

T.C.
Harran Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER ARTER KALSİFİKASYONU İLE SERUM
PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Abdülkerim FİDAN
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali YILDIZ

ŞANLIURFA

2010

T.C.
Harran Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER ARTER KALSİFİKASYONU İLE SERUM
PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Abdülkerim FİDAN
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali YILDIZ

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurulu tarafından 934 nolu
kararla desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2010

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve becerilerini bizimle paylaşan bölüm başkanımız sayın Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ'a, bitirme tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Ali YILDIZ'a, değerli hocalarım sayın Yrd. Doç Dr. Yusuf SEZEN ve sayın Yrd. Doç. Dr. Ünal GÜNTEKİN'e ve çeşitli nedenlerle aramızdan ayrılmıő olan, eğitimimde emeği bulunan sayın Doç. Dr. Remzi YILMAZ ve sayın Doç. Dr. Mustafa GÜR'e minnet ve Őukranlarımı sunarım.

Öte yandan tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve poliklinik hemőireleri, yardımcı tıbbi personeli ve tüm hastane çalıőanlarına da teőkükür ederim.

Yaklaşık dörtbuçuk senelik zorlu uzmanlık eğitimim süresince yanımda olmadıkları halde beni sürekli destekleyen eőim ve çocuklarıma özellikle teőkükür ederim.

Dr. Abdülkerim FİDAN

2010 ŞANLIURFA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | v |
| TABLolar DİZİNİ | vi |
| KISALTMALAR | vii |
| ÖZET | ix |
| ABSTRACT | x |
| 1. Giriş ve Amaç | 1 |
| 2. Genel Bilgiler | 3 |
| 2.1. Koroner Arterlerin Anatomisi | 3 |
| 2.1.1. Koroner Ostiyumlar | 3 |
| 2.1.2. Sağ Koroner Arter | 4 |
| 2.1.3. Sol Koroner Arter | 5 |
| 2.2. Koroner Arter Hastalıkları | 6 |
| 2.2.1. Koroner Arter Hastalıklarının Epidemiyolojisi | 6 |
| 2.2.2. Doğal Süreç ve Patoloji | 6 |
| 2.2.3. Koroner Arter Hastalıklarının Prevalansı | 7 |
| 2.2.4. Risk Faktörleri | 7 |
| 2.2.4.1. Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması | 8 |
| 2.2.4.2. Düşük Risk Kriterleri | 9 |
| 2.2.4.3. Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Girişimsel Değerlendirmenin Başında Sınıflandırma | 9 |
| 2.2.4.3.1. Sigara | 10 |
| 2.2.4.3.2. Hipertansiyon | 11 |
| 2.2.4.3.3. Hiperlipidemi | 11 |
| 2.2.4.3.4. Metabolik Sendrom, İnsüline Direnç ve Diyabetes Mellitus | 12 |
| 2.2.4.3.5. Egzersiz, Kilo Verme ve Obezite | 12 |
| 2.2.4.3.6. Aterosklerotik Risk Faktörleri | 12 |
| 2.2.5. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığının Klinik Antiteleri | 13 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.5.1. Kronik Stabil Koroner Arter Hastalığı | 13 |
| 2.2.5.1.1. Sessiz İskemi | 15 |
| 2.2.5.1.2. Kardiyak Sendrom X | 15 |
| 2.2.5.1.3. Prinzmetal (Varyant) Angina | 16 |
| 2.2.5.1.4. Yönetim Prensipleri | 16 |
| 2.2.5.1.5. Tanısal Testler | 16 |
| 2.2.5.1.6. Tedavi Girişimleri | 17 |
| 2.2.5.2. Akut Koroner Sendromlar | 18 |
| 2.2.5.2.1. Kararsız Anjina Pektoris | 19 |
| 2.2.5.2.2. Akut Miyokart Enfarktüsü | 23 |
| 2.2.5.2.2.1. Patofizyoloji | 23 |
| 2.2.5.2.2.2. İnsidans ve Önem | 24 |
| 2.2.5.2.2.3. Tanı | 24 |
| 2.2.5.2.2.4. Tedavi | 26 |
| 2.2.5.2.2.5. Akut Miyokart İnfarktüsü Komplikasyonları. | 28 |
| 2.3. Aterosklerozdan Korunma | 28 |
| 2.3.1. Dislipidemide Tedavi Stratejileri ve Amaçlar | 28 |
| 2.3.2. Sigara Kullanımının Bırakılması | 29 |
| 2.3.3. Zayıflama | 29 |
| 2.3.4. Koroner Arter Hastalıklarının Sekonder Önlenmesinde Diyet | 30 |
| 2.3.5. Egzersiz ve Fizik Aktivite | 30 |
| 2.4. Koroner Arter Hastalıklarının Erken Tanısı | 30 |
| 2.5. Koroner Kalsifikasyon | 31 |
| 2.5.1. Electron Beam Computerized Tomography | 34 |
| 2.5.2. Electron Beam Computerized Tomography ile Koroner Kalsiyum Tarama Protokolü | 34 |
| 2.5.3. Elektrokardiyografi Tetiklenmesi | 35 |
| 2.5.4. Koroner Kalsiyum Skorlaması | 35 |
| 2.5.5. Electron Beam Computerized Tomography'nin sınırlılıkları | 36 |
| 2.5.6. Koroner Kalsiyum Skorunun Klinik Açıdan Yorumlanması | 36 |
| 2.6. Prolidaz | 37 |
| 2.6.1. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu | 41 |
| 2.6.2. Prolidazın İzoenzimleri | 42 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.6.3. | Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri | 44 |
| 2.6.4. | Prolidazın Kollojen Yapım ve Yıkımındaki Önemi | 44 |
| 2.6.5. | Prolidaz Aktivite Düzeyinin Ölçülmesinde | |
| | Kullanılan Yöntemler | 46 |
| 2.6.6. | Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi | 47 |
| 3. | Gereç ve Yöntem | 49 |
| 3.1. | Hastalar | 49 |
| 3.2. | Biyokimyasal Tetkikler | 49 |
| 3.3. | Prolidaz Aktivite Ölçümü | 50 |
| 3.3.1. | Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Araçlar | 50 |
| 3.3.2. | Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi | |
| | (Chinard Yöntemi) | 50 |
| 3.3.3. | Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması | 51 |
| 3.4. | Koroner Kalsifikasyonun Anjiyografik | |
| | Olarak Değerlendirilmesi | 52 |
| 3.4.1. | Koroner Anjiyografi Öncesi Hasta Hazırlığı | 52 |
| 3.4.2. | Femoral Arter Ponksiyonu | 53 |
| 3.4.3. | Koroner Anjiyografi Protokolü ve Değerlendirme | 53 |
| 3.4.4. | İstatistiksel İnceleme | 55 |
| 4. | Bulgular | 56 |
| 5. | Tartışma | 59 |
| 6. | Sonuç | 62 |
| 7. | Kaynaklar | 63 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

| | | |
|----------|---|----|
| Şekil 1. | Prolin amino asitinin kimyasal yapısı | 38 |
| Şekil 2. | Memeli kollojeninde bulunan prolin ve hidroksiprolin izoenzimleri | 39 |
| Şekil 3. | Prolinin metabolik yollarla bağlantısı | 40 |
| Şekil 4. | Prolidaz cDNA'nın amino asit ve nükleotid dizisi | 42 |
| Şekil 5. | Kollojen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri | 45 |
| Şekil 6. | Sol koroner arter kalsifikasyon örneği | 54 |
| Şekil 7. | Sağ koroner arter kalsifikasyon örneği | 55 |
| Şekil 8. | Koroner arter kalsifikasyonu (KAK) olan ve KAK olmayan grupların serum prolidaz aktivitelerinin kıyaslanmasını gösteren grafik. | 57 |

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| Tablo 1. | İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin doku dağılımları | 43 |
| Tablo 2. | KAK olmayan ve KAK olan KAH olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri yönünden karşılaştırılması | 58 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ACC/AHA | American College of Cardiology/American Heart Association |
| ADE-İ | Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü |
| AKS | Akut koroner sendrom |
| AVN | Atriyoventriküler nod |
| BNP | Beyin natriüretik peptit |
| BBB | Dal bloğu |
| CABG | Koroner arter bypass greftlemesi |
| CCS | Canadian Cardiology Society |
| CK-MB | Kreatin kinaz MB fraksiyonu |
| CPK | Kreatin fosfokinaz |
| CRP | C-reaktif protein |
| ÇKBT | Çok kesitli bilgisayarlı tomografi |
| DM | Diyabetes Mellitus |
| EBCT | Electron Beam Computerized Tomography |
| EF | Ejeksiyon fraksiyonu |
| EKG | Elektrokardiyografi |
| EKO | Ekokardiyografi |
| HDL | Yüksek yoğunluklu lipoprotein |
| HİT | Heparinle ilişkili trombositopeni |
| Hs-CRP | Yüksek duyarlılık C-reaktif protein |
| ICAM-1 | Hücreiçi adezyon molekülü 1 |
| ICD | İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör |
| INR | Uluslar arası normalizasyon değeri |
| IVUS | İntravasküler ultrasonografi |
| İABP | İntraaortik balon pompası |
| İMA | İskemi modifiye albümin |
| KAH | Koroner arter hastalığı |
| KAK | Koroner arter kalsifikasyonu |

| | |
|---------------|--|
| KİMK | Karotis intima medya kalınlığı |
| LDL | Düşük yoğunluklu lipoprotein |
| LMWH | Düşük molekül ağırlıklı heparin |
| LVEDP | Sol ventrikül diyastol sonu basıncı |
| MCP-1 | Monosit kemoatraktan protein |
| MET | Metabolik eşdeğer |
| MetS | Metabolik sendrom |
| MI | Miyokart enfarktüsü |
| MMP | Matriks metallo proteinaz |
| NHLBI | National Heart Lung and Blood Institute |
| NCEP | National Cholesterol Education Program |
| NSTEMI | ST elevasyonsuz miyokart infarktüsü |
| PAI-1 | Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 |
| PCI | Perkütan koroner girişim |
| PEPD | Prolidaz gen sembolü |
| SPA | Serum prolidaz aktivitesi |
| STEMI | ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü |
| SV | Sol ventrikül |
| TIMI | Thrombosis in Myocardial Infarction |
| TIMP | Metalloproteinazın doku inhibitörü |
| UA | Kararsız anjina pectoris |
| UFH | Fraksiyone olmayan heparin |
| VKI | Vücut kitle indeksi |
| VT | Ventriküler taşikardi |

ÖZET

KORONER ARTER KALSİFİKASYONU İLE SERUM PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN İLİŞKİSİ

Amaç

Prolidaz sitozolik bir ektopeptidaz olup kollojen döngüsünde önemli bir rol üstlenmektedir. Daha önceki çalışmalarda serum prolidaz aktivitesi (SPA) ile koroner arter hastalığı (KAH) varlığı arasında ilişki gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda koroner arter hastalarında SPA ile koroner arter kalsifikasyonu (KAK) ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler

Çalışmaya KAK olan 128 ve KAK olmayan 156 olmak üzere toplam 284 KAH olgusu dahil edildi. KAK varlığı koroner anjiyografide kontrast ajan uygulanması öncesi elde edilen imajlar değerlendirilerek belirlendi. SPA spektrofotometrik olarak açlık kan örneğinden ölçüldü. İstatistiksel analiz; bağımsız örneklem t-testi, Mann-Whitney U testi, ki-kare testi ve ikili lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı.

Bulgular

KAK tespit edilen grupta, KAK gözlenmeyen gruba nazaran yaş ($62,7\pm 9,6$ 'e karşı $60,1\pm 10,2$ yıl, $p=0,03$), diyabetes mellitus sıklığı (%42,2'ye karşı %27,6, $p=0,01$) ve SPA ($701,7\pm 17,3$ 'e karşı $685,4\pm 30,0$ U/l, $p<0,001$), anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, serum trigliserit düzeyi ($156,4\pm 74,5$ 'e karşı $190,4\pm 97,6$ mg/dl, $p=0,042$), anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi SPA ($\beta=0,017$, ki-kare=28,709, $p=0,032$)'nın KAK için bağımsız öngördürücü olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç

Çalışmamızda literatürde ilk defa olarak KAH'ı olan populasyonda KAK varlığı ile SPA artışının ilişkili olduğu ortaya konmuştur ve prolidaz artışı KAK gelişiminde rol oynuyor olabilir.

ABSTRACT

ASSOCIATION of CORONARY ARTERY CALCIFICATION and SERUM PROLIDASE ACTIVITY

Objective

Prolidase is a cytosolic exopeptidase that plays major role in collagen turnover. Previous studies revealed the association of serum prolidase activity and coronary artery disease (CAD). Previous reports also indicated that the presence of coronary artery calcification (CAC) was associated with the presence, mortality and morbidity of the cardiovascular diseases. Consequently we aimed to evaluate the relationship between the CAC and serum prolidase activity in patients with CAD.

Materials and Methods

CAC presence was visually established by examining coronary angiography images before coronary artery was dyed with contrast agent. 128 CAD patients with CAC and 156 CAD patients without CAC were enrolled. Fasting blood samples were used for spectrophotometric assessment of prolidase activity. Independent samples t-test, chi-square test and binary logistic regression analysis were used for statistical analysis.

