteryel yatakta yağlı çizgilenmelerdir<sup>1</sup>.



**Şekil 1:**TEKHARF verilerine göre koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren şema<sup>3</sup>

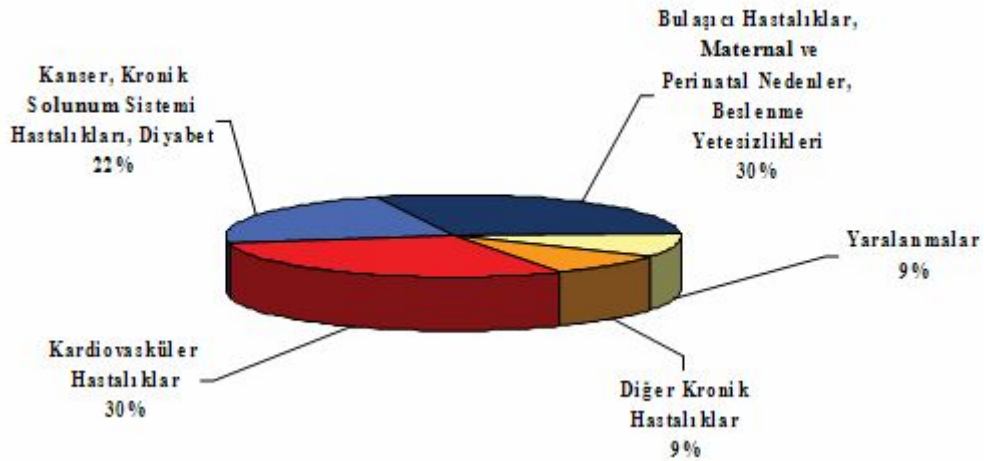
İskemik kalp hastalığı halen dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanması, diyabet ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığının da giderek artması beklenebilir(Şekil 1).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışması 1990–2006 verilerine göre en sık görülen ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı ilk sırayı almaktadır(Şekil 2).



Şekil 2:TEKHARF’de ölüm sebebi dağılımını gösteren şema<sup>3</sup>.

Dünya genelinde de KVH ’lar ölüm nedeni olarak ilk sırada bulunmaktadır(Şekil 3).



Şekil 3: 2005 yılı küresel ölüm nedenleri dağılımı<sup>15</sup>

Tüm koroner olaylarda, sıklık yaş ile orantılı olarak artış göstermektedir. Bu artışta, kadınlar erkekleri on yıl geriden takip etmektedir. Bayan ve erkekler arasındaki koroner arter hastalığı sıklığında gözlenen bu fark yaşla birlikte azalır. Bayanlarda kalp hastalığı erkeklere göre çok daha fazla yaş bağımlıdır. Daha önce inanılan 'kadınlarda KAH daha az görülür' görüşünün aksine erkek ve kadınlarda KVH ömürleri boyunca eşit derecede ölüme neden olur<sup>16,17,18</sup>

### 2.1.2. Aterosklerozun Vasküler Biyolojisi:

Ateroskleroz hem geniş hem de orta boy arterleri yaygın biçimde tutar. Postmortem ve intravasküler ultrasonografi çalışmaları aterosklerotik hastalarda yaygın intimal kalınlaşmalar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Asemptomatik hastaların birçoğunda koroner veya karotis arterlerinde yaşamlarının ilk 10 yılında bile intima lezyonları bulunmaktadır. Ateroskleroz gelişimi erken yaşta başlamakta ve bir süreç şeklinde olmaktadır<sup>19</sup>.



Şekil 4:Ateroskleroz gelişimi<sup>20</sup>

### **2.1.3. Arter Duvarı Anatomisi:**

Sağlıklı arter; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya adı verilen histolojik olarak farklı, üç ayrı katmandan oluşur. Lümeni çevreleyen en iç tabaka olan tunika intima, endotel adı verilen tek sıralı hücre tabakası, az miktarda primitif mezenkimal hücre içeren bir bağ dokusu tabakası olan subendotel tabakası ve interna bazal membrandan oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter duvarı arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamasının yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Ortadaki tabaka olan tunika media, internal elastik membranı çevreler ve bileşimi arterin tipine bağlı olarak değişir. En küçük atardamarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur.

### **2.1.4. Fizyopatoloji :**

Aterosklerozun ilk fazı histolojik olarak düz kas hücrelerinin ve ekstraselüler matriksin artışı ile beraber intimanın fokal kalınlaşmasıyla kendisini gösterir. Hematopoietik sistemden köken aldıkları düşünülen bu düz kas hücreleri intima içersine doğru göç eder ve intima içersinde proliferer olurlar<sup>21</sup>. Bunu hücre içi ve dışı lipid depolanması izler ve yağlı çizgilenme meydana gelir. Yağlı çizgilenmede makrofajlar ve T hücreleri de bulunmaktadır. Bu lezyonlar genişledikçe intimaya daha fazla düz kas hücresi göçü olur. Yağlı çizgilenmenin iç katmanında bulunan düz kas hücreleri apoptoza uğramaya başlarlar ve bu da daha fazla makrofajın bu bölgeye göçüne ve sitoplazmik kalıntılara neden olur. Bu kalıntılar belki de yağlı çizgilenmelerin aterosklerotik plaklara dönüşümünde rol oynarlar<sup>22</sup>. Bağ dokusunun artışı, artmış düz kas hücreleri, hem makrofaj köpük hücreleri içersinde hem de ekstraselüler matrikste lipid birikimi sonrası fibroz plaklar oluşur. İntima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimine bağlı olarak kalınlaşır. Lipidler ve makrofajlar, çekirdek bölgesinde daha sık görülür, çekirdek bölgesi T lenfositleri (bazen B lenfositleri de) ve mast hücrelerini de içerir. Düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks, subendotelyel bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde lipid ve inflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir

şapka oluşturur. Koroner arterlerde fibröz plaklar çoğunlukla damarın sadece bir kısmını kaplarlar ve sağlam kaldıkları sürece major klinik semptomu neden olmadıklarına inanılır. İnce fibröz şapkası, lipid ve inflamatuvar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Lezyonlar daha da ilerledikçe hem lümenal hem de medial taraftan revaskülarize olurlar. Genellikle lipidden zengin nekrotik bir çekirdekleri vardır ve bu çekirdek nihayetinde kalsifiye olur<sup>20</sup>.

Ateroskleroz yıllar içinde gelişir ve asemptomatik kalabilir.

### **2.1.5 Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması**

Amerikan Kalp Birliği Sınıflaması<sup>23</sup>

Ateroskleroz lezyonları, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek 6 tipe ve 5 evreye ayrılmıştır.

Evre I: Klinik belirti vermezler.

Tip I: En erken lezyondur. Yeni doğanlarda saptanır. Az miktarda lipit birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri vardır.

Tip II: Makrofaj sayısı artmıştır, az sayıda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipit yüklü düz kas hücreleri vardır.

Tip III: Aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesidir. Küçük ekstrasellüler lipid depozitleri vardır. Hücre dışı lipit birikintileri

Tip II den ayırıcı özelliğidir. Bu lezyon tipi 12–14 yaş grubundaki çocukların %65 inde bulunur ve klinik semptomlara yol açmazlar.

Evre 2: Aterom plağı oluşmuştur ancak semptom yoktur.

Tip IV: Hücre barındırmayan yağ havuzcukları vardır. Yağ havuzlarının etrafı düz kas hücreleri, enflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlaşıma başlamıştır. Tip IV lezyonları yarım ay şeklindedir ve damar duvar kalınlığını artırır. Koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiğinde, yırtılmış tip IV lezyonlarda trombus oluşmuştur. Bu evrede lümen çapını

korumak için arterde yeniden yapılanma olur. Tip Va: Lipid çekirdek üzerinde ince fibröz bir başlık vardır. Damarlanma daha belirgindir.

Evre 3:

Tip VI: Evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, erozyonu, ülserasyonu ya da yeni gelişen kapillerlerin kanaması sonucunda oluşur.

Evre 4: Akut koplake olmuş Tip VI lezyonları vardır. Tip VI lezyonunun evre 3 ten farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Bu lezyon damarı tıkar ve akut koroner sendroma neden olur.

Evre 5: Tip Vb ve Vc lezyonlar bu evrede yer alır. Evre 3 ve 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkayıcı lezyonlar oluşur..



Şekil 5: Ateroskleroz tipleri<sup>20</sup>

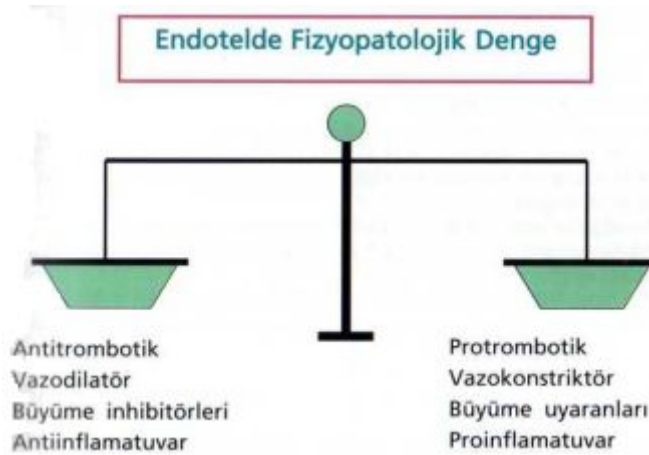


## 2.2.Endotel:

Endotel damarın iç yüzünü kaplayan, kan ile doğrudan teması olan, tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Damar endoteli ağırlığı 70 kilogram(kg) olan bir kişide, yaklaşık olarak altı tenis kortu alanına eşit bir alanı kapsayan en büyük endokrin organımızdır.

Endotel sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler aracılığı ile vasküler hemostazda önemli rol oynar ve vücudun her tarafında pek çok yaşamsal faaliyeti yürütür. Endotel hücreleri homeostaz, vasoaktivite hücre proliferasyonu immün reaksiyonlar ve inflamatuvar olaylarda rol alır.

Endotel, damar tonüsünün devamlılığı, trombosit ve lökosit adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre poliferasyonunun inhibisyonu ve damar duvarında okside Low density lipoprotein(LDL) birikimini bloke etmek gibi fonksiyonlara sahiptir<sup>24,25</sup>.



Şekil 6: Endotelde fizyopatolojik denge<sup>25</sup>

### 2.2.1. Nitrik Oksit

#### 2.2.1.1:Yapı ve Özellikleri

NO, endotelyal NOS aracılığı ile bir aminoasit olan L-argininden üretilir, endojen sentezlenen NO için ikinci bir kaynak ise diyetdir. NO vasküler tonusu düzenler böylece vasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynar. Aynı zamanda, trombosit agregasyonu, lökosit-endotel etkileşimi ve vasküler düz kas

hücre proliferasyonunda hız kısıtlayıcı olarak rol alır<sup>6,7,26</sup>. NO esas olarak tıkaçıcı damar hastalıklarının özellikleri olan, trombositlerin adezyon yeteneğini ve trombus oluşumunu azaltarak koroner arter spazmını önler, ayrıca erken aterosklerotik lezyonların hücresele işareti olan, yağlı çizgilenme oluşumunu ve LDL oksidasyonunu da inhibe eder. NO lipid peroksidasyonu sırasında zincir parçalayıcı bir antioksidan şeklinde etki göstererek antiaterojenik etkide bulunabilir<sup>27</sup>. NO salınımı fiziksel ve humoral uyarılarla regüle edilir<sup>25</sup>. NO sitozolik bir enzim olan çözünebilir guanilat siklaz stimülasyonu kontraktıl aparatın inhibisyonu ile ilişkili olarak siklik guanosin monofosfat oluşumu yolu ile damar düz kas hücrelerini gevşetir.

Normal fonksiyon gören endotelde kan damarını dilate durumda tutmak için NO düşük düzeylerde sürekli biçimde salgılanır. Normal endotelde; Shear stres(aşındırıcı baskı), damar duvarının pulsatil bir şekilde gerilmesi ve parsiyel oksijen basıncının düşüklüğü NO salgılanması için majör fizyolojik faktörlerdir<sup>28</sup>. NO metabolik uyarana yanıt olarak kan akımını arttırır<sup>29</sup>.

Trombosit agregasyonu ve trombosit adezyonunu çözülebilir guanilat siklazın uyarılması ile inhibe eder ve bunu intrasellüler siklik guanozin monofosfat(cGMP) seviyelerinin damar düz kası hücrelerinde ve trombositlerde artışı ile yapar<sup>30</sup>.

### **2.2.1.2: Nitrik Oksit Sentetaz(NOS)**

NOS'un nöronal(nNOS) ve indüklenebilir(iNOS) ve endotelial nitrik oksit(eNOS), olmak üzere üç izoformu vardır. iNOS; Başlıca hepatositler ve makrofajlarda olmak üzere, sitokinlerle indüklenebilen hücrelerde bulunur. iNOS ekspresyonu sitokinler tarafından dengede tutulur, iNOS inaktif hücrede bulunmaz eNOS endotele özgüdür. eNOS ve nNOS vücutta kardiyovasküler fizyolojide rol oynayan birçok hücrede bulunur<sup>25</sup>.

### **2.2.1.3. NOS İnhibisyonu(ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN)**

1992 yılında Vallance ve ark. insan plazmasında NO sentezini inhibe eden ADMA'yı ilk defa tanımlamışlardır<sup>31</sup>. Daha sonra Böger ve ark. ADMA'nın NOS'u kompetitif olarak inhibe ettiğini göstermişler ve NOS inhibisyonu ile endotel

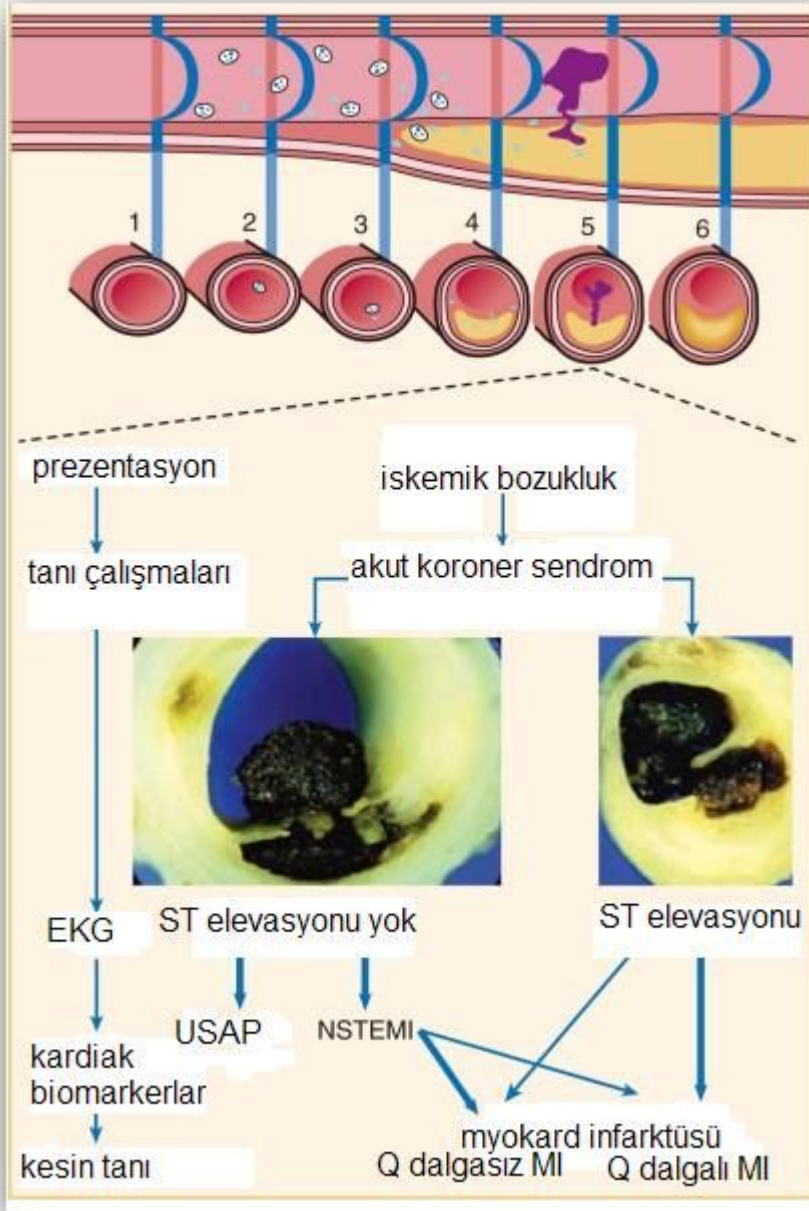
disfonksiyonu arasındaki ilişkisini incelemişlerdir<sup>32</sup>. ADMA konusunda yapılan araştırmalar son yıllarda hızla artmış ve başta ateroskleroz olmak üzere NOS'ın inhibisyonunun rol aldığı birçok patolojide neden sonuç ilişkisinde ADMA değerlendirilmeye başlanmıştır. ADMA eNOS'ın endojen yarışmalı inhibitörüdür ve eNOS'ın üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır. ADMA, NO'yu inhibe ederek damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta ve kan akımını sınırlandırmaktadır<sup>6,33</sup>.

İnsanlar da yapılan araştırmalarda ADMA'nın en az iki kat yükseldiği gösterilen durumlar şunlardır: Çocukluk çağı HT'u, Kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalıkları, Diabetes Mellitus (DM) TipII, Karaciğer yetmezliği, Hiperkolesterolemi, Hiperhomosisteinemi, HT, Hipertroidizm, Periferik Arter Hastalıkları, preeklampsi, gebelik HT'u, strok<sup>34</sup>.

KVH riskinin arttığı durumlarda NO düzeyleri ya da biyolojik aktivitesi azalmaktadır<sup>32</sup>. ADMA'nın koroner olaylar ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu bildirilmiştir.<sup>5, 35</sup>.

### **2.3. Aterosklerozun Klinik Sonuçları**

Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir(şekil7). Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren kan akımını önemli ölçüde sınırlandıracak derecede büyük lezyonlara neden olur (%75'ten fazla lümen daralması). Plak bütünlüğünün bozulması iki şekildedir; ya fibröz kapsülün yırtılması sonucunda fibröz kapsülün trombojenik extrasellüler matrixi ve doku faktöründen zengin lipid çekirdeğin dolaşan kanla teması ya da daha az sıklıkla kapsül üzerindeki endotel tabakasının erozyonu sonucu trombositlerden zengin trombüs oluşumu ile olur. Endotelial erozyon tüm akut koroner sendromların yaklaşık %30'undan sorumludur ve kadınlarda daha sık görülür<sup>36</sup>.



**Şekil 7:** Ateroskleroz gelişimi ve kliniğe yansması<sup>37</sup>

## 2.4. Risk Faktörleri

Epidemiyolojik açıdan bir risk faktörü; yaşamın ve bir popülasyonun erken dönemde ortaya çıkan karakteristik bir özelliğidir. Gelecekte bir hastalığın gelişmesi açısından risk artışı ile ilgilidir. İlgilenilen risk faktörü edinilmiş bir davranış(sigara içmek gibi), kalıtsal bir özellik(ailesel hiperlipidemi gibi) veya bir laboratuvar

ölçümü(kolesterol gibi) olabilir. Risk faktörünün nedensel olabilmesi için ilgilenilen belirteç hastalığın başlangıcından önce var olmalı ve biyolojik olarak inandırıcılığı olmalıdır.

KAH'ın risk faktörleri ilk kez, 1948 yılında başlayan Framingham Kalp Araştırması'nda belirlenmiş ve daha sonra çok sayıda araştırmada doğrulanmıştır. KAH'nın patofizyolojisi her ne kadar primer olarak bir lipit bozukluğunu işaret etse de, diğer risk faktörlerinin de önemli rolleri vardır. Uzun süredir bilinen risk faktörleri arasında; yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü (birinci derece erkek yakınında 55 yaşından önce, birinci derece kadın yakınında 65 yaşından önce KAH olması) değiştirilemeyen risk faktörleridir. Yüksek LDL, düşük High density lipoprotein(HDL), HT, DM, obezite, fiziksel inaktivite, sigara, psikolojik stres, sedanter yaşam değiştirilebilir; C-reaktif protein(CRP), Homosistein, Lipoprotein-a, fibrinojen, fibrin, D-Dimer yeni risk faktörleridir<sup>2,38</sup>.