Results

Age (62.7 ± 9.6 vs. 60.1 ± 10.2 years, respectively; $p=0.030$), frequency of diabetes mellitus (42.2% vs. 27.6% , respectively; $p=0.01$) and serum prolidase activity (701.7 ± 17.3 vs. 685.4 ± 30.0 U/l, respectively; $p<0.001$), were significantly higher; whereas serum triglyceride level was significantly lower (156.4 ± 74.5 vs. 190.4 ± 97.6 mg/dl, respectively; $p=0.042$) in CAD patients with CAC compared to CAD patients without CAC. Serum prolidase activity (Beta=0.017, chi-square=28.709, $p=0.032$) was the only independent predictor of CAC.

Conclusion

With the findings of the present study we have –for the first time in the pertinent literature- shown that the serum prolidase activity is increased in CAD patients with CAC. These findings suggest that prolidase may take role in the development of visually detected CAC.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH)'nın gelişmiş toplumlarda birinci sıradaki ölüm nedeni olması ve hastaların yarısından çoğunda ön belirtiler vermeksizin en ağır klinik formları ile ortaya çıkabilmesi, bu hastalığa yönelik tarama testleri geliştirme isteğini hep uyarmıştır. Bu testler yardımı ile asemptomatik ancak riski yüksek hastaların saptanarak mevcut tanı ve tedavi yöntemleri ile istenmeyen olayların önüne geçilmesi amaçlanır.

Koroner arter hastalığını tarama amacıyla klinik, serolojik, fonksiyonel ve/veya anatomik kriterlere dayalı çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bu konu halen en aktif araştırma alanlarından biridir. Ateroskleroz plağının anatomik kriterler ile tanımlanması fonksiyonel testlere göre daha direkt ve ikna edici olduğundan görüntüleme yöntemleri üzerinde özellikle durulmuştur. Buna rağmen, plaklı ve normal duvar segmentlerini ayırt etmeyi sağlayan, yaygın olarak uygulanabilir, her bakımdan eksiksiz bir yöntem henüz geliştirilmiş değildir.

Aterosklerotik değişiklikler gösteren koroner arter segmentlerindeki yapısal komponentler arasında bulunan kalsiyum, yüksek radyoopasitesi ile kolaylıkla fark ve lokalize edilebilen bir hedeftir. Koroner arterlerde duvar kalsifikasyonu ile aterosklerotik KAH mevcudiyeti arasında güçlü bir paralellik bulunur (1).

Prolidaz enzimi (EC 3.4.13.9) sitozolik egzopeptidaz olup protein katabolizmasında son basamakta oluşan prolin ve hidroksiprolini C-terminalinde bulunduran dipeptidlerin (X-Prolin veya X-Hidroksiprolin) yıkımında görevlidir. Prolidaz enzimi ile açığa çıkan prolin ve hidroksi prolin amino asitleri, kollajen dokusunun yaklaşık % 25'ini oluşturmakta ve bağ dokusunun devamlılığının sağlanması için gereklidirler. Prolidaz enzimi; intestinal mukoza, böbrek, karaciğer, beyin, kalp, uterus, timus, eritrositler, lökositler, fibroblastlar ve plazma gibi pekçok dokuda bulunmaktadır (2,3,4). Enzim aktivitesindeki artış kollojen yıkımı ile yakın ilişkilidir.

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma kardiyovasküler hastalıklarla serum prolidaz aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. KAH'nın varlığı ve yaygınlık düzeyi, mitral stenozlu hastalarda atrial fibrilasyon varlığı, hipertansiyon ve hipertansiyonda sol ventrikül hipertrofisi ile serum prolidaz aktivitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (5,6).

Literatür taramasında KAH'nın erken tanısı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak anjiyografik olarak belirlenmiş koroner arter kalsifikasyonu (KAK) ile serum ploidaz aktivitesi (SPA) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yoktur. Amacımız bu ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Koroner Arterlerin Anatomisi:

Kalp kasına kan taşıyan arterlerin dalları koroner arter dalları olarak tanımlanır. Sadece kalp kası değil semilunar kapaklar, atriyoventriküler kapaklar, proksimal aorta, pulmoner trunkus, vena kava superiyorun kısa proksimal kısmı, visseral perikart veya epikardın beslenmesini de sağlarlar. Paryetal perikardın beslenmesi koroner arterler üzerinden değildir. Koroner arter veya dalları, arterin köken aldığı yere göre değil damarın distal dallanması ve beslediği bölgeye göre adlandırılır. Farklı sinüs valsvalardan çıkış belirtilmelidir, fakat asıl arterin kendi topografik yeri sınıflamada önemlidir (7,8).

Aort kökünü çıkan aortadan ayıran çizgi sinotübüler bileşke olarak adlandırılır.

Aort kökü;

1-Semilunar kapaklar

2-Üç yaprak arasındaki boşluk

3-Üç sinüs Valsalva, bölümlerinden oluşur.

Üç aortik kapak değişik isimlerle sınıflandırılmıştır. Anatomi kitapları (9) bu kapakları, sağ, sol, posteriyor olarak sınıflandırsa da genel kabul gören ve klinisyenlerce kullanılan sağ, sol ve non koroner sinüslerdir. Koroner anomali olarak tanımlanan bir olguda aort kökü özellikle iyi analiz edilmeli ve anatomi iyi tanımlanmalıdır.

2.1.1. Koroner Ostiyumlar:

Normal olarak (toplumda % 1'den daha fazla) insan koroner arteri iki ya da üç koroner ostiyuma sahiptir (11). Bununla birlikte iki koroner ostiyum (sağ-sol) tipik rastlanan durumdur.

Konal ve infindibuler dalların ayrı olarak aortadan çıkması normal kalplerde %23-51'lik sıklıkla görülen bir durumdur (7,12). Daha nadir olarak sol ana koroner olmadan, sol ön inen arter ve sirkümfleks arterin ayrı ayrı ostiyumlardan çıkması durumunda aortadan üç ya da dört koroner arter de çıkabilir. Sol ana gövde olmaması birçok çalışmada incelenmiş, araştırmacıların kullandığı kriterlere göre %0,4-8,0 arasında bildirilmiştir (12,13). Koroner

ostiyumlar; sağ ve sol anterior sinüslerin ortasında, semilunar kuspislerin hemen üstünde, sinotübüler bileşkenin hemen altındadır (10,14,15).

. Koroner ostiyum kendisini izleyen proksimal segment ile genelde aynı büyüklükte ya da daha geniştir. Koroner arterler distale doğru devam ettikçe dallar verir ve giderek çapları azalır ama hiçbir zaman distale doğru genişlemezler. Genellikle koroner arterler epikardiyal olarak seyrederek.

Aslında, koroner arterin çapı yaşla birlikte artar ve koroner arterin baskın “dominant” olmasında arterin çapı da oldukça önemlidir.

2.1.2. Sağ Koroner Arter:

Normalde sağ koroner arter sağ anterior sinüs vasalva'nın ortasından, sinotübüler bileşkenin hemen altından çıkar. Kısaca tanımlanacak olursa sağ koroner arter; sağ atriyoventriküler olukta ilerleyen ve sağ ventriküler serbest duvarına dal veren koroner arterdir.

Sağ koroner arter tanımlanırken onun anatomik varyasyonlarının da iyice bilinmesi gerekir. Bu arter akut marjinal dalı verdikten sonra bitebilir veya “crux”a ve sol atriyoventriküler oluğa ilerler ve posterolateral sol ventrikül dalını verir. Bazen de ramus medianus veya diyagonal dal aracılığı ile sol ön inen artere kadar ilerler. Sağ koroner arterin arka inen arter dalını vermesi ve oradan posteriyor atriyoventriküler oluk aracılığı ile kalbin apeksine ulaşması normal olarak değerlendirilir.

Sağ koroner arteri tanımlamada önemli noktalardan biri de dominant olup olmadığıdır. Bu durum arka inen arterin dalının sağ koroner arterden köken alıp almadığına bağlıdır. Birçok olguda (%90) sağ koroner arter dominansı gözlenir. Sağ koroner arterin kalbin crux'unda çıkan diğer bir dalı atriyoventriküler düğümü besler. Bu dalın sonlanması atriyoventriküler düğüm lokalizasyonunu belirlemede yardımcı olabilir.

Normalde sağ koroner arter, anterior interventriküler oluğu geçerek sol ventrikül bölgesine dal vermez. Küçük septal (interventriküler) dal sağ koroner arterin proksimalinden veya sağ anterior kusptan doğrudan ayrı bir ostiyumdan çıkabilir.

Sağ koroner arterden çıkan oldukça farklı sayıda atriyal dal vardır ve en sık tanımlanan sinüs düğümü arteridir.

2.1.3. Sol Koroner Arter:

Sol ana koroner arter sol anteryor sinüs vasa'nın ortasından, aortik kapakların serbest açısının hemen üstünden ve sinotübüler bileşkenin hemen altından çıkar. Sol ana koroner arterin çıkış noktası değişken olabilir. Normal ve anormal tanımı yapabilmek için sol ana koroner arterin çıkış yeri ile ilgili iki standart sapma belirlenmeli ve bunun arkasındaki değişkenler tam olarak tanımlanmalıdır. Sol ana koroner ostiyumu genellikle tektir, yani tek sol ana koroner arter gövdesi görülmesi normal ve yaygındır. Eğer sol koronerin proksimal segmentinden sol ön inen arter ve sirkümfleks arterin ayrıldığı bir damar varsa bunun adı sol ana koroner arterdir.

Sol ana koroner arterin oldukça kısa olması nedeniyle bazı yazarlar sol ön inen arter ve sirkümfleks arteri besleyici dallar olarak adlandırırken; bazıları sirkümfleks ve sol ön inen dalı olarak tanımlarlar, diyagonal ve medyan ikincil dalları asıl dallanma olarak sınıflandır. Sol koroner arterde birçok değişken durum olmasına karşın normal olarak tanımlanabilmesi için aşağıdaki kuralları karşılaması gereklidir.

1. Sol ön inen arter, anteryor interventriküler; sirkümfleks arter, atriyoventriküler olukta seyrederek.

2. Sol ön inen arter, anterolateral papiller kaslar dahil sol ventrikülün septum ve anterolateral duvarını besler. Sirkümfleks arter sol ventrikülün posterolateral duvarını ve genellikle posteromedial papiller kası besler.

3. Sol ön inen arter kalbin apeksinde sonlanır, bazen 1–2cm öncesi veya sonrasında sonlanabilir.

4. Sirkümfleks arter sol atriyoventriküler olukta ilerler; sol atriyal apendiksten aşağıya doğru seyrederek ve kalbin apeksine birbirinden çok farklı uzaklıklarda ve şekilde sonlanabilir.

5. Atriyal dallar, genellikle sirkümfleks arterden kaynaklanır. Nadiren sol ana koroner arterden çıkabilir ama asla sol ön inen arterden çıkmazlar. İnsanların %40'ında sinüs dalı proksimal sirkümfleks arterden kaynaklanır. Atriyoventriküler düğüm arteri, sirkümfleks arterden kanlanabilir; fakat sirkümfleks arterin diğer dallarının "crux"a ulaştığı durumlarda yani dominant olması durumunda daha sık gözlenir.

Normal insan kalbinde epikardiyal koroner arterlerin geniş spektrumu göz önüne alındığında, sonuç olarak şöyle düşünülebilir. Tüm normal kalplerde sol ventrikül

segmentlerinin her birine benzer düzeyde arteriyel kan ulaşması gerekmektedir; ancak bu durum çeşitli koroner arter varyasyonları ile sağlanmaktadır.

2.2. Koroner Arter Hastalığı:

2.2.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi:

Kadınlarda yaşa göre düzeltilmiş KAH riski, erkeklerin yaklaşık 1/3'ü kadardır. 75 yaşından sonra kadınlardaki KAH oranları erkeklerinkini yakalar ama daha genç erkekler, kadınlar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha yüksek risk altındadırlar. Güncel bilgiler erkekler ve kadınlar arasında, KAH'ın uygun tedavisi açısından var olan cinsiyet farkının son yıllarda büyük oranda veya tamamen kaybolduğunu göstermektedir (16).

2.2.2. Doğal Süreç ve Patoloji:

KAH, koroner ateroskleroza bağlı miyokarda gelen kan akımının azalması sonucu gelişir. Koroner ateroskleroz, yaşamın oldukça erken dönemlerinde koronerler ve diğer arteriyel yataklarda yağlı çizgilenmeler ile başlar. Ateroskleroz gelişiminin kompleks bir yol takip ettiği görülmektedir.

1. Endotel disfonksiyonu, sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bir dizi faktör nedeniyle ortaya çıkar. Bu durum farklı kan kısımlarının arteriyel intimal tabakaya girmesine olanak tanır. Bu kısımlar normalde endotelde kayarak artere hasar vermektedir.

2. Lökosit, lipid (düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri olarak taşınır) ve makrofajların arterin intimal tabakasında birikmesi ile birlikte, bu hücrelerin infiltrasyonu gerçekleşmiş olur.

3. İnflamasyonun gelişir ve makrofajların LDL partiküllerini sindirmesi sonucu lipidten zengin köpüksü hücreler oluşur. Bu köpüksü hücreler birikir ve nihai olarak arteriyel lümeneye doğru çıkıntı oluşturan yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Bu evrede LDL ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri regüle edilerek endotel disfonksiyonu düzeltilebilir.

4. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve medial tabakadan göçü yağlı lezyonun üzerine fibröz bir şapka oluşturur. Bu, tamamen geriye dönebilir olmayan kompleks bir lezyondur. Vazovazorumun proliferasyonu lezyona kendi kan desteğini sağlar.

5. Devam eden plak ilerlemesi lipid korun büyümesi ve nihayetinde nekrozu, plak içinde kalsifikasyon, kanama ve obstrüktif olmayan pıhtı formasyonu ile birlikte olan yüzey erozyonu ile karakterizedir. Eksternal elastik lamina gerileyerek, bu plak büyümesi, iskemi görülmeden sınırlayabilir ama sonuçta arteriyel lümen fiziksel veya psikolojik stres periyodları sırasında iskemi gelişmesine neden olacak kadar daralır. Bu iskemi sessiz olabilir veya anjinaya neden olabilir.

6. Makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların etkisi ile incelen ve zayıflayan fibröz çatıya, plağın luminal yüzeyinden geçen kan akımının yarattığı gerilim eklendiğinde akut plak rüptürü görülebilir. Nikotin kullanımı, aşırı fiziksel stres ve psikolojik stres gibi hazırlayıcı faktörler de aterosklerotik plakların rüptüründe rol almaktadır(17).

2.2.3. KAH'nın Prevalansı

Amerikan Kalp Derneği KAH hakkında yıllık olarak istatistiksel bir rapor yayınlamaktadır. Günümüzdeki bilgiler ABD'de 13,2 milyondan fazla KAH vakası olduğunu göstermektedir. KAH'a bağlı ölüm veya miyokart enfarktüs (MI) insidansı yıllık olarak yaklaşık 1,2 milyon vakadır. Bunlardan 700.000'i ilk olay ve 500.000'i rekürren ataktır. Ani kardiyak ölüm vaka sayısı yıllık olarak yaklaşık 340.000'dir. ABD'de yaşayan hemen hemen 5 milyon insanda kalp yetersizliği vardır. 40 yaşındaki Amerikalı bir erkekte yaşam boyu koroner kalp hastalığı gelişme riski %49 ve 40 yaşındaki bir kadında %32'dir. (18).

2.2.4. Risk Faktörleri:

KAH multifaktöryel olup 300'den fazla faktörün KAH ile ilişkisi saptanmıştır. NHLBI (National Heart, Lung and Blood Insititude) çalışması major koroner olaylara göre kardiyovasküler risk faktörlerini sınıflamıştır (19). Tüm kardiyovasküler risk değerlendirilmesi klinik öneme sahip üç amacı içerir:

- Acil müdahale ve girişim uygulanacak yüksek riskli hastaların ayrıştırılması,
- Risk düşüren tedavilere hastaların yönlendirilmesi,
- Total risk tahminine dayanarak risk azaltıcı yöntemin yoğunluğunun artırılması.

Tedavi kararı, klinik değerlendirmeyi etkileyen ölçülebilir değerler, hastanın motivasyon ve uyumunu artırır, ekonomik planlamayı ve değerlendirilmeyi sağlayabilir.

Tedavi rehberleri, risk faktörlerinin koruyucu tedavi yaklaşımlarının mutlak global kardiyovasküler risk faktörlerine yönelmesini sağlar. Kardiyovasküler epidemiyolojik çalışmalar ve koruyucu modellerle bu global risk ölçülmeye çalışır.

Risk faktörlerinin artışına paralel olarak KAH insidansında da artış kaydedilir. KAH başlığı altında anjina pektoris, anstabil anjina, ST elevasyonsuz MI (NSTEMI), ST elevasyonlu MI (STEMI) ve ani kardiyak ölüm sıralanabilir. Spesifik hastalıklar için seçilmiş hastalarda tanımlanan giriş noktaları, koroner sonlanım noktaları için kritik öneme sahiptir (19).

2.2.4.1.Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması:

Klasik Risk Faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Aile öyküsü
- Sigara
- Dislipidemi
- Diyabetes mellitus
- Hipertansiyon
- Sedanter yaşam
- Obezite
- Stres

Risk faktörlerinin yeni sınıflaması

- Plak oluşturan risk faktörü;
 - *Yaş
- Major Risk Faktörleri;
 - *Sigara
 - *Kan basıncı yüksekliği
 - *Serum total ve LDL kolesterol artışı
 - * HDL kolesterol düşüklüğü
 - *Diyabet öyküsü
- Koşullu (Conditional) Risk Faktörleri;

- *Serum trigliserit artışı
- *Küçük LDL partikülleri
- *Serum lipoprotein(a) artışı
- *Homosistein düzey artışı
- *Protrombotik faktör: Plazminojen Aktivatör inhibitör 1(PAI-1), fibrinojen
- *İnflamatuar marker (örneğin C-Reaktif Protein (CRP))

2.2.4.2. Düşük Risk Kriterleri:

Framingham Kalp Çalışması KAH için düşük riski yaşa bağlı olarak aşağıda listelenen parametrelerin tamamının kombinasyonuna göre belirler.

Parametreler

- *Serum total kolesterol düzeyi 160-199mg/dl veya LDL kolesterol 100-129mg/dl
- *HDL kolesterol ≥ 45 erkek, ≥ 55 mg/dl bayan
- *Sistolik kan basıncı < 120 mmHg, diyastolik kan basıncı < 80 mmHg
- *Sigara içmemek
- *Diyabet öyküsünün olmaması

2.2.4.3. Girişimsel Değerlendirmenin Başında Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Sınıflandırması:

Sakınılması halinde KAH riskini azaltabilecek faktörler:

- *Diyetin düzensizliği
- *Trigliserit ve LDL-C yüksekliği
- *Sigara
- *Hipertansiyon
- *Multifaktöryel risk faktörlerinin düzeltilmesi

Muhtemelen girişimsel müdahale ile KAH'nı azaltabilecek faktörler:

- *Diyabet öyküsü
- *Fiziksel inaktivite
- *Obezite

- *HDL-K düşüklüğü
- *Trigliserit ve küçük, yoğun LDL-K yüksekliği
- *Hormon replasman tedavisi

Modifiye edilebilebildiğinde KAH riskini azaltabilenler

- *Psikososyal faktörler
- *Oksidatif stres
- *Lipoprotein(a)
- *Hiperhomositeinemi

Düzeltilemeyen veya modifikasyona rağmen KAH riskinde azalma olmayan faktörler:

- *Aile öyküsü ve genetik
- *Yaş (100)

KAH'da rol alan risk faktörlerini tek tek inceleyecek olursak;

2.2.4.3.1.Sigara:

Sigara tüketimi KAH açısından tek en önemli, değiştirilebilir risk faktörüdür (20). Sigara içmeyenler arasında bile sigaraya pasif maruz kalma ve pipo tüketimi ile inhale edilen dumanın da KAH riskini artırdığı bilinmektedir (21,22). Pasif sigara içiciliği sağlıklı genç sigara içmeyenler arasında bile koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (23).

Bu etkiler doza bağlıdır. Günde bir ila dört kadar az sigara tüketmek dahi KAH riskini arttırmaktadır.”Hafif” derece sigara içmenin miyokart enfarktüsü üzerinde major etkisi vardır ve inhale etmediğini söyleyen içiler arasında bile mortaliteye neden olur (24).

Diyabeti olan kadınlarda sigara içmek özellikle tehlikelidir (25). Kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin miyokart oksijen temininin azalmasının ötesinde sigara içmek, aterotrombozu çeşitli diğer mekanizmalar ile etkilemektedir. Aterosklerotik sürecin hızlanmasına ilaveten uzun süreli sigara içimi LDL oksidasyonunu artırabilir ve endotele bağlı koroner arterlerde vazodilatasyonu bozar (26). Akut olduğu kadar kronik sigara tüketimini takiben disfonksiyonel endotelial nitrik oksit biyosentezi ile bu son etki arasında şimdi direkt bağlantı kurulmuştur (27).

Sigara içmenin bunlara ek olarak yüksek sensitif C reaktif protein (hsCRP), çözünebilir intrasellüler adenozin molekülü-1 (ICAM-1), fibrinojen ve homosistein düzeylerinin yükselmesi dahil olmak üzere olumsuz homeostatik ve enflamatuar etkileri vardır (28,29). Sigara içmek spontan trombosit agregasyonu, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunun artması (30), doku plazminojen aktivatörü ve anti-trombotik faktörlerde tersinir değişmeler ile ilişkilidir (31,32). Sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında sigara içenlerin koroner spazm prevalansı daha yüksektir ve ventrikül aritmileri açısından eşikleri düşüktür. Artan kanıtlar sigara içimi ile prematüre ateroskleroz arasında insülin direncinin ilave mekanistik bağlantısı olduğunu ortaya koymaktadır (33).

2.2.4.3.2.Hipertansiyon:

Sigara tüketiminin aksine hipertansiyon sıklıkla sessiz bir risk faktörüdür. Prevalansı giderek artmaktadır. Artık epidemiyolojik çalışmaların çoğunun sistolik ve diyastolik kan basıncının kardiyovasküler risk gelişimine birlikte katkısını ortaya koyması risk saptamadaki stratejileri belirgin değiştirmiştir (34,35). İzole sistolik hipertansiyon özellikle toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından en azından diyastolik kan basıncı kadar önemlidir (36,37). Damar duvarı sertliğinin potansiyel bir göstergesi olan nabız basıncı, hem ilk hem de tekrarlayan MI'ı güçlü şekilde predikte ettirir (38). Sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı özellikle kalp yetmezliğinde olmak üzere kardiyovasküler olayları bağımsız tahmin ettiriyor görünmektedir (39,40).

2.2.4.3.3.Hiperlipidemi:

Kolesterol ve ateroskleroz arasındaki ilişki günümüzde geniş kabul görmektedir. Erken yaşta ölçülen kolesterol düzeylerinin uzun dönem kardiyovasküler riski etkilediği bilinmektedir (41) .

Çok sayıda çalışma KAH riskinin HDL-K düzeyleri ile tersinir bir korelasyon gösterdiğini bulmuştur. KAH olduğu anjiyografi ile kanıtlanmış hastaların güncel kriter ile tanımlandığı üzere daha sıklıkla LDL düzeyleri yüksek değil aksine HDL düzeyleri düşüktür. Trigliseritin aterogenezin üzerindeki rolü halen tartışılmaktadır. (41).

2.2.4.3.4. Metabolik Sendrom (MetS), İnsüline Direnç ve Diyabet:

Metabolik Sendrom, Tip 2 diyabet ve prematüre aterotromboz için giderek artan bir risk faktörü olan obezite ile birlikte görülen bir rahatsızlıktır (42).

MetS çok sayıda resmi tanımlanması yapılmışsa da Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panelinde (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) kabul edilen tanım için beş kriterden üçüne ihtiyaç vardır: bel çevresi erkeklerde 102cm, kadınlarda 88cm'den büyük, serum trigliserid düzeyleri en az 150mg/dl, HDL-K erkeklerde 40mg/dl ve kadınlarda 50mg/dl 'den az, kan basıncı en az 130-85mmHg, serum glikoz konsatrasyonu en az 110 mg/dl (43).

2.2.4.3.5. Egzersiz, Kilo Verme ve Obezite:

Düzenli fiziksel egzersiz miyokart oksijen gereksinimi azaltmakta ve egzersiz kapasitesini arttırmaktadır. Her ikisi de daha düşük seviyede koroner risk ile uyumludur. Egzersizin kardiyovasküler koruyucu etkileri adipozite, diyabet insidansı, azalmış kan basıncı ve dislipidemi, plazma akışı ve vasküler inflamasyonun düzeltilmesini kapsar. Egzersiz ayrıca endotel disfonksiyonu, insülin duyarlılığı ve endojen fibrinolizisi artırır (44).

Günde 30 dakika yürümek ile yapılan düşük egzersiz düzeyi majör koroner faydalar sağlamaktadır. (45). İlmli egzersizin daha küçük, devamlı yararları hipertansiyondan bağımsız olarak inme olayında da gözlemlenmiştir (46). Sonuç olarak düzenli egzersiz, CRP düzeylerini düşürür (47), koroner endotel fonksiyonunu düzeltir (48) ve doku plazminojen aktivatörü, fibronojen, von Willebrand faktörü, fibrin D-dimeri ve plazma akışkanlığı dahil hemostatik değişkenlerde olumlu etki gösterdiği anlaşılmaktadır (49).

2.2.4.3.6.Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri:

Kan lipitleri önemli olmasına rağmen tüm miyokart enfarktüslerinin yarısı aşikar hiperlipidemisi olmayan kişilerde görülmektedir. Framingham'da geliştirilenlere benzeyen global önceden bildirme modellerinin kullanımı kalp hastalığı riskinin saptanmasını büyük oranda düzeltmiştir. KAH'ı olan 120.000'den fazla hastanın güncel bir analizinde erkeklerin

%15, kadınların %19'unda hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içmeye dair hiçbir kanıt yoktu ve yarısından çoğunda bu genel risk faktörlerinden sadece biri mevcuttu (50).