**Tablo-1: Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

<b>Koroner Arter hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) <sup>38</sup></b>
<b>1.Lipit risk faktörleri</b> (LDL,TG, non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü Aterojenik dislipidemi)
<b>2.Lipit dışı risk faktörleri</b>
<b>A.Modifiye edilebilen risk faktörleri</b>
a)Hipertansiyon
b)Sigara içiyor olmak
c) Diyabetes Mellitus
d) fazla kiloluluk/obezite
e)Fiziksel inaktivite
f) Aterojenik diyet
g) Trombojenik/ hemostatik durum
<b>B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri</b>
a) Yaş
b) Erkek cinsiyeti
c) Ailede erken KAH öyküsü
<b>Koroner Arter hastalığı için Bağımsız risk Faktörleri (NCEP ATP III)</b>
1.Yaş ( erkeklerde≥45, kadınlarda ≥ 55 )
2.Ailede erken KAH öyküsü
3.Sigara içiyor olmak
4.Hipertansiyon ( kan basıncı kadın ≥ 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı )
5.Düşük HDL kolesterol ( HDL <40 mg/dl )
6.Yüksek LDL kolesterol ( LDL ≤130 mg/dl )

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

\*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eş değeri olarak değerlendirilir.

## 2.5: KAH Risk Skorlaması

Kardiyovasküler olay riskinin çok sayıda değişkenin değerlendirilmesine dayanılarak hesaplanması için çok sayıda çok değişkenli risk modeli geliştirilmiştir.

American Heart Association(AHA), Framingham araştırmacıları tarafından önerilen bir yöntemi savunmuştur(Tablo1,2) Framingham skorlaması sadece standart risk faktörlerini (sigara kullanımı, kan basıncı, serum kolesterolü, yaş, kan glikozu gibi) kullanmaktadır. Bu değerlerle bilinen KAH, inme veya periferik damar hastalığı olmayan hastalarda mutlak kardiyovasküler olay riskini hesaplamaktadır. Framingham risk faktörleri ABD'de 30–74 yaş arasındaki büyük bir ileriye dönük kadın erkek kohortunda geliştirilmiş daha sonra çok sayıdaki çeşitli popülasyonlarda doğrulanmıştır<sup>39</sup>.

TEKHARF risk skoru; Türk yetişkinlerinin bireysel koroner hastalık riskini tahmin etmeye yönelik bir ihtiyaçtan yola çıkılarak geliştirilmiştir (Tablo4). Framingham ve Procam skorlama sistemlerinden esinlenilmiş ve TEKHFARF kohortu verileri kullanılmıştır. PROCAM skoru yalnız erkeklerle ve 35–65 yaş aralığı ile sınırlıdır. Fakat Framingham'ın kapsamadığı infarktüs aile öyküsü ve serum Trigliserid seviyelerini kapsamaktadır. TEKHFARF; Framingham parametrelerine ilave olarak Bel çevresi, Trigliserid ve Fizik inaktiviteyi ilave etmiştir.

**TABLO:2** Framingham Risk Skoru Puan Tablosu(Erkek)<sup>40</sup>

Yaş		Puan			
20-34		-9			
35-39		-4			
40-44		0			
45-49		3			
50-54		6			
55-59		8			
60-64		10			
65-69		11			
70-74		12			
75-79		13			
Toplam Kolesterol	Yaşa Göre Puan 20-39	Yaşa Göre Puan 40-49	Yaşa Göre Puan 50-59	Yaşa Göre Puan 60-69	Yaşa Göre Puan 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
280	11	8	5	3	1
	Yaşa Göre Puan 20-39	Yaşa Göre Puan 40-49	Yaşa Göre Puan 50-59	Yaşa Göre Puan 60-69	Yaşa Göre Puan 70-79
Sigara içmeyen	0	0	0	0	0
Sigara içen	8	5	3	1	1
HDL		Puan			
60		-1			
50-59		0			
40-49		1			
>40		2			
Sistolik Kan Basıncı		Tedavi Görmemiş		Tedavi Görmüş	
<120		0		0	
120-129		0		1	
130-139		1		2	
140-159		1		2	
160		2		3	
Toplam Puan	10 Yıllık Risk		Toplam Puan	10 Yıllık Risk	
<0	<1%		9	5%	
0	1%		10	6%	
1	1%		11	8%	
2	1%		12	10%	
3	1%		13	12%	
4	1%		14	16%	



**TABLO:3** Framingham Risk Skoru Puan Tablosu(Kadın)<sup>40</sup>

Yaş						Puan
20-34						-7
35-39						-3
40-44						0
45-49						3
50-54						6
55-59						8
60-64						10
65-69						12
70-74						14
75-79						16
Toplam Kolesterol	Yaşa Göre Puan 20-39	Yaşa Göre Puan 40-49	Yaşa Göre Puan 50-59	Yaşa Göre Puan 60-69	Yaşa Göre Puan 70-79	
<160	0	0	0	0	0	
160-199	4	3	2	1	1	
200-239	8	6	4	2	1	
240-279	11	8	5	3	2	
280	13	10	7	4	2	
	Yaşa Göre Puan 20-39	Yaşa Göre Puan 40-49	Yaşa Göre Puan 50-59	Yaşa Göre Puan 60-69	Yaşa Göre Puan 70-79	
<b>Sigara İçmeyen</b>	0	0	0	0	0	
<b>Sigara İçen</b>	9	7	4	2	1	
HDL					Puan	
60					-1	
50-59					0	
40-49					1	
<40					2	
Sistolik Kan Basıncı			Tedavi Görmemiş		Tedavi Görmüş	
<120			0		0	
120-129			1		3	
130-139			2		4	
140-159			3		5	
160			4		6	
Toplam Puan	10 Yıllık Risk			Toplam Puan	10 Yıllık Risk	
<9	<1%			17	5%	
9	1%			18	6%	
10	1%			19	8%	
11	1%			20	11%	
12	1%			21	14%	
13	2%			22	17%	
14	2%			23	22%	
15	3%			24	27%	
16	4%			25	30%	

**TABLO:4** TEKHARF risk skoru puan tablosu<sup>41</sup>**Koroner Kalp Hastalığı Konusunda 9 Noktada Kendinizi Sınayınız**

1. Gnsiyet ve yaşınız için						Puan
	Erkek	Kadın		Erkek	Kadın	
30-34 yaş	0 puan	eksi 7 puan	35-39 yaş	0 puan	eksi 5 puan	
40-44 yaş	2 puan	eksi 1 puan	45-49 yaş	5 puan	7 puan	
50-54 yaş	7 puan	10 puan	55-59 yaş	9 puan	12 puan	
60-64 yaş	11 puan	14 puan	>65 yaş	15 puan	16 puan	
2. Sistolik kan basıncınız için						
120'den az	0 puan		120-129	1 puan		
130-139	2 puan		140-159	3 puan		
>160 mmHg	5 puan					
3. Halen düzenli olarak günde 1 veya daha fazla sigara içmiyorsanız						
	0 puan					
içmiyorsanız	erkek olarak 3 puan, kadın olarak 1 puan					
4. Şeker hastalığınız						
yoksa	0 puan					
varsa	erkek olarak 3 puan, kadın olarak 4 puan					
5. Kanda LDL-kolesterol düzeyiniz						
100'den az	0 puan		100-129	2 puan		
130-159	4 puan		160-189	6 puan		
>190 mmHg	8 puan					
6. Kanda HDL-kolesterol düzeyiniz						
35'den az	4 puan		35-44	kadın 3 puan		
45-54	1 puan		>55	erkek 1 kadın 3 puan		
7. Kanda trigliserid düzeyiniz						
100'den az	0 puan		100-199	1 puan		
>200	2 puan					
8. Bel çevreniz						
Erkek			Kadın			
94 cm ya da daha azsa	0 puan		88 cm ya da daha azsa		0 puan	
≥95 cm ise	1 puan		≥89 cm ise		1 puan	
9. Çalışma zamanı dışında haftada 4 gün 30'ar dakika yürüyüş veya eşdeğer fiziksel etkinlik yapıyorsanız						
	0 puan					
yapıyorsanız	1 puan					
					<b>Toplam</b>	

Aldığınız puanları toplayınız: puanınız **erkek olarak 23, kadın olarak 27** veya daha yüksekse, damar sertliğine bağlı kalp hastalığı riskiniz yüksektir. Diğer bir deyişle, önümüzdeki 10 yıl için de kalp krizi geçirme ya da kalpten ölmeye olasılığınız %20 ya da daha yüksektir.

Puanınız **erkek için 18-22, kadın için 21-26** ise, anılan olasılığınız %10-20 arasındadır. Daha düşük puanlarda bu olasılık %10'dan az olup iyidir.

## **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **3.1.Çalışmanın Yapıldığı Yer:**

Bu çalışma Düzce Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Düzce Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirilmiş, çalışmaya katıldıklarını kabul etmişlerdir.

### **3.2.Çalışmaya Alınan Deneklerin Seçimi:**

2006–2009 yılları arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ya da Düzce Devlet Hastanesi Kardiyoloji servisinde ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ya da non ST Miyokard enfarktüsü(NSTEMI) nedeni ile yatan 45 yaş ve altı erkek, 55 yaş ve altı kadın hastalara telefonla ulaşıldı. Bunların birinci derece yakınları (çocuk ya da kardeş) arasından 20–40 yaş arası 52 kişi risk grubu olarak alındı. 20–40 yaş arasında olup ailesel riski olmayan benzer özelliklere sahip 26 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Kan ADMA seviyeleri yüksek olduğu bilinen diyabet hastaları ve kronik böbrek yetmezliği hastaları çalışma grubuna alınmadı<sup>12,13</sup>. Yine ADMA seviyeleri ile ilgili literatürde bilgi birikimi bulunmayan gebe ve oral kontraseptif kullanan kişiler de çalışma dışı bırakıldı.

### **3.3.Çalışmanın Dizaynı:**

Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan risk grubundaki hasta yakını 52 denek ile 26 kontrol denek, çalışmaya dahil edildi. Tüm deneklerin HT, hiperlipidemi, diyabet sigara içiciliği, alkol alımı, gibi demografik özellikleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Tüm hastaların boyları santimetre(cm) ve kiloları (kg) birimi ile ölçülerek kaydedildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik kan basınçları ERKA marka

manometrik tansiyon aleti ile koldan manuel olarak ölçülerek kaydedildi. Tüm deneklerin TEKHARF ve FRAMİNGHAM skalalarına göre risk sınıflaması yapıldı.