CRP

Enflamasyon, aterosklerozun tüm fazlarını tanımlar, oklüzyon ve enfarkta neden olan plak oluşumu ile akut rüptür arasında önemli bir fizyopatolojik bağ kurar (51). Aterogenezin en erken fazı olan çizgili yağlanmada interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü alfa gibi enflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenme ile endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinin açığa çıkmasına bağlı olarak lökositler toplanır (52). Ardından enflamatuvar hücrelerin subendotelyal boşluğa göç etmesi için primer kemokinlerin indüklediği kemokinler tarafından kontrol edilen kemotaksise ihtiyaç vardır. Enflamasyonun basit bir belirteci olmaktan çok daha fazlası olarak CRP lokal adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel PAI-1 ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımının değişmesi ve aterosklerotik lezyonlar içinde kompleman ile yeniden yer belirlenmesi dahil çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini etkileyebilir (53).

hsCRP düzeylerinin 1'den az, 1-3 ve 3mg/l'den çok olması sırası ile düşük, orta ve yüksek risk olarak yorumlanmalıdır. Yeni risk faktörleri içinde hsCRP en yüksek öngörüsül değere sahiptir. Sigaranın kesilmesi, kilo verme, diyet ve egzersiz hepsi hsCRP düzeylerini ve kardiyak riski düşürür. Statinler LDL kolesterolündeki azalmanın büyüklüğüne büyük oranda bağlı olmaksızın hsCRP düzeylerini düşürürler (54).

Homosistein

Homosistein, diyetle alınan metiyoninden demetilasyon ile türeyen, sülfidril içeren bir aminoasittir. Nadir kalıtsal metiyonin metabolizması kusuru olan hastalarda şiddetli hiperhomosisteinemi (plazma düzeyleri $>100\mu\text{mol/l}$) gelişebilir ve venöz tromboembolizm kadar, prematüre aterotromboz riski belirgin yükselmiştir (55).

Fibrinojen, fibrin ve D-Dimer

Plazma fibrinojeni trombosit agregasyonu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanması ile etkileşir ve trombin ile birlikte pıhtı oluşumunda son basamağa ve vasküler zedelenmede yanıtı aracılık yapar. Fibrinojen ayrıca yaş, obezite, sigara içme, diyabet ve LDL kolesterol düzeyi ile pozitif, HDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve egzersiz seviyesi ile tersinir bir korelasyon göstermektedir (56).

Lipoprotein (a)

Lipoprotein(a) apo B-100 parçası, uzunluğu değişen, dizimi plazminojen ile homolog bir protein olan apo (a) ya bir disülfid bağı ile bağlı bir LDL parçacığdır. Lipoprotein(a) nın biyolojik fonksiyonu halen kesin değilse de lipoprotein(a) ve plazminojen arasındaki yakın homologluk bu lipoproteinin endotel üzerinde plazminojen bağlanması ile yarışarak endojen fibrinolizi engelleyebileceğini akla getirmiştir (57).

2.2.5. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığının Klinik Antiteleri:

2.2.5.1.Kronik Stabil Koroner Arter Hastalığı:

Kronik satabil anjina, tıkaçıcı KAH'nın en sık görülen semptomudur. Her ne kadar aterosklerotik KAH yokluğunda miyokardiyal oksijen arz talep dengesizliği de anjinaya neden olsa da, anjinaların çoğu tıkaçıcı koroner arter plağı varlığında oluşmaktadır. Ancak anjina eşiği ve semptomların ciddiyeti oksijen ihtiyacı, mevcut koşullar ve hücrel sitoprotektif yollar gibi farklı faktörlere bağlıdır.

Anjinanın prevalansı ve insidansı

Anjinanın prevalansı yaşla birlikte artar (65-69 yaş arası erkeklerde %21,1 , kadınlarda %13,7 ve 80-84 yaş arası erkeklerde %27,3, kadınlarda %24,7). Bu yüzden anjina özellikle yaşlılarda çok daha sıktır, hayat kalitesi ve yaşam tarzı üzerine büyük etkisi vardır ve birey üzerinde yüksek bir maliyet baskısı oluştururken, toplum içinde büyük bir sosyo-ekonomik sorundur.

Anjinanın patofizyolojisi

Kardiyak iskemik ağrı koroner damarlar ve miyokardiyumda yerleşik duyuşal afferentler aracılığı ile iletilir (58). Bu afferentler hem gerilmeye hem de özel kimyasal uyarıcıların lokal ekspresyonuna oldukça duyarlıdır (59). Maseri ve arkadaşları (58) kardiyak iskemik ağrıyı üç komponente kategorize etmişlerdir:

A-Diffüz visseral komponent

B-Daha iyi tanımlanan ve dermatomların dağılımını takip eden somatik komponent

C-Psikolojik faktörlerle düzenlenen interpretif komponent.

Mental veya fiziksel stres anjina pektoris ve iskemiye tetikleyebilir; mental stres sempatik aktivasyon aracılığı ile taşikardi, hipertansiyon ve artmış kontraktileteye neden olarak miyokardiyal oksijen ihtiyacında artışa neden olur (60). Bu durum iskemik miyokardiyumda bölgesel kan akımını da azaltarak ikinci bir tehlike oluşturur (61). Stabil

anjinalı hastalarda mental stres sırasında endotel bağımlı epikardiyal koroner vazodilatasyonun yetersizliği belirgindir ve koroner rezistans damarların vazokonstrüksiyonu olabilir. Serotonin, nöropeptid-Y, norepinefrin, Angiotensin II, Tromboxan-A2, Endotelin ve Arjinin Vazopresin gibi pek çok nörohumoral faktör katkıda bulunur (62). Hemen beş stabil anjina pektoris hastasından birinde sorumlu koroner lezyonda yeni bir hasar ve/veya tamir sürecinin özellikleri görülmektedir. Plateletlerin agregasyon ve aktivasyonu vasküler tonustaki değişikliklere katkıda bulunabilir (63).

Anjina sınıflaması

Anjina Kanada Kardiyovasküler Birliğinin (CCS) skalasına göre 4 gruba ayrılmıştır (64). Klas I hastalar sadece ağır fiziksel egzersiz sonrasında ağrı tariflerken, klas II hastalarda yokuş yukarı çıkmak gibi egzersizlerin hafif sınırlanması görülür. Klas III hastalarda günlük fiziksel aktiviteler sırasında semptomlar gelişir ve aktiviteler belirgin olarak sınırlanırken klas IV hastalar dinlenme esnasında dahi anjinal semptomlar olduğu için günlük yaşam aktivitelerini yapamazlar. Bu sınıflama anjina sıklığında ve şiddetindeki değişimleri yansıtmaz veya ısınma etkisini veya semptomatik durumu düzenleyen günlük yaşam aktivitelerindeki kişisel değişiklikleri dikkate almaz (65).

2.2.5.1.1.Sessiz iskemi:

İskemi sırasındaki olayların kronolojik sırası şu şekildedir: miyokardiyal perfüzyonun azalmasını diyastolik ve sistolik sol ventrikül fonksiyonlarındaki azalma takip eder, sonrasında miyokardiyal laktat metabolizması bozulur, elektrokardiyografik değişiklikler olur ve son olarak anjina pektoris semptomları başlar (66,67). Stabil anjinalı hastaların iskemik ataklarının çoğu (%75) klinik olarak sessizdir ve anjinanın semptomatik kontrolüne rağmen hastaların bir kısmında (stabil anjinalı hastaların %40'ı) ambulatuvar monitörizasyonla iskemi bulgularına rastlanır (66). Hemodinamik ve EKG (elektrokardiyogram) parametrelerinin ani düzelmesine rağmen kontraktıl fonksiyonlardaki bozukluk bir süre daha devam eder (egzersizin indüklediği anjinadan 60-120 dakika sonra).

2.2.5.1.2.Kardiyak Sendrom-X:

Kardiyak Sendrom X oksijen ihtiyacının arttığı bir durumda koroner dolaşımın akımı artırma yeteneğinin azalması ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Anjiyografik olarak normal koroner arter varlığında koroner vazomotor tonus bozukluğu sonucu anjina ve anjina benzeri göğüs ağrısı olabilir (68). Ek olarak stabil anjinalı hastaların yaklaşık %25'inde egzersizle koroner akımın değişmediği anjiyografik koroner lezyon vardır (69).

2.2.5.1.3.Prinzmental (Varyant) Anjina:

Geçici ST yükselmesi ve lokalize miyokardiyal perfüzyon defekti ve fonksiyonel bozukluklarla ilişkili varyant anjinanın mekanizmasının fokal koroner spazm olduğu gösterilmiştir. Bu sık olmayan ancak iyi tanımlanmış sendrom göğüs ağrısı nedeniyle invaziv çalışma uygulanan hastaların %2'sinde görülmektedir (70). Sıklıkla altta yatan bir sabit koroner obstrüksiyon ile ilişkilidir ancak bu grup hastada anjiyografik olarak normal koroner arterler veya minimal hastalık kanıtlarına rastlanabilir (71).

2.2.5.1.4.Yönetim Prensipleri:

Anjina pektorisli hastaların klinik değerlendirilmesi semptomların oluşumuna katkıda bulunabilecek kardiyak ve ekstra kardiyak faktörlerin sistemik bir gözden geçirilmesini içermelidir. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, aort ve diğer kapak hastalıkları ve arteritler göz önüne alınmalıdır. Anemi, tirotoksikoz, böbrek hastalıkları, kronik volüm yüklenmesi ve yüksek debi durumları gibi katkıda bulunabilecek önemli sistemik hastalıklar araştırılmalıdır.

2.2.5.1.5.Tanısal Testler:

Anjina sırasında çekilen EKG'nin incelenmesi ve EKG değişiklikleri iskeminin yaygınlığı ve lokalizasyonunu değerlendirmeye olanak verir. ST segment değişikliğinin toplam miktarı büyük (>12mm) olduğu zaman, 3 damar veya sol ana KAH'nın tespiti yönünde yüksek bir pozitif prediktif değere sahiptir (72). Anjinanın sıklığı özellikle sol ventrikül disfonksiyonuyla birlikteyse 3 damar KAH'a işaret eder.

Eğimli egzersiz stres testi bilinen veya şüpheli stabil anjina pektorisli hastalarda tanısal testlerin köşe taşlarını oluşturur. Bu test hastaların tümünde daha detaylı veya invaziv işlemler yapılmadan önce uygulanmalıdır. Bu test aracılığı ile en az 4 önemli amaca ulaşılabilir (73,74):

1. Hastanın semptomlarının iskemi ile ilişkisi.
2. Risk belirlenmesi.
3. İskeminin geliştiği aktivite düzeyini ve kalp hızı, kan basıncını düzeyini değerlendirmek
4. İskeminin objektif ve subjektif bulgularını değerlendirilerek farmakolojik ve/veya revaskülarizasyon tedavisini değerlendirmek.

Yeterli bir egzersiz testi miyokardiyal nükleer görüntüleme veya iki boyutlu ekokardiyografi (EKO) ile birleştirilirse çok etkin ve tanısal olarak da doğru bir test olur (75).

Diğer tanısal testleri şöyle sıralayabiliriz:

- Fiber optik görüntüleme (Anjiyoskopi)
- İntravasküler ultrasonografi (İVUS)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)
- Optikal tomografi
- Koroner Anjiyografi (KAG)

2.2.5.1.6. Tedavi Girişimleri:

Kronik stabil KAH'nda tedavi hedefleri semptomları iyileştirmek ve gelecek kardiyak olay riskini (akut koroner sendrom (AKS), kalp yetersizliği ve ölüm gibi) azaltmaktır. Yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörlerinin ele alınması, farmakolojik tedavi ve koroner revaskülarizasyon gibi yaklaşımlar birlikte uygulanmalıdır.

Yaşam Tarzı ve Risk Faktörlerinin Modifikasyonu

Yaşam tarzı ve risk faktörlerinin modifikasyonu kronik stabil KAH olan hastaların tedavisinin bir parçasıdır. Hem sempatik hem parasempatik fayda sağladıkları gibi etkileri mekanik veya farmakolojik tedaviyi kolaylaştırabilir.

Semptomatik Tedavi

1. Farmakolojik Tedavi

Anjina atakları veya kardiyovasküler olayları azaltmada herhangi bir antianjinal ilaç sınıfının diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Ancak sekonder koruyucu faydalarından dolayı β -blokerler ilk seçenek ilaç olmalıdır (76). Antianjinal tedavi verilirken şikayetler giderilinceye dek basamaklı olarak diğer ajanlar da tedaviye eklenir.

Anjina tedavisinde kullanılan ilaçları şöyle sıralayabiliriz;

- β -blokerler
- Kalsiyum Antagonistleri
- Nitratlar
- Potasyum Kanal Antagonistleri

2. Girişimsel Tedaviler (Koroner Revaskülarizasyon)

İşlemlerin riski azalmasına karşın hala kronik stabil iskemik hastalığı olanlarda hem CABG (Koroner arter bypass greft) hem de PCI (Perkütan Koroner Girişim) erken dönemde medikal tedavinin getirdiği riskleri aşan ölçüde bir morbidite ve mortalite riski taşırlar. Eğer elde edilecek fayda, semptom ve prognoz iyileşmesi anlamında, ilişkili risklerden fazla ise revaskülarizasyon düşünülmelidir.