### **3.4.Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması:**

Kan örnekleri hastalarda sabah saatlerinde aç karnına olacak şekilde antekubital venden alındı. ADMA dışındaki örnekler aynı gün biyokimya laboratuvarında çalışıldı ADMA için EDTA'lı tam kan tüpüne alınan kan örnekleri santrifüj edildi. Santrifüje edilen örnekler -80 derecede saklandı ve toplu olarak çalışıldı. Deneklerin tamamının Açlık kan şekeri(AKŞ) ,LDL, HDL, Total kolesterol (Total K), Triglicerid(TG), Kreatinin(Cre), High sensitive C reaktiv protein(HSCR), Homosistein ve ADMA seviyelerine bakıldı.

Deneklere biyokimya laboratuvarında AKŞ, LDL, Total K, HDL, TG, Cre. biyokimya cihazı Architect C 8000 Abbott ile çalışıldı bu işlemlerden AKŞ hegzokinase, Total K enzimatik kolorimetrik, TG ghyserol phosphate oxidase, HDL ve LDL değerleri homojen direct enzimatik kolorimetrik, Cre ise Alkaline picrate yöntem ile bakıldı. Homosistein ve HSCR Immulite 1000 siemens cihazı ile çalışıldı. Homosistein chemiluminescent compotetive immun ölçüm HSCR chemiluminescent immunometric ölçüm metodu ile değerlendirildi.

ADMA değerlendirilmesi için serum örnekleri ticari kitin prospectüsünde belirtildiği gibi ölçüm yapılacağı güne kadar -80 santigrat derecede donduruldu ve ölçüm yapılacağı zaman uygun şekilde çözündürülerek oda sıcaklığına getirildi ve Bio-Rad 680 model microplate reader cihazında ELİSA(enzim bağlı immunsorbant ölçüm )metodu ile değerlendirildi.

### **3.5.İstatistiksel Analiz:**

İstatistiksel analiz: Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programına yüklendi. Grupların verilerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilks yöntemleri ile değerlendirildi. Normal dağılımı olan grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden Student T Testi ve Ki-kare testleri kullanıldı. Dağılımı normal olmayan sayısal veriler Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde numeric değişkenler Pearson, kategorik

değişkenler Spearman analizi ile değerlendirildi. P değeri 0.05 den küçük olması anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR:

Bu çalışmada risk grubunda 52, kontrol grubunda 26 olmak üzere toplam 78 denek değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınan bireylere demografik özellikler açısından baktığımızda (Tablo 5) şu özelliklerle karşılaştık: Çalışmaya alınan 52 kişilik risk grubunun 25'i kadın 27'si erkek, kontrol grubunda ise 13 kadın 13 erkek vardı.

Düzenli egzersiz yapanların sayısı kontrol grubunda 5 risk grubunda 9 idi. Diyabeti olanlar çalışmaya alınamamıştı(Bölüm3.2.). Hiperlipidemi öyküsü kontrol grubunda 8 risk grubunda 18 kişide vardı.

Sigara içen kişi sayısı kontrol grubunda 8 risk grubunda 26 kişi idi. Alkol tüketen kontrol grubunda 3 risk grubunda 6 kişi vardı.

Yaş ortalaması risk grubunda  $31\pm6$  kontrol grubunda  $32\pm5$  idi ve p değeri anlamlı değildi. Boy ortalaması kontrol grubu ve risk grubunun her 2'sinde de  $167\pm8$  cm iken ağırlık ortalaması risk grubunda  $76\pm15$  kg, kontrol grubunda  $69\pm15$  kg idi. ( $p=0.05$ ).

Bel çevresi ortalama değeri risk grubunda  $91\pm13$  cm, kontrol grubunda  $82\pm15$  cm ( $p=0.01$ ) olarak değerlendirildi.

Sistolik kan basıncı ortalama değeri risk grubunda  $114\pm19$  milimetre civa(mmHg), kontrol grubunda  $112\pm7$  mmHg olarak ölçüldü( $p=0.726$ );Diyastolik kan basıncı ortalama değeri risk grubunda  $76\pm8$ , iken kontrol grubunda  $72\pm8$  idi( $p=0.022$ ).

Deneklerin Biyokimyasal özelliklerine baktığımızda(Tablo6); AKŞ risk grubunda ortalama değeri  $98\pm10$  mg/dl olarak ölçülürken, kontrol grubunda AKŞ ortalama değerleri  $91\pm9$  mg/dl ( $p=0,0039$ ) ölçüldü. Bu ortalama değerler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi.

Kan LDL değeri ve Total K ortalama değerleri risk grubun da sırasıyla  $107\pm43$  ve  $177\pm47$  iken; kontrol grubunda  $108\pm29$  ve  $176\pm38$  olarak ölçüldü. P değeri sırası ile 0.986 ve 0.952 idi. İki grup arasında fark yoktu.

**TABLO.5 Deneklerin Demografik ve Klinik Özellikleri**

DEĞERLER	Kontrol(n=26)	Riskgrubu(n=52)	P Değeri
AĞIRLIK(KG)	69 ± 15	76 ±15	±0,05
BOY(CM)	167±8	167±8	0,992
BEL ÇEVRESİ(CM)	82±15	91±13	0,01
YAŞ (YIL)	32±5	31±6	0,529
SİSTOLİK KAN BASINCI(mmHg)	112±7	114±19	0,726
DİASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	72±8	76±8	0,022

Değişken	Kontrol	RiskGrubu	P Değeri
DÜZENLİ EGZERSİZ YAPAN	5	9	0,343
KADIN	13	25	0,873
HİPERLİPİDEMİ	8	18	0,734
SİGARA İÇEN	8	126	0,108
ALKOL KULLANAN	3	6	0,795

**TABLO.6:** Deneklerin Kan Biyokimya Değerleri

DEĞERLER	Kontrol(n=26)	Risk grubu (n=52)	P Değeri
AKŞ	91±9	98±10	0,003
LDL	108±29	107±43	0,986
TOTALKOLESTEROL	176±38	177±47	0,952
HDL	49± 11	41±10	0,006
TG	99±74	141±90	0,041
CREATİN	0,83±0,2	0,79±0,1	0,207
HSCR P	3±4	4±6	0,226
HOMOSİSTEİN	14±9	11±8	0,203
ADMA	0,7±0,1	0,8±0,1	0,402

Kan TG değerleri ölçümünde her 2 grup arasında fark bulundu. TG ortalama değeri risk grubunda 141±90, kontrol grubunda 99±74 (p=0.04) olarak değerlendirildi.

Kan kreatin değerlerinde de her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Risk grubunda kan kreatin ortalama değeri 0.79±0,1, kontrol grubunda 0.83±0,2 ve p= 0.207 olarak kaydedildi.

HSCR P değerleri risk grubunda ortalama 4±6, kontrol grubunda 3±4 (p=0.203) olarak değerlendirilirken yine her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Homosistein değerleri risk grubunda ortalama 11±8. kontrol grubunda ortalama 14±9 (p=0.203) sonuçları ile istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 6).

Risk grubu ve kontrol grubuna Framingham risk skoru, Framingham risk yüzdesi ve TEKHARF risk skoru açısından bakıldığında; TEKHARF risk skoru için iki grup arasında anlamlı fark bulundu. Riskli grupta TEKHARF risk skoru puan ortalaması daha fazla idi. TEKHARF için kontrol grubu 3±6, risk grubu 6±6 (p=0.035) olarak bulundu (Tablo 7).

**TABLO 7:** Deneklerin Risk Kontrol Tablosu

	Kontrol Grubu	Risk Grubu	P
TEKHARF RİSK SKORU	3±6	6±6	0,035
FRAMİNGHAM RİSK SKORU	1±6	3±7	0,357
FRAMİNGHAM RİSK YÜZDESİ(10yıllık)	1,7±1	2±1,8	0,49

Framingham risk skorum sistemi açısından iki grup arasında risk farklı bulunmadı. Framingham risk skoru için kontrol grubu ortalama risk puanı 1±6, risk grubu 3±7 (p=0.357) olarak bulundu. Framingham skoruna göre 10 yıl içinde kalp krizi geçirme riski yüzdesi kontrol grubu için ortalama 1,7±1 ve risk grubu için 2±1,8 (p=0.49) bulundu(Tablo7).

**TABLO 8:** Risk Skorları korelatları

	TEKHARF		FRAMİNGHAM	
	r	p	r	p
Yaş			0,476	<0,001
Belçevresi	0,691	<0,001	0,284	<0,012
Tansiyon sistol	0,271	<0,016	-	-
Tansiyondiyastol	0,481	<0,001	-	-
LDL	0,503	<0,001	0,460	<0,001
HDL	0,634	<0,001	0,297	<0,008
Totalcholesterol	0,507	<0,001	0,485	<0,001
TG	0,594	<0,001	0,444	<0,001
Creatin	0,497	<0,001	-	-
Homosistein	-	-	0,237	<0,037