Sekonder Önleme

Bazı yaşam tarzı değişikliklerinin (sigaranın bırakılması gibi) ve risk faktörlerinin tedavisinin iskemik kalp hastalığı olanlarda prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak diğer faktörlerin etkisi ya kanıtlanmamıştır ya da nötral etkileri vardır.

Sekonder tedaviyi şöyle sıralayabiliriz;

- Antiplatelet Tedavi
- Lipid Düşürücü Tedavi
- Beta Blokerler
- ADE İnhibisyonu .
- Koroner Revaskülarizasyon
- Kardiyak Rehabilitasyon

2.2.5.2.Akut Koroner Sendromlar:

AKS, kararsız anjina (Unstable angina; UA), ST segment yükselmesi olmayan MI (non-ST segment elevation myocardial infarction; NSTEMI) ve ST segment yükselmeli MI'dır (ST segment elevation myocardial infarction; STEMI).

2.2.5.2.1.Kararsız Anjina Pektoris:

Kararsız anjinanın tanımı ve kararlı anjinadan farkı CCS sınıflandırılmasıyla derecelendirilen anjina süresi ve intensitesidir. UA' nın üç muhtemel prezentasyonu bulunmaktadır:

- 1.İstirahat anjinası (>20 dakika süren)
- 2.Yeni başlangıçlı anjina (en azından CCS III yoğunluğunda)
- 3.Akselere anjina (aktivitesi daha önce oluşan, CCS sınıfı daha intens olan ya da süresi uzun olan).

Başlangıçta UA tanısı konan hastalarda başlangıçtaki ya da ardışık kardiyak biyobelirteçler yüksek olursa tanı NSTEMI olabilir.

Klinik Değerlendirme

Yüksek ya da orta riskli hastalar yoğun tedavi için hastanede, monitorize bir yatakta yatırılmalıdır. Ancak çalışmalar orta ve düşük riskli hastaların varsa, bir göğüs ağrısı gözlem ünitesinde gözlenebileceğini göstermiştir. Hasta tekrarlayan ağrı yaşamazsa ve 6–8 saatlik gözlemin ardından takipteki 12 deviasyonlu EKG ve serum kardiyak biyobelirteçleri negatif ise bu hastaya provokatif stres testi yapılabilir. Bu test göğüs ağrısı biriminden taburcu olmadan önce ya da taburcu olduktan sonraki 72 saat içinde yapılabilir. Eğer hastada miyokart iskemisi ile uyumlu tekrarlayan göğüs ağrısı olursa ya da 12 deviasyonlu EKG iskemi ile uyumlu olursa ya da serum kardiyak biyobelirteçleri yükselirse hasta hastaneye yatırılmalı ve NSTE-AKS tedavisi yapılmalıdır.

Fizik Muayene

NSTE-AKS hastalarında fizik muayene hastanın AKS ile uyumlu olduğunu ve daha sonraki riski belirlemede çok faydalı olabilir. Vital bulguların hızlı gözden geçirilmesi hekimi muhtemel kardiyojenik şok, sistolik hipotansiyon (sistolik kan basıncı<100mmHg), taşikardi (kalp hızı >100atım/dakika) ve takipneye dair uyarabilir. Yeni mitral yetmezlik üfürümü varlığı ya da daha önce var olan üfürümün şiddetindeki artış bir papiller kasta ya da mitral aparatı iskemik disfonksiyona işaret edebilir. Üçüncü ya da dördüncü kalp sesi ya da SV (Sol ventrikül) kaldırma önemli miktarda miyokart iskemisi olduğunu düşündürür. Akciğerde rallerin varlığı ve miktarı, Killip sınıflandırmasında akut miyokart iskemisinde kötü prognoza işaret eder.

EKG

NSTE-AKS'si olan hastaların %40'a varan kısmında EKG tamamıyla normaldir. Daha sıklıkla özgül olmayan ST-segment depresyonu ($<0,05\text{mV}$) ya da T dalgası inversiyonu ($<0,2\text{mV}$) vardır ve bunların prognostik bir anlamı yoktur. Semptomatik bir atak sırasında gelişen ve belirtiler düzelince düzelen $>0,05\text{mV}$ geçici ST segment değişiklikleri şiddetli KAH'ı güçlü bir şekilde düşündürür.

Laboratuar Testleri

NSTE-AKS'den şüphelenilen tüm hastalarda en azından 6–12 saat arayla iki kez kreatin kinaz kas ve beyin alt birimleri (CK-MB) ve troponin-T ya da I incelenmelidir. AKS'de pozitif olduğunda kötü bir sonucu düşündüren ilave laboratuar testleri arasında BNP (Brain Natriüretic Peptit) ve CRP yer alır. Troponinler miyokart nekrozunu belirlemekte değerlidir ve pozitif olduklarında kötü prognoza işaret ederler (77).

Erken Dönem Risk Sınıflaması

Risk tahmini NSTE-AKS'nin ilk değerlendirmesinin önemli bir bileşenidir ve başlangıçtaki medikal tedaviyle eş zamanlı yapılmalıdır. Riski değerlendirmek ve medikal tedavinin yoğunluğu ve koroner anjiyografi ihtiyacı ve zamanlamasına dair kılavuzluk etmesi için birkaç araç kullanılır. TIMI (Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz; Thrombolysis in Myocardial Infarction) risk skoru sıkça kullanılan bir risk tabakalandırma aracıdır. Risk puanı prediktörü olan değişkenler;

1. Yaşın ≥ 65 olması
2. KAH için ≥ 3 risk faktörü olması (ailde KAH öyküsü, HT, Hiperkolesterolemi, diyabet ya da şu anda sigara içicisi olmak).
3. Önceki koroner arter darlığı $\geq 50\%$ olması
4. Prezente edici EKG'de ST-segment deviasyonu
5. Önceki 24 saat içinde ≥ 2 anjinal olay
6. Önceki 7 gün içinde aspirin kullanması
7. Serum kardiyak belirteçlerde artış.

NSTE-AKS Tedavisinin İlkeleri

NSTE-AKS hastalarının tedavisinde iki genel strateji vardır ve bu stratejiler büyük oranda risk stratifikasyonuna dayanır. Yüksek ya da orta riskli hastalarda önerilen yaklaşım erken invazif stratejidir. Bu strateji ile tedavi edilen hastalar genellikle anjiyografik olarak yönlendirilen revaskülarizasyondan sonraki 48 saat içinde koroner anjiyografiye giderler. Bu

hastalar genellikle koroner anjiyografi öncesinde aspirin, beta blokerler, heparin ve nitratlara ilave olarak klopidogrel (birinci doz genellikle anjiyografi sırasında) verilmesi ve bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörünün sürekli infüzyonundan fayda görürler. Düşük riskli hastalar erken invaziv stratejiye ya da erken konservatif stratejiye yönlendirilebilirler.

Başlangıçtaki Medikal Tedavi

Optimum başlangıç medikal tedavi aşağıdaki koşulların hızlı ve eşzamanlı yapılmasını içerir: Antitrombosit ve antitrombotik ajanlar verilmesi, iskemik ağrı ve ST deviasyonunun düşürülmesi, hemodinamik anormalliklerin düzeltilmesi ve tanısal anjiyografi zamanlanması belirlenmesi (erken invazif ya da erken konservatif strateji).

Antitrombosit Tedavi

Aspirinin AKS hastalarında vasküler ölüm riskini yaklaşık altıda bir ve fatal olmayan MI riskini yaklaşık üçte bir oranında azalttığı bilinmektedir. Bu sebeple mutlak kontrendikasyon olmadığı sürece AKS olduğundan şüphe edilen tüm hastalar 324mg başlangıç aspirin dozu almalı ve daha sonra günlük 81-162mg verilmelidir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri perkütan koroner girişimin iskemik komplikasyonlarını önleme becerisine dayanarak erken invazif stratejisi ile tedavi edilen NSTEMI-AKS hastalarında önerilir.

İskemik Ağrının Giderilmesi

Kardiyak art yük azaltılarak iskeminin hızlı dindirilmesi AKS tedavisinin temel taşıdır. Bu ilke şu anda devam eden göğüs ağrısı olan hastaların intravenöz beta blokajını takiben oral tedavinin arttırılmasına yönelik önerinin temelini oluşturur. Nitratlar AKS olduğundan şüphe edilen ve kontrendikasyonları olmayan hastalarda verilmelidir. Narkotikler (örn; morfin sülfat) ancak beta bloker ve nitratlara rağmen ağrı sebat ettiğinde ya da anksiyeteyi azaltmak için kullanılır.

Antitrombin verilmesi ile tek başına aspirine kıyasla artmış faydanın gösterilmiş olmasına dayanarak Unfraksiyone heparin (UFH) ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) NSTEMI-AKS'li tüm hastanın aktif kanaması yoksa ya da heparin ile ilişkili trombositopeni (HIT) ya da bilinen aşırı duyarlılık öyküsü yoksa medikal rejimin bir parçası olmalıdır.

Trombolitikler

Trombolitik tedavinin NSTEMI-AKS'li hastalarda klinik fayda sağladığı gösterilememiştir. TIMI IIIA ve IIIB çalışmaları trombolitik tedavinin bu hasta grubunda standart tedaviye faydasını gösterememiştir.

İntraaortik Balon Pompası (IABP)

İntra-aortik balon pompası miyokart iskemisi olup yukarıda özetlenen agresif medikal tedaviye refrakter hastalardan sebat eden hipotansiyon olanlar ya da koroner anjiyografi sırasında yüksek riskli obstrüksiyonu olanlarda akla getirilmelidir.

Konservatif Tedavi Edilen Hastalarda Geç Dönem Risk Sınıflaması

Erken dönemde konservatif bir strateji ile tedavi edilen ve tekrarlayan iskemisi olmayan düşük-orta riskli (ACC/AHA kriterlerine göre) hastalarda ileri risk sınıflandırması için stres testi yapılabilir. Eğer stres test yapmasını engelleyen bir durum varsa bu hastalara radyonükleid ajan (talyum, sestamibi, pozitron emisyon tomografisi) ya da stres ekokardiyografisi düşünülmelidir. Genel düşünlük, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik vasküler hastalık ya da ortopedik kısıtlılıklar sebebiyle egzersiz yapamayacak olan hastalarda bir görüntüleme yöntemiyle farmakolojik stres testi düşünülmelidir.

Koroner Anjiyografi ve Revaskülarizasyon

NSTE-AKS ile prezente olan çoğu hastada koroner anjiyografi yapılır. ACC/AHA yeni ST segment yüksekliği, troponin yüksekliği, agresif medikal tedaviye karşın tekrarlayan iskemik ağrı, SV disfonksiyonu ve başka riskli özellikleri olan hastalara koroner anjiyografi yapılmasını önermektedir.

Hastaneden Taburcu Olduktan Sonraki Tedavi

Hastaneden taburculuk sonrası ilaç tedavisine devam edilmesinin amacı (tekrarlayan) MI ve ölümü önlemektir. NSTE-AKS ile hastaneye yatırılan hastalar kontrendikasyon olmadığı sürece aspirin 81-162mg/gün ile süresiz tedavi edilmelidir. Aspirin kullanılmasını engelleyen durumda klopidogrel 75 mg/gün kullanılmalıdır. Beta-blokerler süresiz olarak kullanılmalıdır. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin kullanılması tercih edilerek, lipid düşürücü ajanlar ve diyet NSTE-AKS sonrasındaki tüm hastalarda LDL kolesterolü en az < 100mg/dl'nin altına düşürecek şekilde kullanılmalıdır (yüksek riskli hastalarda <70mg/dl'ye). ADE inhibitörleri KKY (Konjestif kalp yetmeliği), SV disfonksiyonu (EF<%40), hipertansiyon ve diyabeti olan tüm hastalarda kullanılmalıdır. Sigarayı bırakma, optimum kilo, diyet, egzersiz ve stres azaltılmasına özel önem verilmelidir. NSTE-AKS için hastaneye yatış sırasında şiddetli LV disfonksiyonu (EF<%30) olup koroner revaskülarizasyon yapılan hastalarda koroner revaskülarizasyondan >4hafta sonra bu hastaların implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonuna aday olup olmadığını belirlemek için SV fonksiyonu değerlendirilmelidir (78).

2.2.5.2.2. Akut MI:

Akut MI'de reperfüzyona yönelik agresif yaklaşım, sürekli yenilenmeye devam etmektedir. Uygun hastalarda amaç miyokardiyal kan akımının hızlı, tam olarak ve uzun ömürlü olacak şekilde yeniden sağlanmasıdır. İnfarktüsün yerini ve yaklaşık büyüklüğünü gösteren başvuru EKG'si prognoz için çok önemlidir ve yaş (tek başına parametre), kalp hızı, kan basıncı ve Killip sınıfı gibi ana klinik parametreler ile kombine bir biçimde kullanılması prognostik bilginin %90'dan fazlasının çabuk bir biçimde oluşturulmasını sağlar. ST segment elevasyonu olmayan hastalarda NSTEMI veya UA vardır ve fibronolitik ajan kullanımı dışında benzer şekilde tedavi edilirler. Aspirin, antikoagülasyon, beta blokerler ile tedavi hastaların çoğunda uygundur. Acil ya da elektif koroner anjiyografi ve koroner revaskülarizasyonun düşünülmesi hastanın risk profili, tekrarlayan iskemilerin ortaya çıkması ve kaynakların yararlı bir biçimde kullanımı gibi konular için anahtar kararlardır.