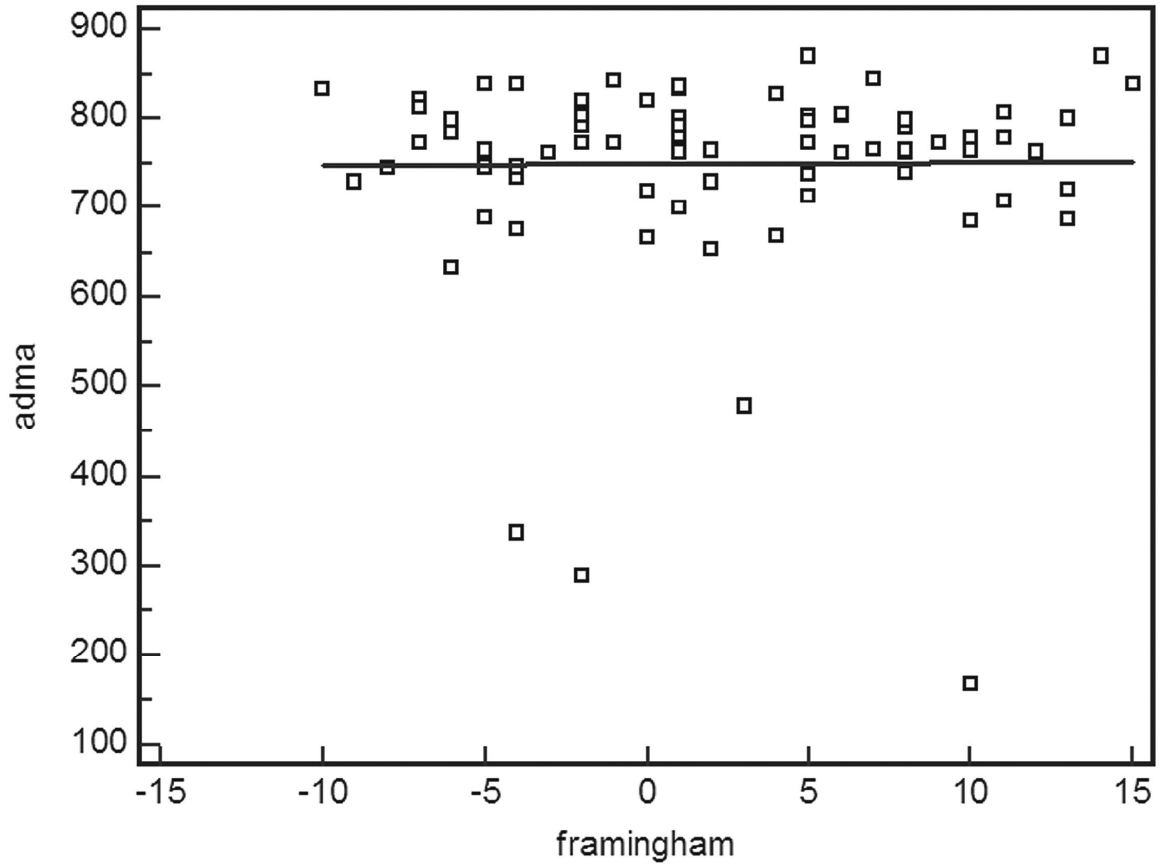
Framingham risk skorlaması ile yaş, bel çevresi, LDL, HDL, Total K, TG, Homosistein değerleri korelasyon gösterdi(Tablo 8). TEKHARF risk skorlaması ile, bel çevresi, Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, LDL, Total K, TG, Cre değerleri korelasyon gösterdi (Tablo 8).

**ADMA** Değerleri kontrol grubunda  $0,7\pm 0,1$  mikro mol/l ve risk grubunda  $0,8\pm 0,1$  mikro mol/l ( $p=0,402$ ) olarak bulundu. Bu sonuç risk grubunda hafif bir yükselme eğilimi gösterse de istatistiksel önem taşımamaktadır. (Tablo 6)

Risk skorları ile yapılan değerlendirmelerin ADMA seviyeleri ile olan ilişkilerine bakıldı.

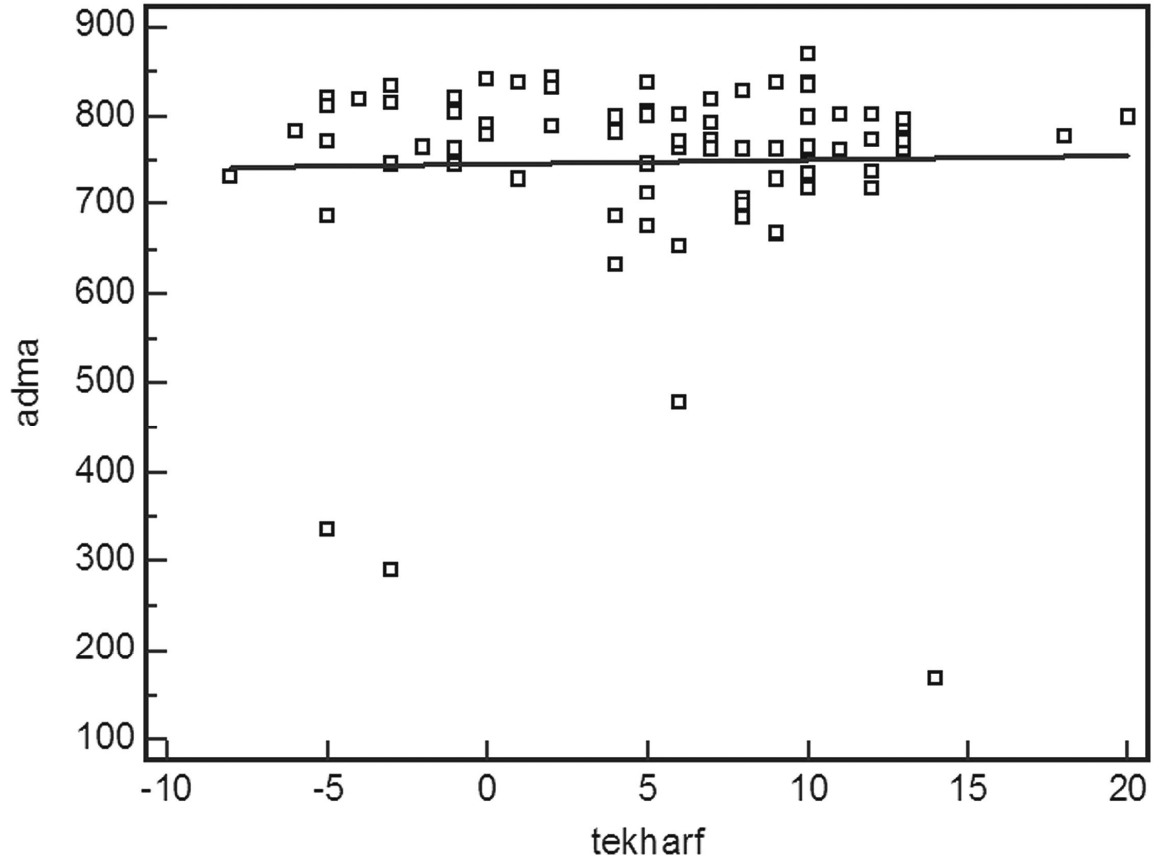
Serum ADMA değerleri Framingham risk skoru sonuçları ile korelasyon göstermemiştir(Tablo9).

**Tablo 9:** Framingham risk skoru Serum ADMA seviyeleri Korelasyon analizi



Serum ADMA değerleri TEKHARF skoru puanlaması ile korelasyon göstermemiştir(Tablo 10).

**Tablo 10:** TEKHARF skoru puanlaması, Serum ADMA değerleri Korelasyon Analizi



## 5. TARTIŞMA

KVH gelişmiş ülkelerde ölümün en sık rastlanılan nedenidir<sup>42</sup> KAH klinikte karşımıza gürültülü bir tablo ile çıkmaktadır. (Şekil 5). Tanı çoğu zaman hasta ancak klinik belirti verdikten sonra konulmaktadır. Akut Miyokard Enfarktüsü (AMI) insidansı bilinmemekle beraber önemli bir kısmı henüz hastaneye gelmeden ilk yarım saat içerisinde kaybedilmektedir<sup>43</sup>. Ayrıca MI ya da akut koroner sendromlar sonrası sekonder koruma daha pahalı ve hasta için de daha çilelidir. Böylesine önemli bir hastalığı ve onun en önemli nedeni olan aterosklerozu öngörebilmek ve sonrasında buna yönelik önlemlerin ilk adımını atmak primer koruma tedbirlerini gerekli kişilere erken yaşlarda daha agresif uygulayabilmek tüm kardiyologların hayali olmuştur.

Bu amaçla bir taraftan yüksek risk faktörleri araştırılıp bunlarla ilgili sınıflandırmalar geliştirilirken diğer yandan biyokimyasal ve genetik belirteçler üzerine araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Bu çalışmada da birinci derece yakınlarında erken yaşta MI geçiren dolayısı ile ailesel olarak yüksek riskli olan grupta ADMA seviyelerinin henüz genç yaşta aterosklerozun bir biyokimyasal öngördürücüsü olup olmadığı test edilmiştir.

Ailesel olarak yüksek risk taşıdığı düşünülen 52 kişi çalışmaya alınmıştır. 52 kişinin ortak özelliği olarak birinci derece yakınlarında erken yaşta dökümante edilmiş STEMI ya da NSTEMI (bölüm 3,2.) geçirmeleri seçilmiştir. Kontrol grubu olarak ise birinci derece yakınlarında KAH öyküsü olmayan kişiler alınmıştır. Bir diğer ortak özellik ise her iki grupta da deneklerin 20–40 yaş arası kişilerden seçilmesidir.

Aterosklerozun kısmen de olsa genetik olarak belirlendiği çok sayıda araştırmacı tarafından gösterilmiştir<sup>44</sup>. Aile öyküsünün KAH için risk faktörü olduğu uzun yıllardır kabul edilmektedir<sup>2,38</sup>.

Bu nedenle kan ADMA seviyelerinin bir prediktör olup olmayacağı araştırılırken risk grubu olarak aile öyküsü alınmış ve özellikle Framingham ve TEKHARF de yoğunlaşılan parametreler çerçevesinde bir değerlendirilme yapılmaya çalışılmıştır.

Boy uzunluğu skora sistemlerinde literatürde çok fazla kullanılan bir parametre değildir. Demografik bir özellik olarak ancak çalışmanın geliştirilmesi ve alt grup analizi yapıldığında belki vücut kitle indexi hesaplanabilir düşüncesi ile

çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmamızda vücut kitle indexi değerlendirilmemiştir. Boy uzunluğu için her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır(Tablo 5).

Gruplar arasındaki vücut ağırlığı ortalamasına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmektedir(Tablo5). Risk grubu daha kiloludur. Obesite, ağırlık artışı hem kadınlarda hem de erkeklerde KAH için risk artışı ile birlikte ve bu çok sayıda araştırma ile gösterilmiştir<sup>45</sup>.

Bel çevresi AHA' ya göre erkeklerde 102 santimetrenin(cm), kadınlarda 88 cm üzeri KAH açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir<sup>40</sup>. Bizim çalışmamızda bel çevresi ortalaması; risk grubu ile kontrol grubu arasında farklı bulundu. Risk grubunda daha yüksekti, fakat bu yüksek oran ortalamada 91 cm(TABLO 5) ile AHA yüksek risk limitinin altında gerçekleşti. Bunun çalışmada kadın erkek ayırım yapılmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Bel çevresi hem TEKHARF hem de Framingham risk skorlaması ile korelasyon gösterdi.