2.2.5.2.2.1. Patofizyoloji:

KAH akut MI'ı olan hastaların neredeyse tümünde altta yatan nedendir. Başlatıcı olay hastalıklı arter duvarında plağı saran ve ateromu arter lümeninden ayıran plak çatısının bütünlüğünün kaybolması sonucu ortaya çıkan bir çatlak ya da fissür oluşumudur. Fissür ya da belirgin plak rüptürü kollajen gibi subendotel matriks bileşenlerine maruz kalmaya neden olarak platelet aktivasyonunu ve trombüs oluşumunu uyarır. Ayrıca, ekstrinsik koagülasyon kaskatını direkt olarak aktive eden ve fibrin oluşumunu hızlandıran doku faktörü de arteriyel hasarla birlikte salınır. Eger oklüzif trombüs oluşursa, hastalarda etkilenen miyokart alanından zengin kolleteral gelişimi olmadığı sürece akut ST segment elevasyonlu MI gelişebilir. Diğer yandan oluşan trombüs oklüzif olmaktan ziyade mural olabilir ve hastada unstabil anjina ya da o anki hasarın eksikliği ya da tam kalınlıkta (subendokardiyumdan epikardiyuma) miyokart iskemisini ifade eden EKG'de non-ST segment elevasyonlu değişiklikler (ST çökmesi ya da T dalgası değişiklikleri) görülebilir. Geç safhada olay ortaya çıktıktan sonra girişim yapmak yerine plağın kırılmasına neden olan sebeplerin anlaşılması, akut MI'ın daha iyi bir biçimde önlenmesini sağlayabilir. Rüptüre olan ya da fissür oluşumu görülen plakta fibröz kapak daha ince, yüksek lipid içerikli, düz kas hücresi az ve yüksek oranda makrofaj ve monosit içerme eğilimindedir (79). Bu mononükleer hücreler plak kapağını kimyasal olarak sindiren MCP-1

ve matriks metalloproteinazlar (örn. kollajenazlar, stromelisin, elastaz) gibi proteazların salınımı ile plak rüptürünün tetiklenmesinde ana etkenler olarak düşünülür.

Koroner arteri tıkayan trombüs beyaz (trombositten zengin) ve kırmızı (fibrin ve eritrositten zengin) pıhtıların bir karışımından oluşur. Bazı hastalarda, trombositlerin daha baskın bir rolü vardır, diğerlerinde ise arter hasarının olduğu alanda baskın olarak fibrinden zengin trombüs bulunur. Hareketsiz trombüs infarktüs görülen damarlar içerisindeki kan akımı azlığına bağlı olarak ortaya çıkar ve durum oklüzyon alanının proksimalinde kırmızı trombüs ortaya çıkmasına neden olur. Plak felaketi olarak bilinen, plağın belirgin herniasyonu sonucu lümenin tıkanması nadir görülen bir durumdur (80).

2.2.5.2.2.2. İnsidans ve Önem:

Akut MI'nın gerçek insidansı bilinmemektedir. Hastaneye ulaşmadan önce ölen önemli orandaki hastanın ötesinde, bu oranın ABD'de yılda 300.000 ile 400.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 1 milyon insanın temel tanısı olarak MI'nın bir çeşidi ile hastanelere başvurduğu hesaplanmaktadır. MI insidansı ve buna bağlı mortalite giderek azalmaktadır. (81).

2.2.5.2.2.3. Tanı:

Akut MI subjektif ve objektif parametrelerin birlikte belirlenmesi gereken bir klinik sendromdur. Tanı hızlı ve doğru bir biçimde konmalıdır çünkü yanlış tanı çok kötü sonuçlara neden olabilir.

Öykü

MI'nın klasik semptomları şiddetli, sıkıcı, acı verici göğüs ağrısı ile birlikte ölüm hissi ve sol kola yayılan ağrıyı içerir. Bununla beraber çene, boyun, omuz, sırt ya da her iki kola yayılan göğüste ağırlık ya da yanma hissi de görülebilir. Özellikle mide bulantısı ve kusma tipiktir. Aşırı terleme sık görülen bir özelliktir. Eşlik eden diğer semptomlar yeni başlayan kalp yetmezliğini tanımlayabilecek ya da alternatif olarak hastaların anksiyetesine bağlı gelişen dispneyi içerir. Ayırıcı tanı oldukça geniştir ve aort diseksiyonu, perikardit, özefajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatiti içerir.

Fizik Muayene

Hasta sıkıntı içinde ve hatta acı içinde görülebilir. Solukluk sıktır, nabız genellikle düzenlidir. Bradikardi ya da taşikardi infarkt alanının, iletim sistemi üzerindeki etkisinin, vagal tonusun ve etkilenen miyokart genişliğinin anlaşılmasında yardımcı olmaktadır. Kan basıncı vücudun ağrıya yanıtına bağlı olarak tipik bir biçimde yükselmiştir. Vagotomi, dehidratasyon, sağ ventrikül infarktı ya da güçte azalmaya bağlı olarak hipotansiyon görülebilir. Majör muayene bulguları juguler venöz basınçta artma, apikal implusun karakter ve yerleşimi, ikinci kalp sesinin çiftleşmesi, üçüncü ya da dördüncü kalp sesinin mevcudiyeti, rejürgitan bir üfürüm ve rallerin olup olmadığını içermelidir. Periferal nabızlar ve ekstremite muayenesi önemlidir. Bir bütün olarak bu bilgi MI'nün büyüklüğünün anlaşılmasını sağlar.

EKG

Tanının kesinliğinin ortaya konabilmesi için 12 derivasyonlu bir EKG'nin mümkün olduğunca çabuk çekilmesi gerekir. Hiperakut sivri T dalgası değişiklikleri akut koroner oklüzyonun ilk belirtileridir ancak hasta tıbbi yardım için hastaneye ulaştığında genellikle mevcut değildir. ST segment yüksekliğinin mevcut olması o anda oluşan hasarı tanımlar ve kontralateral derivasyonlardaki karşıt çökmelerle ilişkili olmalıdır. Eğer sadece minimal ST elevasyonu (1 ila 2 mm) varsa, ya hastada infarkt çevresinde kollateraller vardır ya da damar tam olarak tıkanmamıştır veya EKG'de daha öncesinde bir değişiklik olmuştur.

Kreatin Fosfokinaz (CPK-MB)

CPK-MB başlangıç tanısının koyulmasında yardımcı değildir. Miyokart hücre nekrozunu gösteren enzim yükselişinin görülmesi için en az 6 saat geçmesi gerekir. Enzimler ilk 24 saat boyunca her 8 saatte bir değerlendirilmelidir ve eğer tepe noktası tam olarak ortaya koyulamıyorsa daha uzun süreyle takip edilmesi uygundur. Başarılı bir reperfüzyon yapıldığında CPK'nin tepe noktası daha erken görülür. Bu enzim tanıyı koymaktan ziyade MI'nin boyutunu ortaya koymada daha yardımcıdır (81).

Troponin T ve Troponin I

Troponin T ve I miyokardiyal nekrozun daha hassas ölçümlerini mümkün hale getirmiştir ve hücre hasarını daha kolay tespit ediyor gibi görünmektedir. Hem troponin T'nin hem de I'nın kantitatif tahlilleri unstabil anjina ve NQMI olan hastalarda riskin belirlenmesinde CPK'dan daha iyidir.(82).

EKO

Akut MI'n tanısı EKO ile konulamaz, çünkü semptomların kombinasyonuna, EKG bulgularına ve enzim anormalliklerine dayalı olarak konulmaktadır. Bununla birlikte, 2 boyutlu EKO ile gösterilen segmenter duvar hareket bozukluğu ve kontralateral duvarda hiperkineziyi içeren çeşitli yardımcı bulgular vardır.

Anjiyografi

Bazı durumlarda tüm çerçeve ortaya koyulsa bile tanı belirsiz olabilir. Bu durum atipik semptomlar ve yorumlanmsı zor olan bir EKG'ye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Reperfüzyonun planlandığı bir hastada, tanıyı hızlı bir biçimde koyduracak yaklaşım acil koroner anjiyografidir.

Reperfüzyon İçin Hasta Seçimi

ST segment elevasyonlu MI'ı olan ve semptomların başlamasından sonraki ilk 12 saat içinde başvuran hastaların tümü miyokart reperfüzyonuna adaydır. Reperfüzyon tedavisinden elde edilen fayda sıklıkla yaş, cinsiyet ve çoğu bazal özelliklerden bağımsız gibi görünmektedir. Ancak en fazla fayda görmesi beklenen hastalar; erken tedavi edilenler, anterior MI geçirenler ve genel olarak yüksek riskli hastalardır (83).

2.2.5.2.2.4.Tedavi:

Fibrinolitik veya Katetere Dayalı Reperfüzyon:

Uzun yıllardır hangi reperfüzyon tedavisinin seçileceği konusunda aktif bir tartışma vardır; fibrinolitik mi? Katetere dayalı reperfüzyon mu? 7739 hastayı içeren 23 randomize çalışma primer anjiyoplasti yönünde bir avantaj olduğunu göstermiştir (84). Bu 23 çalışmadaki hastaların çoğuna balon anjiyoplasti uygulanmıştır ancak son yıllarda stent kullanımı katetere dayalı reperfüzyonda balon anjiyoplastinin yerini almıştır.

Analjezi ve Destekleyici Tedbirler

Daha kesin tedavi hazırlanana kadar (fibrinolitik veya kalp kateterizasyonu laboratuvarına transfer gibi) hastanın tedavisinde ilk basamak destek oksijen tedavisiyle ve morfinle hastanın rahatlatılmasıdır.

Aspirin

AKS'li hastalarda enterik kaplı olmayan aspirin kullanımı tedavinin köşe taşıdır. Tanı konulduğunda mümkün olduğunca çabuk bir biçimde 160mg çiğneme tableti ya da 325mg oral olarak verilen dozlarda başlanmalıdır (85).

Klopidogrel

Yeni çalışmalar akut ST elevasyonlu MI'da tek başına aspirin kullanılması yerine aspirinin yanına klopidogrel de eklenmesini işaret etmektedir (86).

Tedavinin Zamanlaması

Tedavinin zamanlaması reperfüzyonda önemli bir parametredir. İlk saat içerisinde tedavi edilen hastalarda mortalite açısından en yüksek mutlak ve rölatif fayda sağlanır. Bu gözleme dayanarak reperfüzyon için ilk 60 dakikanın altın saat olduğu ortaya konmuştur. Yarar artışı sağlanmasının ana nedeninin miyokart hasarının önlenmesi ile ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır (87).

STEMI İçin Reperfüzyon Stratejileri

Şu anki çalışma verileri ve kılavuzlara dayanarak STEMI hastalarında kanıtlanmış 2 reperfüzyon stratejisi vardır; tam doz fibrinolizis ya da primer PCI. Son 2 dekatta STEMI tedavisindeki ilerlemeler 30 günlük mortaliteyi fibrinoliz ile tedavi edilenlerde %6 ya da altına, primer PCI yapılanlarda ise %4 ya da altına düşürmüştür(86).

Nitratlar:

Nitratlar devamlı ağrısı olan akut MI'lı hastaların standart tedavisinin bir parçasıdır.

Beta-Blokerler

Beta-blokerler kardiyak indeksi, kalp hızını ve kan basıncını azaltarak miyokart oksijen tüketiminde düşüğe neden olurlar.

ADE İnhibitörleri

Günümüzde, anteriyor enfarktüs, pulmoner konjesyonu olan veya sol ventrikül EF'si %40'tan düşük olan STEMI'lı hastaların hepsine (hipotansiyon ve bilinen başka bir kontrendikasyonu yoksa) ADE inhibitörleri verilmelidir.

Heparin

Günümüzde fibrinolitik tedavi uygulanan hastalara UFH rutin olarak verilmektedir.

LMWH

Bu bileşiklerin biyoyararlanımları UFH'ninki ile kıyaslanınca daha yüksektir. Aktivitedeki değişkenlik daha azdır. Heparinle ilişkili trombositopeni ve kanama komplikasyonlarının insidansı bu ajanlarla daha düşüktür.

Direk Trombin İnhibitörleri (Hirudin ve Bivalirudin)

Direk trombin inhibitörlerinin kullanımıyla reenfarktüs oranında UFH ile karşılaştırıldığında %25–30 azalma saptanmıştır (89).

Glikoprotein IIa/IIIb Reseptör Antagonistleri

Bu ilaçlar trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanırlar ve trombosit agregasyonunu önlerler. Fibrinolitik ajanlarla glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda enfarktüsle ilişkili arterde açıklık oranlarında ciddi iyileşme olduğu gösterilmiştir (89).

2.2.5.2.2.5. Akut MI Komplikasyonları:

1. Aritmik komplikasyonlar siktir ve akut dönemde en sık ölüm nedenini teşkil ederler.

Supraventriküler aritmiler: Sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi, prematüre atriyal kontraksiyonlar, atriyal fibrilasyon,

Ventriküler aritmiler: Ventriküler taşikardi, akselere idyoventriküler ritm, prematüre ventriküler kompleksler ve ventriküler fibrilasyon olarak sıralanır.

2. İletim bozuklukları:

Değişen derecelerde atriyoventriküler bloklar (birinci, ikinci ve üçüncü derece).

Dal blokları (sol veya sağ).

3. Kardiyojenik şok

4. Sağ ventrikül enfarktüsü

5. Dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu

6. Miyokart (kardiyak) rüptürü

7. Ventriküler serbest duvar rüptürü

8. Ventriküler septum rüptürü

9. Akut mitral yetmezlik

10. Perikardiyal efüzyon ve perikardit

11. Postenfarktüs sendromu

12. Sol ventriküler mural trombus (90).

2.3. Aterosklerozdan Korunma:

2.3.1. Dislipidemide Tedavi Stratejileri ve Amaçlar:

Dislipidemiye yaklaşım altta yatan KAH riskine bağı olarak belirlenir. Tedavideki temel hedef, LDL kolesteroldür. Sekonder hedefler HDL kolesterol ve trigliseritlerdir. Klinik hikayesinde KAH olan hastalarda hedef LDL kolesterolün 100 mg/dL'nin altına düşürülmesidir. "Çok yüksek risk" grubunda olan hastalarda ise LDL kolesterolün 70mg/dL'nin altına çekilmesi gerekir. Hiperkolesterolemisi olan tüm hastalara diyetlerine yönelik tavsiyelerde bulunulmalı ve hastanın fiziksel aktivite düzeyi arttırılmaya çalışılmalıdır. Hiperkolesterolemi için optimal diyet önerileri arasında yağ alımının kısıtlanması, sebze ve meyvenin arttırılması vardır. Üç ila altı ay kadar bu değişikliklerin etkileri beklenir ve eğer hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşılmamışsa lipid düşürücü tedaviye başlanabilir. Hastalarda çok düşük HDL kolesterol (25mg/dl'den daha düşük) mevcutsa, tek başına yaşam tarzı değişiklikleri ile HDL düzeyini normalleştirmeyi beklemek gerçekçi değildir. Bu tip durumlarda fibrat ve nikotinic asit gibi ilaçların kullanımı özellikle de KAH veya KAH eşdeğeri bir hastalığı olan hastalarda düşünölmelidir. Özellikle de trigliserit düzeyi 400mg/dL'den yüksek değilse izole hipertrigliseritemisi olan hastaların diyetle yapılan değişikliklere yanıt verme oranları iyidir.

2.3.2. Sigara Kullanımının Bırakılması:

KAH'ı olan veya olmayan hastalarda sigara kullanımının bırakılmasını değerlendiren iki meta analizde, sigara kullanımının bırakılmasına bağı olarak kardiyovasköler mortalitede %36 ve genel mortalitede %46'lık bir azalma olduğu saptanmıştır. Nikotinin, akut iskemik olaylar sırasında kardiyotoksik etkisinin olduğu düşünöldüğü için, AKS geçiren bir hastada nikotin replasman tedavisi kullanılmamalıdır. KAH'ı olan hastalarda bupropion incelenmemiş olmasına rağmen bir uzman paneli, bupropion kullanımının başarı şansını arttırdığı sonucuna varmıştır (91).

2.3.3. Zayıflama:

KAH'ı olan hastalarda kilo kontrolü için AHA/ACC tarafından yapılan öneriler arasında; klinik muayene sırasında hastanın VKI (Vücut kitle indeksi) ve bel çevresinin ölçülmesi ve tedavinin takibi için bu ölçümlerin kullanılması vardır. Kilo kontrolündeki amaç

VKİ'nin 18,5 ila 24,9 kg/m² arasında tutulmalıdır. VKİ 25 kg/m² veya daha fazla olduğunda erkeklerde bel çevresi 102 cm altında, kadınlarda ise 88 cm altında tutulmaya çalışılır.

2.3.4. KAH'nın Sekonder Önlenmesinde Diyet

KAH'ı olan hastalar için birçok farklı diyet önerilmiştir. AHA tarafından oluşturulan diyetle yağ alımı günlük total kalorisinin %30'undan daha azı ile sınırlandırılmıştır. Alınan yağın %10'undan daha azı doymuş yağ olmalıdır. Son yıllarda, KAH'ı olan hastalarda yapılan birkaç klinik araştırma tarafından da desteklenen "Akdeniz diyeti" öne çıkmaktadır (91).

2.3.5. Egzersiz ve Fizik Aktivite:

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından oluşturulan ve normal bazal enerji harcanmasına ek olarak enerji harcanmasına neden olan hareketler olarak tarif edilebilir. Egzersiz ve fiziksel formun üç temel kısmı: doz, yoğunluk ve tiptir. Doz, fiziksel aktivite sırasında harcanan enerji miktarını (kilo-kalori olarak) ve yoğunluk aktivite sırasında enerji harcamasının hızını anlatmaktadır. Mutlak yoğunluk genelde metabolik eşdeğer veya MET şeklinde ölçülür (1 MET: istirahat metabolik hızı 3,5mL O₂/kg/dk) ve göreceli yoğunluk, egzersiz sırasında kullanılan aerobik güç oranıdır ve maksimum kalp hızı oranı veya maksimum oksijen tüketimin oranı (VO₂ maks) şeklinde ifade edilir: orta yoğunluktaki aktiviteler VO₂ maks'ın %40-60'ında yapılan göreceli yoğunluktaki aktivitelerdir (mutlak 4-6 MET) ve ağır yoğunluktaki aktivite ise VO₂ maks'ın %60'ından fazla olan göreceli yoğunluktaki aktivitelerdir (>6MET). Egzersizin tipi, kaslar üzerindeki gerilim tipini ifade eder: izometrik (hareket olmadan yük), izotonik (yük olmadan hareket) veya direnç (yük karşı hareket). Uygun şekilde yürütülen bir egzersiz programı, MI'dan sonra mortaliteyi %27'e varan oranlarda azaltabilir ve psikososyal ve/veya eğitimsel faaliyetlerinde dahil edildiği detaylı rehabilitasyon programı mortaliteyi %31'e varan oranda azaltabilir (91).

2.4.Koroner Arter Hastalığının Erken Tanısı

KAH'nın gelişmiş toplumlarda birinci sıradaki ölüm nedeni olması ve hastaların yarısından çoğunda ön belirtiler vermeksizin en ağır klinik formları ile ortaya çıkabilmesi, bu

hastalığa yönelik tarama testleri geliştirme isteğini hep uyarmıştır. Bu testler yardımı ile asemptomatik ancak riski yüksek hastaların saptanarak mevcut tanı ve tedavi yöntemleri ile istenmeyen olayların önüne geçilmesi amaçlanır.

KAH'nı tarama amacıyla klinik, serolojik, fonksiyonel ve/veya anatomik kriterlere dayalı çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bu konu halen en aktif araştırma alanlarından biridir.

İskemi modifiye albümin (İMA) yeni bir kardiyak biyokimyasal marker olup KAH ile ilişkilendirilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KAG yapılan hastalarda KAH varlığı ve yaygınlığı serum hsCRP ve serum İMA düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Her iki parametre KAH varlığı ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca serum İMA düzeyinin hsCRP'den daha erken dönemde KAH ile ilgili bilgi verdiği vurgulanmıştır (92).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) non invaziv olarak ultrasonografi cihazı ile ölçülen ve koroner ateroskleroz varlığının araştırılmasında kullanılan bir parametredir. KİMK dikkate alınarak bir risk stratifikasyonu hazırlanmış ve hastalar KİMK değerlerine göre düşük ve yüksek riskli olarak katagorize edilmiştir. Basit olarak KİMK ölçümü ile KAH'nın erken dönemde yakalanabileceği vurgulanmaktadır (93).

Resistin yağ hücresinden salınan bir hormon olup invivo ve invitro uygulamalarda insülin direnci oluşturduğu gösterilmiştir. AKS tanısı konulan hastalarda KAH varlığı ve düzeyi ile serum resistin düzeyi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (94)

Ghrelin lipopeptit yapılı bir hormon olup, yapılan çalışmalarda kalp hızı ve kan basıncını azalttığı, endotel disfonksiyonunu iyileştirildiği bildirilmiştir. Cortistatin Ghrelin inhibitörü olup KAH'ı olan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Eş zamanlı olarak KAH'nın varlığının yanında yaygınlığı ile de ilişkilidir (95).

KAH'nın tanısında kullanılan bir başka yöntemde görüntülemeye dayalı olan KAK'dur.

2.5. Koroner Kalsifikasyon:

Mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup, ateroskleroz bu hastalıkların temelinde yer almaktadır (96). Aterosklerozun patogenezinde lokal damar hasarı, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyon yer almakta

sonunda plak formasyonu ve rüptürü olmakta, nihai olarak kardiovasküler olay meydana gelmektedir (97).

Kardiovasküler olay oluşumunda plak rüptürü ve trombus formasyonu temel oluşturmaktadır. KAK ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol üstlenmekte ve yapılan histopatolojik çalışmalarda plak yükü ile arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (98,99). Bununla birlikte KAK'nun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Damar duvarında uzun zamanda meydana gelen dejeneratif süreci izleyen mineral depolanmasıyla karakterize bir durumdur. Ve geç dönemde ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır. Söz konusu süreç aktif ve düzenlenebilir bir süreçtir. Yapılan çalışmalarda aterosklerozun erken dönemlerinde yer aldığı ancak kardiovasküler olay meydana geldiğinde tespit edildiği vurgulanmıştır (99).

Genel populasyonda vasküler kalsifikasyon yaşla birlikte artmakta ve medial skleroz ile ilişkilendirilmektedir (97). Verilerde 75 yaş üstü ve ağır renal hastalığı olan populasyonda sıklıkla koroner ve vasküler kalsifikasyon olduğu belirtilmiştir (100,101). Koroner arterlerin değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv yöntemler olan elektron beam komputere tomografi (EBCT) ve İVUS ile yaşlı populasyonda kalsifikasyon belirlenme oranı artmış, aterosklerotik plakların %70'inden fazlası belirlenebilmiştir (102).

Koroner kalsiyum değerlendirmesinde cinsiyetin farklı rol oynadığı gösterilmiş, total kalsifikasyon skorları değerlendirildiğinde, erkekler ve kadınlar arasında belirgin farklılık olduğu ve tüm yaş gruplarında, ortalama total kalsifikasyon skorunun erkeklerde kadınlardan her zaman daha fazla olduğu görülmüştür (103). Koroner arterlerde en erken kalsifikasyon saptanması erkeklerde 40 yaşın altında, kadınlarda ise 40 yaş üzerinde izlenmiştir. Genç yaşlarda erkek ve kadınlar arasında büyük fark olmasına rağmen, 60 yaşından sonra KAK prevalansları arasındaki farkın azalmaya başladığı görülmüştür (103). 60 yaş grubunda koroner kalsiyum görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazla olmuştur (104).

KAK sıklıkla koroner aterosklerotik restenoz ile birlikte olmaktadır (105). Özellikle histolojik preparatlarda geniş kalsifikasyon alanıyla koroner arter stenozu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (106). Geçmişte uzun bir süre vasküler kalsifikasyonun aterosklerozun son döneminde gerçekleştiği düşünülmüştür. Bununla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalarda kalsifikasyonun, aterosklerozun erken evrelerinden itibaren aterosklerotik süreçte yer aldığı gösterilmiştir (97). Verilerde KAK'nun yaşamın ikinci dekadından itibaren gözlemlendiği belirtilmiştir (107,108). Birçok çalışma ile, ateroskleroz varlığını göstermede anlamlı bir belirteç olduğu gösterilmiş, artan koroner kalsiyum skoru ile kardiyak olay

meydana gelme olasılığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (97). Histopatolojik çalışmalarda plak rüptürüne bağlı ani koroner ölüm olan hastalarda, %69 oranında plak kalsifikasyonu rapor edilmiştir (109).

Erken KAH aile öyküsü ile KAK ilişkilidir. KAK progresyonu da KAH ile ilişkilendirilmiştir. Başlangıç KAK miktarı ve kalsifikasyon progresyon hızı genetik faktörlerden etkilenmektedir (110).

Vasküler kalsifikasyon sıklıkla sistemik bir hastalıkla birlikte bulunmaktadır. Bu hastalıklar kronik inflamatuvar hastalıklar olup, özellikle büyük damar arteriti ve Takayasu hastalığı başlangıçta akla gelmektedir (97). Ek olarak sistemik hastalıklarda baş gösteren vasküler kalsifikasyon kardiyak olaylarla da anlamlı ilişki göstermektedir. Örneğin diyabetik hastalarda medial kalsifikasyon ve ateroskleroz birliktelik gösterir, küçük ekstremitte damarları ve koroner arterler birlikte etkilenir (97).