Yaş, koroner arter hastalığında en önemli risk faktörlerinden birisidir<sup>19</sup>. Risk skorlarının tamamında yer alır(Tablo 5) . Bizim çalışmamızda her iki grup arasında bir fark yoktu. Bu ADMA' nın mümkün olduğu kadar bağımsız değerlendirilebilmesi için kontrol grubunu risk grubuna benzer yaş gruplarından seçmemize bağlıydı. Çalışmamızda yaş ile Framingham risk skoru arasında korelasyon saptandı aynı korelasyon TEKHARF skorlaması ile yoktu.

HT ateroskleroz için risk faktörüdür. Hipertansiyonun doğal seyrinde endotel disfonksiyonu gelişir. Sistolik kan basıncı toplam kardiyovasküler mortalite açısından diyastolik kan basıncı kadar önemlidir<sup>42</sup>.

Bizim çalışmamızda sistolik kan basıncı iki grup arasında fark göstermezken, diyastolik kan basıncı risk grubunda daha yüksek bulundu.(Tablo 5).. Hem diyastolik hem de sistolik kan basıncı değerleri TEKHARF risk skorlaması ile korelasyon gösterirken, Framingham risk skorlaması ile korelasyon göstermedi(Tablo 8). İki grup arasında Sistolik kan basıncı açısından istatistiksel fark göremeyişimizin nedeninin, çalışmaya alınan grubun esansiyel HT gelişimi için genç bir grup olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Diyabet hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisi KVH'dan kaybedilmektedir. Diyabet KAH ilişkisi kadınlarda daha belirgindir<sup>46</sup>. ADMA seviyelerinin diyabet hastalarında yükseldiği gösterildiğinden çalışmamızda tanı konulmuş diyabeti olanlar dışlanmıştı (Bl 3,2.) . Bulgularımızda AKŞ risk grubunda daha yüksekti. Tip 2

Diyabetin de ailesel geçişi ve diyabet KAH birlikteliği göz önüne alındığında risk grubunun diyabete eğilimi olduğu söylenebilir.

Kanda yükselmiş LDL seviyeleri, KAH gelişmesinde ve ilerlemesinde iyi bilinen bir faktördür. LDL'nin en az 15 farklı alt türü mevcuttur. Bunların hepsi aynı aterosklerotik etkiye sahip değildir<sup>48</sup>. Bizim alışmamızda LDL seviyeleri her iki grupta benzer bulundu. Bu alt grup analizlerinin yapılmamış olmasına bağlanabilir. TEKHARF risk skorlaması ve FRAMİNGHAM risk skorlaması ile korelasyon göstermesi ise literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Aterosklerotik vasküler hastalık riskinin plasma kolesterol düzeyleri ile doğrudan bağlantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır<sup>48</sup>. Hiperkolesteremi hemen daima LDL artışı ile birlikte dir<sup>49</sup>. Kolesterol ve Ateroskleroz arasında nedensellik ilişkisi farmakolojik olan<sup>50,51</sup> ve olmayan<sup>52</sup> metotlarla gösterilmiştir. Bizim alışmamızda Total K ve LDL profilinin her ikisi de gruplar arasında beklediğimizin aksine benzer bulundu (TABLO 6). Bu tablo, deneklerin genç olması (yaş ortalaması 30), hiperlipidemi için ayrıca risk faktörü olan Diyabetli<sup>47</sup> hastaların dışlanması gibi nedenlere bağlı olabilir. Diğer taraftan LDL artışı literatür bilgilerimizle uyumlu olarak Framingham risk skorlaması ve TEKHARF risk skorlaması ile korelasyon göstermiştir.

HDL düşüklüğü ve KVH riski arasında diğer lipid parametrelerinden bağımsız, ters yönlü ve kuvvetli bir ilişki vardır. Genel olarak HDL'deki her 1mg/dl artış KVH riskinde %2–3 azalma ile ilişkilidir<sup>53,54</sup>. ATP III kılavuzunda düşük HDL değeri 40 mg/dl altı olarak tanımlanmıştır. Kılavuzda HDL artışının KVH riskte azalmaya yol açtığı, ancak bu azalmanın diğer lipid ve lipid dışı faktörlerden bağımsız olup olmadığının bilinmediği belirtilmiştir<sup>55</sup>. Biz, bulgularımızda bu bilgilerle uyumlu olarak HDL değerlerinde risk grubu ve kontrol grubu arasında fark bulduk ve kullandığımız risk skorları Framingham ve TEKHARF ile korelasyon gözledik.

Son yıllara kadar TG yksekliliğinin KAH için risk faktörü olduğu gösterilememiştir. TG'lerin aterosklerotik plakta birikim yapmaması, Lipoprotein metabolizmasının kompleks yapısı ve birbiriyle ilişkili olması bunun nedenleri olarak düşünülebilir. Daha yeni çalışmalarda TG'lerin KVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olara ortaya çıkması TG'lere olan ilgiyi arttırmış ve ATPIII kılavuzunda serum TG düzeyleri için sınıflama yapılmıştır. Buna göre 150mg/dl altı normal, 150–199 mg/dl hafif yüksek, 200-499mg/dl yüksek, 500mg/dl üstü çok yüksek olarak

değerlendirilmiştir<sup>56,57</sup>. Bu çalışmada da risk grubunda TG değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. TG ortalama değeri risk grubunda 141mg/dl olarak gerçekleşti. Bu ATP'ye göre normalin üst sınırında bir değerdir. TG değerlerinin TEKHARF ve Framingham skorları ile korelasyon göstermesi de TG değerlerinin Ateroskleroza öngörmede değerli olduğunu düşündürmektedir.

İskelet kaslarında bulunan ve diyetle aldığımız kreatin molekülünün metabolizması sonucu kreatinin oluşur. Kreatinin yeteri kadar temizlenemediğinde kanda seviyesi artar ve klirensi azalır, bu da kronik böbrek hastalıkları ile ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığı ise KV hastalık açısından bağımsız bir risk faktörüdür<sup>58</sup>. Kreatin düzeyleri 1.4-2.3 mg/dl olan 1400 hastanın kreatin düzeyleri normal olan kişilerle karşılaştırıldığı HOPE çalışmasında kreatinin seviyesi yüksek grup ölüm ve KV olaylar açısından % 40 daha riskli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kreatinin düzeyleri TEKHARF skoru ile korelasyon gösterirken; Cre. kan değerleri ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu da çalışma grubumuzdaki deneklerin sağlam kişilerden seçilmesi ve yaşlarının genç olması ile ilgili olabilir.

Homosistein metiyoninden oluşan sülfür içeren esansiyel bir aminoasittir. Serumda normal olarak düşük düzeyde (5–15 µmol/L ) homosistein bulunmaktadır. Homosistein metabolizmasındaki enzimlerin genetik defektleri homosistein seviyelerini belirgin olarak yükseltir. Serumda homosistein düzeyinin artması tromboza yatkınlığa, oksidatif stres durumuna ve endotel fonksiyonlarında bozulmaya ve nihayetinde ateroskleroza neden olur<sup>59</sup>. Homosistein, kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörüdür<sup>60</sup>. Diğer bir görüşe göre de homosistein KVH için bir neden olmaktan çok bir belirteçtir<sup>61</sup>. Bizim bulgularımızda homosistein her iki grup arasında fark göstermez iken Framingham risk skoru ile korelasyon göstermiştir.

Daha önce CRP'nin sadece bir inflamatuvar belirteci olduğu düşünülürken günümüzde CRP'nin kendisinin de proinflamatuvar ve proaterojenik özellikler taşıdığı gösterilmiştir. CRP endotel hücrelerini adezyon moleküllerini ifade etmeleri ve sitokinleri salgılamaları için uyarır<sup>62</sup>. CRP endotelial NOS salınımını azaltır<sup>63</sup>. Diğer taraftan CRP'nin bu özelliklerine Kullo tarafından Mayo Clinic Cardiology'de ihtiyatla yaklaşmakta ve CRP'ye 'her ne kadar birkaç tane aterojenik özellik yüklenmiş olsa da, CRP'nin koroner aterosklerozun boyutundan çok plak instabilitesini ve inflamasyonunu yansıtabileceği' kabul edilmektedir<sup>64</sup>. Bizim çalışmamızda risk grubu ve kontrol grubu arasında kan CRP değerleri arasında bir fark yoktu. CRP değerleri

Framingham ve TEKHARF Risk skorları ile korelasyon göstermedi. Çalışmaya alınan risk grubun da; aterojenik plak olsa dahi, deneklerin sağlam kişilerden seçilmiş olması dolayısı ile unstabil plak beklemediğimiz göz önüne alındığında bu sonuç Kullo'nun textbook<sup>64</sup> bilgileri ile uyumlu idi.

KAH prediksyon yöntemlerinden Framingham risk skoru ile puanlama da çalışmamızda iki grup arasında fark gözlenmez iken TEKHARF risk skoru iki grup arasında anlamlı olarak farklı idi ve TEKHARF risk skoru ile korelasyon gözlendi. TEKHARF'le korelasyon ve farklılık zaten beklediğimiz sonuçtu. Framingham risk skoru ile uyumsuzluk Framingham verilerinin bir yabancı populasyon kaynaklı olması, TEKHARF risk skorunun temel olarak Türk populasyonuna göre geliştirilmiş olmasına bağlı olabilir. Framingham populasyonu büyük oranda Amerikada ki Avrupa orijinli beyazlardan oluşmuştur<sup>65</sup>.

NO vasküler ve kardiyak fonksiyonların önemli bir düzenleyicisidir. NO sentezinin ADMA düzeylerindeki yükseklik nedeniyle inhibe edilmesi çeşitli hastalıkların vasküler patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır. Ateroskleroz ve yüksek ADMA konsantrasyonları arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır<sup>5,6,7,33</sup>. ADMA ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir<sup>25,32</sup>.

CARDIA çalışmasında genç yetişkinlerde ADMA'nın koroner arter kalsifikasyonu ile diğer faktörlerden bağımsız olarak birlikte olduğu ve ateroskleroz başlangıcının markeri olarak yararlı olabileceği bildirilmiştir<sup>9</sup>.