KAK skoru ile DM ve HT süresi, serum kreatinin düzeyi ve KAH varlığı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (97). Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı ile koroner anjiyografik olarak değerlendirilen KAK arasında güçlü ilişki saptanmıştır (111). HT evresi, diyabetik kontrol ve diyabetik nefropati varlığı koroner kalsifikasyon yükünde farklılıklar oluşturabilmektedir (97). Diyabetik popülasyonda glisemik kontrol ile KAK progresyonu arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (112). MetS varlığı ile KAK görülme olasılığı artmaktadır. Ayrıca MetS risk faktörü sayısı arttıkça yine KAK görülme olasılığı artmaktadır (113).

KAK, diyabetik nefropati ve son dönem renal hastalık ilişkisi değerlendirilmiş, hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalarında koroner ve vasküler kalsifikasyon düzeyi, serum kalsiyum ve fosfor seviyesi ve artmış diyaliz süresiyle ilişkili bulunmuştur (101,114).

Koroner arter kalsiyumu; direkt grafi, floroskopi, çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT), EBCT, IVUS, MRG, transtorasik ve transözefageal ekokardiografi ile saptanabilir. EBCT ile gerçekleştirilen koroner kalsiyum taraması, KAK'nun saptanmasında altın standart olarak kabul edilen ve son zamanlarda sık kullanılan non-invaziv görüntüleme yöntemidir (115).

2.5.1. EBCT

EBCT, yüksek uzaysal, temporal veya kontrast rezolüsyonu olan, dizaynında mekanik hareket gerektiren parça bulundurmayan ve bu nedenle 50–100msn/kesit gibi çok hızlı görüntüleme hızına ulaşabilen, ayrıca imajları EKG tetiklemesi eşliğinde alabilen kesitsel bir görüntüleme tekniğidir. EBCT, Boyd ve arkadaşları tarafından 1979'da özellikle kalp gibi hareketli organların değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. "Ultrafast" BT, "Cine" BT veya 5. Jenerasyon BT olarak da adlandırılmaktadır (114). EBCT'nin diğer BT cihazlarından en önemli farklılığı, dizaynında mekanik olarak hareket eden hiçbir parçanın bulunmamasıdır (117). EBCT'de elektron kaynağı (katod) ile elektronların çarpmasıyla x-ışını oluşumu sağlanan tungsten hedefler (anod) arasındaki uzaklık yaklaşık 3m olup toplam 4 adet tungsten hedef ve 2 adet yüksek rezolüsyonlu dedektör halkası bulunmaktadır. EBCT'de, sabit x-ışını kaynağı ve dedektör kombinasyonu kullanılmakta ve x-ışını oluşturulmasında kullanılan elektron demetinin dönmesi sağlanarak, 100msn'de, kalp ritmi ile uyumlu olarak diyastol sonundan ardışık ince aksiyel kesitler elde edilmektedir. Tek kesit alma süresinin 100msn olması inceleme zamanını kısaltmakta ve tek nefes tutulumunda tüm kalbin görüntülenebilmesine olanak sağlamaktadır. Diyastol sonu EKG tetiklemesinin kullanılması ile de görüntülerde kalp hareketlerine bağlı artefaktlar önlenmektedir.

2.5.2. EBCT ile koroner kalsiyum tarama protokolü:

EBCT ile koroner arterlerdeki kalsiyumun görüntülenmesi, yüksek rezolüsyonlu volüm modunda gerçekleştirilir. Standart koroner kalsiyum tarama protokolünde, 3mm kesit kalınlığı ve 3mm masa hareketi, 100msn tarama zamanı, 512x512 matriks ve mümkün olabilen en küçük "field of view" (FOV) (18,26cm) parametreleri kullanılır. Hasta supin pozisyonunda yatar halde topogram görüntü alındıktan sonra, aort kökünden itibaren tüm kalbi içerisine alacak şekilde ve kalp hareketlerini en aza indirebilmek için diyastol sonu EKG tetiklemesi uygulanarak, yaklaşık 30–40 adet aksiyel kesit alınır. Her inceleme, ortalama 20–30 sn içerisinde tamamlanır.

2.5.3. EKG tetiklemeesi:

Diyastolde daha az olmak üzere, sistol ve diyastol fazlarında kalbin kendisi ve çevresi devamlı hareket halindedir. Kalbin kasılıp gevşemesi ve koroner damarlarda dolaşan kan volümünün de etkisiyle, koroner arterler değişik 3 boyutlu hareketler yapmaktadırlar. Ortalama 100msn'de sağ koroner arter 6–7mm, sol sirkumfleks koroner arter 4–5mm, sol ana koroner arter 3mm ve sol anterior desendan koroner arter 2–3mm hareket eder (118).

Koroner arterlerdeki kalsiyum birikimleri de, bir kalp siklusu boyunca bulunduğu koroner arterle birlikte hareket etmektedir. Koroner kalsiyumun saptanması için kardiyak siklusun en az hareketli fazından görüntü alınmalıdır. Bu nedenle EBCT ile görüntüleme zamanlaması, kalbin diyastolde en az hareketli olduğu döneme ayarlanır.

Kardiyak incelemede ileriye dönük olarak kullanılan EKG tetiklemeesi genelde %40–80 arasında R-R aralığına ayarlanmaktadır (119).

2.5.4. Koroner kalsiyum skorlaması:

Aksiyel kesitlerin incelenmesinde, kalbe ait dört ana koroner arter (sol ana, sol anterior desendan, sol sirkumfleks ve sağ koroner arter), tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirilmektedir. Koroner arterlerdeki kan dansitesine kıyasla daha düşük BT dansiteli periarteryel yağ dokusu nedeniyle, koroner arterler açıkça görülebilir. Ayrıca kana göre yüksek BT dansitesinden dolayı intramural kalsiyumun izlenebilir olması da tetkikin kontrast madde enjeksiyonuna gerek kalmadan yapılmasını sağlamaktadır (115). EBCT ile kalsiyum saptanmasına ek olarak, kalsiyum alan ve yoğunluğunun belirlenmesi de mümkündür. Görüntüler 0,25–0,50 mm² piksel boyutunda elde edilebildiğinden, çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri doğru olarak saptanabilir.

Histolojik çalışmalar +130 Hounsfield unitesi (HU) değerindeki doku dansitesitelerinin kalsifikasyonla uyumlu olduğunu desteklemektedir (120). Bu nedenle EBCT ile BT dansitesi +130 HU olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır. Yumuşak dokuların BT dansitesinin ortalama +50 HU olduğu düşünülürse, +130 HU BT değeri, incelenen dokunun kalsifikasyon içermesi için yeterince yüksek bir sınır değerdir. Koroner arterlerdeki kalsifikasyon miktarı "Agatston" skorlaması kullanılarak hesaplanmaktadır. "Agatston" skorlamasına göre, birbirine komşu 2–3 pikselde, 1 mm²'den geniş bir alanda, BT

dansitesi +130 HU'dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır (106). İnceleyici tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru; 130–199 HU için 1, 200–299 için 2, 300–399 için 3 ve ≥ 400 için 4 olarak belirlenir (121). Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak, o hasta için total kalsiyum skoru hesaplanmaktadır.

2.5.5. EBCT'nin sınırlılıkları

İrregüler kalp ritmi, spontan ektopik atımlar, hastanın nefes tutamaması gibi teknik veya hastadan kaynaklı sınırlılıklar olabilmektedir. Ayrıca, perikardiyal kalsifikasyonlar ve kalbe komşu pulmoner damarların sol sirkumfleks koroner arter düzeyinde yarattığı yüksek dansiteli artefaktlar kalsiyum değerlendirmesinde zorluklar yaratabilmektedir. Metalik yapay kapak veya bypass operasyonu için yerleştirilen metalik klipslere ait artefaktlar da kalsiyumun değerlendirilmesinde dezavantajdır (122).

2.5.6. Koroner kalsiyum skorunun klinik açıdan yorumlanması

Koroner kalsiyum skoru, öncelikle Janowitz ve arkadaşlarının (123) asemptomatik kişilerden yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde ettikleri ve normogram değerler olarak belirlenen ortalama kalsiyum skorları ile karşılaştırılır. Ayrıca aynı çalışma sonucu, asemptomatik kişilerden, cinsiyetlerine göre 5 yıllık yaş gruplarında elde ettikleri normogram değerlere göre de belirli persantil aralıklarında (<25, 25–50, 50–75, 75–90, >90) ifade edilir. Koroner kalsiyum skorlaması için kadınlarda 40 yaş, erkeklerde ise 35 yaş alt sınır olarak kabul edilir (123). Koroner kalsiyum skorunun sıfır olması koroner arteriosklerozun tamamen yokluğunu göstermese de, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak belirgin obstruktif koroner lezyon (>%50 luminal darlık) bulunma olasılığının hiç olmadığını veya çok düşük (%2) olduğunu gösterir. Kardiyovasküler risk çok düşük olarak tanımlanır. Mayo Clinic'den, Breen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kalsiyum skoru sıfır olduğunda, anjiyografik olarak saptanan obstruktif koroner lezyon bulunmadığı saptanmıştır (negatif prediktif değer %100) (124). Agatston ve arkadaşlarının, otopsi incelemeleri ile yaptıkları bir çalışmada ise,

saptanabilir koroner kalsiyum yokluğunda, koroner arterlerde %2 oranında obstruktif koroner lezyon bulunmuştur (negatif prediktif değer %2) (121). Kalsiyum skoru 1–10 arasında ise ciddi obstruktif koroner lezyon bulunma olasılığı %10'un altındadır ve kardiyovasküler risk düşüktür. Kalsiyum skoru 11–100 arasında ise, hafif derecede koroner arteriosklerotik hastalık gelişimi vardır ve ciddi obstruktif koroner lezyon bulunma olasılığı %20 veya altındadır. Kardiyovasküler risk orta derecededir. Kalsiyum skoru 101- 400 arasında ise, orta derecede koroner arteriosklerotik hastalık gelişimi vardır ve bulunma olasılığı yüksek olan orta dereceli nonobstruktif koroner lezyonların yanısıra, eşlik eden ciddi obstruktif koroner lezyon varlığı da muhtemeldir. Kardiyovasküler risk orta-yüksek derecededir. Kalsiyum skoru >400 ise, şiddetli koroner arteriosklerotik hastalık gelişimi vardır ve en az 1 tane ciddi obstruktif koroner lezyon bulunma olasılığı %50'nin üzerindedir. Kardiyovasküler risk yüksek derecededir (123,125). Kalsiyum skorunun miktarına göre; kardiyovasküler sistem hastalıklarından primer korunma için genel sağlık kuralları önerilir ve (NCEP) (126) rehberliğinde yüksek tansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alınır. Hastada kalsiyum skoru >100 ise ve KAH semptomları varsa, primer kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif kontrolü yanısıra iskemik kalp hastalığının araştırılması için ileri tetkikler de istenmelidir. Eğer hasta kendi yaş grubuna göre 75 persantilin üzerinde bir kalsiyum skoruna sahipse, bir üst kalsiyum skor grubunda önerilen tedavi yöntemleri uygulanmalıdır (123).

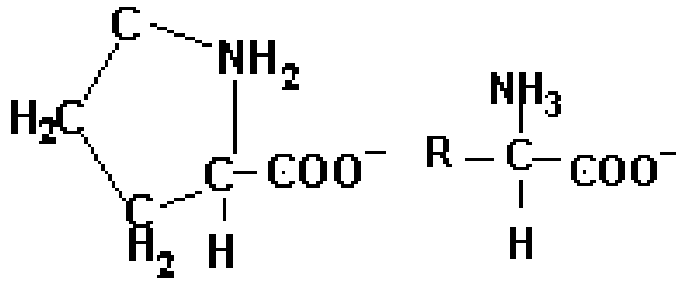
2.6. Prolidaz:

Prolidaz hidrolazlar sınıfına ait bir enzimdir (127,128). Uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. Hidrolazlar çeşitli bağlantıların hidrolizini katalize ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağına da içeren bazı bazlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler.

1937 yılında Bergmann ve Fruton glisin-prolin'in önceden bilinen peptitazlardan farklı, intestinal mukozal bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamışlardır (129). O tarihten itibaren prolidaz adı verilen bu enzimin pek çok memeli dokusunda varlığı gösterilmiştir (130,131). Enzim yaklaşık 60 yıl önce bulunmasına rağmen önemi son 25 yılda yapılan çalışmalarda anlaşılmıştır (132).

Prolin esansiyel olmayan bir imino asittir. Glutamatın halka yapısındaki bir türevidir. Prolin sentezinde glutamatın γ -karboksi grubunun ATP ile tepkimeye katılması sonucu γ -glutamilfosfat oluşmaktadır. Bunun NADPH ile indirgenmesi sonucu oluşan glutamat γ -semialdehit sonra kendiliğinden Δ -prolin-5-karboksilat oluşturmak üzere halkalaşmakta ve bu yapı indirgenerek prolini oluşturmaktadır. Prolin katabolizmasında prolin oksidaz ile prolinden oluşan Δ' -prolin 5-karboksilat, glutamat γ -semialdehit ile ornitine transamine olabilmekte veya glutamata oksitlenmektedir (133).

Prolinin diğer amino asitlerden farkı R grubunun hem amino grubu hemde α karbon grubuna bağlı olarak siklik bir yapı oluşturmasıdır (Şekil-1).



Şekil 1: Prolin amino asitinin kimyasal yapısı.