Hiperlipidemi ile serum NO ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar vardır<sup>66,67</sup>. Yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda yüksek serum ADMA düzeylerinin oksidatif stresin artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada 6 haftalık rosuvastatin tedavisi ile ADMA düzeylerinde azalma sağlanmış ve endotel fonksiyonlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir<sup>66</sup>.

Oğuz ve Uzunlulu'nun yaptığı bir çalışmada ise metabolik sendrom tanısı konan hastalara fluvastatin tedavisi verilmiş ve bu hastalarda endotel fonksiyonlarının göstergesi olan serum ADMA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada endotel disfonksiyonu ile ilişkili durumlarda serum ADMA düzeylerinin azaltılmasının tedavinin esas amacı olması gerektiği belirtilmiştir<sup>67</sup>

Böger ve ark'nın yaptığı çalışmada da genç, asemptomatik hiperkolesterolemili kişilerde serum ADMA düzeylerinin yüksek olduğu ve yüksek ADMA düzeyleri ile bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ve azalmış idrar nitrat atılımı arasında ilişki

olduğu saptanmıştır. Bu kişilere intravenöz L-arginin infüzyonu ile ADMA düzeylerinde azalma ve endotel fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir<sup>32</sup>

Böğer ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışmada ADMA'nın yükselmiş

serum seviyelerinin tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış ile birlikte olmasına rağmen KVH hastalıklarda bu artışın olmadığı bildirilmiştir. Bu sonucun temelde Diyabeti olmayan hastalarda alındığı, Diyabeti olanlarda ise böyle olmadığı biidirilmiştir<sup>6</sup>.

Yine bir çalışmada KAH için yüksek riskli 18–40 yaş arası premenepozal kadınlarla erkekler karşılaştırılmıştır. Yüksek risk olarak hiperlipidemi ve aile öyküsü alınan bu çalışmada; premenepozal kadınlarda KAH oranı erkeklere göre daha düşük olmasına rağmen, ADMA seviyeleri ve CRP seviyeleri her iki grupta benzer bulunmuştur<sup>8</sup>.

Bizim alışmamızda kan ADMA seviyeleri 0,1µmol/L ailesel risk taşıyan grupta daha yüksek bulunmasına rağmen kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. ADMA ile değişkenlerin hiçbirisi ile bir korelasyon saptanmamıştır.

**ÇALIşMANIN KISITLILIKLARI:** Hasta sayısının az olması, sigara içenlerin çalışmadan dışlanmaması.



## **6. SONUÇ:**

Ateroskleroz için ailesel yüksek risk taşıyan kişilerde kan ADMA düzeyleri, ailesel risk taşımayan kişilere göre daha yüksek değildir.

Ailesinde KAH öyküsü olan ancak düşük riske sahip bireylerde kan ADMA değerleri mevcut risk tahmin yöntemlerine ek fayda sağlamamaktadır.

## 7.ÖZET

Koroner Arter Hastalığı Aile Öyküsü Olan Sağlıklı Bireylerde ADMA(Asimetrik dimetilarjinin)Seviyesinin geleneksel Risk Skorlama Yöntemleri ile İlişkisi

**Amaç:** KAH Dünyada ve Türkiye’de en sık ölüm nedenidir, Koroner Arter Hastalığı’nın önemli bir kısmı Ateroskleroz nedeni ile meydana gelmektedir. Ateroskleroz’un değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri bulunmakta ve gün geçtikçe bunlara yenileri eklenmektedir. Asimetrik dimetilarjinin insanda nitrik oksit biyosentezinin majör inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda plazma Asimetrik dimetilarjinin düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Asimetrik dimetilarjinin seviyelerinin Aterosklerozu ve Endotel disfonksiyonunu öngörmeye; mevcut risk faktörlerine, ya da belirteçlere ilave bir katkı sağlayıp sağlayamacağı değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya birinci derece yakınları erken yaşta Miyokard Enfarktüsü geçiren, aile öyküsü nedeni ile yüksek riskli, yaşları 20–40 arasında 52 sağlıklı birey ile benzer yaş grubunda 26 birey alınmıştır. Çalışmaya alınan deneklerin sigara, diyabet, hiperlipidemi gibi klasik, homosistein ve CRP gibi yeni risk faktörleri; Framingham ve TEKHARF risk skorları ve kan ADMA seviyeleri kıyaslanmıştır.

**Bulgular:** Yapılan değerlendirme sonunda AKŞ, TG, HDL, Diyastolik Kan Basıncı, bel çevresi, TEKHARF Skoru değerleri risk grubunda Ateroskleroz lehine anlamlı bulunmuştur. Total K, LDL, hsCRP, Homosistein, Cre, Framingham risk skoru değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. ADMA değerleri risk grubunda ortalama 0.1 µmol/L daha yüksek bulursa da istatistiki önem taşıyan bir fark gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Kan ADMA seviyeleri Aterosklerozu öngörmeye; mevcut risk faktörleri ve belirteçlere göre, ek bir fayda sağlamamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, Risk faktörleri, ADMA

**İletişim Adresi:** Kültür Mah. Rasim Bedir Paşa Bulvarı Kahvecioğlu Apt. No.64/6 DÜZCE

**Tel:** 0532 5982318 **E-mail:** [hulusim@gmail.com](mailto:hulusim@gmail.com)

## 8. SUMMARY

Relation of ADMA levels with conventional Risk Score Systems in Healthy Subjects who had family history of Coronary Artery Disease

**Aim:** Coronary artery disease is the most common cause of death in Turkey and the world. The leading cause of CAD is atherosclerosis. There are modifiable and permanent risk factors of atherosclerosis and the number is increasing. ADMA is the major inhibitor of nitric oxide synthesis in humans. It has been shown that increased levels of ADMA is associated with endothelial dysfunction and increased atherogenesis. In this study we aimed to investigate whether there is Relation of ADMA levels with conventional risk score systems in healthy subjects who had family history of coronary artery disease.

**Methods:** Fifty two healthy relatives within 20-40 years old of whom first degree relatives had myocardial infarction at young ages and 26 age and sex matched control subjects were included in the study. Frequency of diabetes, hyperlipidemia, smoking habit and serum levels of homocystein, CRP and ADMA were compared between patient relatives and control subjects. Interaction of ADMA level with Framingham and TEKHARF risk scores were also compared.

**Results:** Fasting serum glucose, triglyceride, high density lipoprotein, diastolic blood pressure, waist circumference and TEKHARF score were increased in the subjects who had family history of MI. Total cholesterol, LDL, hsCRP, homocystein, creatinine and Framingham risk score were similar. ADMA levels were 0.1µmol/L higher in the risk group; however this difference could not reach significance.

**Conclusion:** Serum ADMA levels did not add beneficial data to the conventional CAD risk score systems.

**Key words:** Atherosclerosis, Risk factors, ADMA

Address: Kültür Mah. Rasim Bedir Paşa Bulvarı Kahvecioğlu Apt. No.64/6 DÜZCE

Tel: 0532 5982318 E-mail: [hulusim@gmail.com](mailto:hulusim@gmail.com)

## 9. KAYNAKLAR:

1-Perk J, Rosengren A, Dallongeville J, Prevention of Cardiovascular Disease:Risk Faktor Detection and Modification. In:Camm AJ,Lüsher TF,Serruys PW editörs.ESC Textbook 2007;243-267)

2-Allison TG. Coroner Heart Disease Epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA. editörs Mayo clinical Cardiolgy 2007;687-693)

3-Onat A, Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevelansı, Yeni koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. İn: Onat A. Editor. TEKHARF İstanbul 2005;19–27)

4-Dusting GJ,Fennessy P,Yin ZL,Gurevich V, "Nitric oxide in atherosclerosis:Vascular Protector or Villain?", Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology,25:34-41 (1998)

5- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. Cardiovascular Research 2003;59.824–833.

6-Böger RH, Sullivan LM,WangTJ,Maas R, Benjamin EJ, Schulze F ,Xanthakis V ,et.Plasma asymmetric Dimethylarginine and incidance of Cardiovasculer Disease and death in the community.circulation 2009;119: 1592-1600

7- Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. Annals of medicine 2006;38.126–136.

8-Tonstad S, Thorsrud H, Torjesen PA,Seljeftot I. Do novel risk Factors differ between men and women aged 18 to 39 years with a high risk of coronary heart disease? Metabolism Clinical and experimental 56 2007:260–266

9-Irribarren C,Husson G, Sydow K, Wang B,Sidney S, CookeJP. Asymmetric dimetyl-arginine and coronary artery calcification in young adults entering middle age: the Cardia study.European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.2007;14, 222-229

10-Paiva H, Laakso J, Ruukonen I, Luomala M et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA), nitrate and the indices of low- density lipoprotein oxidation. Clin Chim Acta 2006;371,97–101.

11- Wang D, Strandgaard S, Iversen JS, Wilcox CS. Asymmetric Dimethylarginine, Oxidative Stress and Vascular Nitric Oxide Synthase in Essential Hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;295:1152–56.)

12- Yada T, Kaji S, Akasaka T et all. Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments. Clin Hemorheol Microcirc 2007;37(3):269–76.)

13- Böger RH, Schwedhelm E, Maas R, Quispe-Bravo S, Skamira C. ADMA and oxidative stress may relate to the progression of renal disease: rationale and design of the VIVALDI study. *Vasc Med* 2005;10:97–102.)

14- Hori T, Matsubara T, Ishibashi T et al. Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2003;67:305–311.)

15- Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol programı, Risk Faktörlerine yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı. SB, TSHGM YAYIN NO:743 2008:8-11

16- Gaziano JM, Manson JE, Ridker PM. KAH'nın Primer ve Sekonder Profilaksisi. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E editors. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7. Edt. 2005:1057–1081.

17- Sweitzer NK, Douglas PS. Bayanlarda Kardiovasküler Hastalıklar. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E editors. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* . 7. Edt. 2005:1951–1962.

18- Paramsothy P, Knopp RH. Östrojen, Kadın cinsiyet ve Kalp Hastalığı Topol EJ editor. 2008;121–132

19- Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart diseases Philadelphia*. 2005: 921-938

20- Stary HC, Chandler B, Dinsmore RE, Fuster V, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological a classification of Atherosclerosis. A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, *Circulation* 1995;92,1355–1374. 1995 American Heart Association.

21- Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002;8:403-9

22- Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998;97,2307–2316

23- Worthley SG, Osende JI, Helft G, Badimon JJ, Fuster V. Coronary Artery Disease: Pathogenesis And Acute Coronary Syndromes. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. Vol.68 No.3 May 2001; 167–181.

24- Hirata Y, Nagada D, Nishimatsu H, Suzuki j Nagai RH. Diagnosis and Treatment of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Disease. In *Heart j*. 2010 Jan;51(1): 1-6.

25- Önder R, Barutçuoğlu B, NO Yapımında veya Aktitesinde Bozulma Endotel 2007,67–120

26-Landmesser U,Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20: 547–51

27-Tesfamariam B.Endotel Fonksiyonu Üzerinde HMG-CoA redüktaz İnhibitörlerinin Etkileri.*American Journal of cardiovascular Drugs* 2006;1(3):25-29  
28–23-Foody JM. Koruyucu Kardiyoloji 2006;1–28

29-Kern MJ. Coronary Blood Flow and Myocardial ischemia.In: ZipesDP,Libby P, Bonow Ro, Mann DL, Braunwald E editors.Braunwald's Heart Diseases. Philadelphia 2005;1103–1127

30-Konkle BA,Schafer AI. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular Disease. In: ZipesDP, Libby P, Bonow Ro, Mann DL, Braunwald E editors.Braunwald's Heart Diseases. Philadelphia 2005;2067-2090

31- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–575.

32- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98,1842–1847.

33-Selçuk MD, Selçuk H,Temizhan A, Maden O,The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals . *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2008;36.150–155

34- Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor of Nitric oxide Synthase , Explains the ‘L- Arginine Paradoks’’ and Acts as a Novel Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Nutrition* 2004;134:2842–2847

35- Dayoub H, Achan V, Adimoolam S et al. Dimethylarginine Diaminohydrolase regulates nitric oxide syntesis. Genetic and pathological evidence. *Circulation* 2003;108:3042–3047.

36-Rudd JHF, Davies JR, Weissberg L.Aterosklerotik Biyoloji ve hastalığın Epidemiyolojisi In: Topol EJ 2008;1:1–12)

37- Antman EM, Braunwald E.ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed 207:1207-1230 .

38- Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel On Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults(Adult Threatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung,and Blood Institute. National Institutes of Healt, NIH Publication no. 02-5215 Semptember 2002.

39- Greenland P, Abrahams J, Aurigemma Glikoprotein IIb/IIIa reseptör, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic

40- Maron DJ, Ridker PM, Grandy SM, Pearson TA. Preventive Strategies For Coronary Heart Disease. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA. Poole-Wilson P editors. Hurst's The Heart 12. ed. 2008; 1203-1229

41- Onat A. A Proposed Scoring Scheme for Assessing Coronary Risk in Turkish Adults Türk Kardiyoloji Derneği Arş 2002; 30:604-611

42- Ridker PM, Libby P. A Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E editors. Braunwald's Heart Diseases. Philadelphia 7ed. 2005:939-954

43- Topol EJ, Werf VD. Akut Miyokard İnfarktüsü: Erken Tanı ve Tedavi. Topol EJ editor. 2008; 280-299.

44- Smith SC, Milani RV, Arner DK, et al. Atherosclerotic Vascular Disease conference: Writing Group II: risk factors. Circulation 2004; 109(21):2613-2616

45- Hu G, Lakka A, Lakka H\_M, Tuomilehto J. Overweight, physical inactivity, insulin resistance, impaired glucose tolerance, diabetes, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. In D'Agostino R, Graham IM. Managing Cardiovascular risk: 2007; 12-25

46- Frye RL, Holmes DR. Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease . In: Murphy JG, Lloyd MA. editörs Mayo clinical Cardiology 2007; 735-740

47- Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş. Diyabetin kronik komplikasyonları. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2007; 11-21, 95-117

48- Jimenez FI, Johnson JS, Somers VK, Grau GT. Dyslipidemia and Classical Factors for Atherosclerosis. In: Murphy JG, Lloyd MA. editörs Mayo clinical Cardiology 2007; 715-724

49- Faergeman O. Management of specific risk factors- Lipids. . In D'Agostino R, Graham IM. Managing Cardiovascular risk: 2007; 36-53

50- The Coronary drug Project Research group. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease JAMA 1975; 231:360-381

51- Lipid Research clinics program. The Lipid Research clinics Coronary Primary prevention Trial results II. The Relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol Lowering. JAMA 1984; 521:365-374

52- Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of program on the surgical control of the

hyperlipidemias(POSCH)N engl J Med 1990;323(14):946-955

53- Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(suppl):11-20

54- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL Cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301-1310

55- Briel M, Ferreira-Gonzales I, You JJ et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality; systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 2009 Feb 16; 338: b92 doi:10.1136/bmj.b92

56- Packard CJ, Saito Y. Non HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atherosclerotic Thromb* 2004; 11(1); 6-14

57- National Cholesterol Education Panel. Third report of the National cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment panel III) final report, *Circulation* 2002;3143-3421

58- Nicholls AJ, Heart and Circulation. In editors, Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis*. 2003;33;583-598

59- Frantzen F, Faaren AL, Alheim I et al. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998; 44; 311-16)

60- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049-1057)

61- Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48; 914-23)

62- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-2168)

63- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103:2531-2534)

64- Kullo IJ. Novel Risk Markers for Atherosclerosis, In: Murphy JG, Lloyd MA. *editors Mayo clinical Cardiology* 2007;725-733)

65- Heper G. Kardiovasküler Hastalık Risk Tahmin ve Tedavi Yaklaşımında Toplumsal Stratejiler. *Türk Kardiyoloji dergisi* 2000. cilt 3 sayı 4 10:34-44)



66- Lu T-M, Ding Y-A, Leu H-B et al. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology* 2004; 94:157-161.

67- Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int Heart* 2008; 49(3):303-311.

## 10. ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

### TABLolar

**Tablo 1:** Koroner arter hastalığı risk faktörleri

**Tablo 2:** Framingham Risk Skoru Puan Tablosu(Erkek)

**Tablo 3:** Framingham Risk Skoru Puan Tablosu(Kadın)

**Tablo 4:** TEKHARF Risk skor tablosu

**Tablo 5:** Deneklerin Demografik ve Klinik Özellikleri

**Tablo 6:** Deneklerin Biyokimyasal Değerleri

**Tablo 7:** Deneklerin Risk Kontrol Tablosu

**Tablo 8:** Risk Skorları korelatları

**Tablo 9:** Framingham risk skoru Serum ADMA seviyeleri Korelasyon analizi

**Tablo 10:** TEKHARF skoru puanlaması, Serum ADMA değerleri Korelasyon Analizi

### ŞEKİLLER

**Şekil 1:** TEKHARF verilerine göre koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren Şema

**Şekil 2:** TEKHARF'de ölüm sebebi dağılımını gösteren Şema

**Şekil 3:** 2005 yılı küresel ölüm nedenleri dağılımı

**Şekil 4:** sağ koroner arter de yağlı çizgilenmeler ve kalkık lezyonların prevalans haritası.

**Şekil 5:** Ateroskleroz Tipleri

**Şekil 6:** Endotelde fizyopatolojik denge

**Şekil 7:** Ateroskleroz gelişimi ve kliniğe yansıması

## 11. ÖZGEÇMİŞ:

1961 yılında Adıyaman'da doğdum. Antakya İstiklal İlkokulu, Antakya Merkez Ortaokulunu takiben 1977 yılında Antakya Lisesini bitirdim. 1977 yılında girdiğim İstanbul Teknik Üniversitesini bırakarak 1978 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine Başladım. 1984 yılında Tıp Fakültesini bitirdim. Mecburi hizmetimi Gaziantep'te, 16 ay süren askerlik görevimin tamamını Samsun'da yaptım. Görev süremın Uzmanlık eğitime başlayıncaya kadar olan kısmının önemli bir kısmını Yalova'da geçirdim. 1999-2000 yılları arasında Ankara'da Türkiye ve Ortadoğu Amme İdaresi Enstitüsü'nde KAMU YÖNETİMİ master'ı yaptım. AFETLERDE SAĞLIK YÖNETİMİ konusunda tez hazırladım. 2006 yılı başında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladım.

## 12.EK: ETİK KURUL

### KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	DÜZCE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BEÇİYÖRÜKLER KAMPÜSÜ/DÜZCE
TELEFON	0 380 542 14 16
FAKS	0 380 542 13 02
E-POSTA	

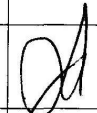
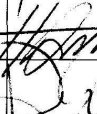
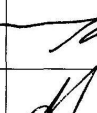
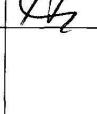
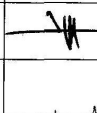
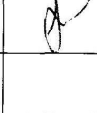





BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Koroner Kalp Hastalığına Ailesel Yatkınlığı Olan 20-40 Yaş Arası Sağlıklı Bireylerde ADMA Tayini"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	-		
	EUDRACT NUMARASI	-		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Hulusi SATILMIŞOĞLU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. E. Sinan ALBAYRAK		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Düzce Üniversitesi Hastanesi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Düzce		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	DÜZCE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
FAZ 3		<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
BE/BY		<input type="checkbox"/>		
DİĞER		<input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz:	
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA		<input checked="" type="checkbox"/>	Belirtiniz:	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>	

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:2010-4</b>	<b>Tarih:12.01.2010</b>
	Dr. Hulusi SATILMIŞOĞLU sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
<b>ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:</b>	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Yrd. Doç. Dr. Şerif DEMİR (Başkan)	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Davut ÖZEDEMİR	Enfeksiyon Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nuray YEŞİLDAL	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hakan UZUN (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Aytekin ALÇELİK (Üye)	Dahiliye Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Ecz. Devrim ALTAN (Üye)	Eczacı	Düzce İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Elvan GÜÇLÜ (Üye)	Hukuk	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Muhammed ÇAKIR	Esnaf	-	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ertuğrul KAYA	Tıbbi Farmakoloji	Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mükerrem Bedizel AYDIN	Deontoloji	Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma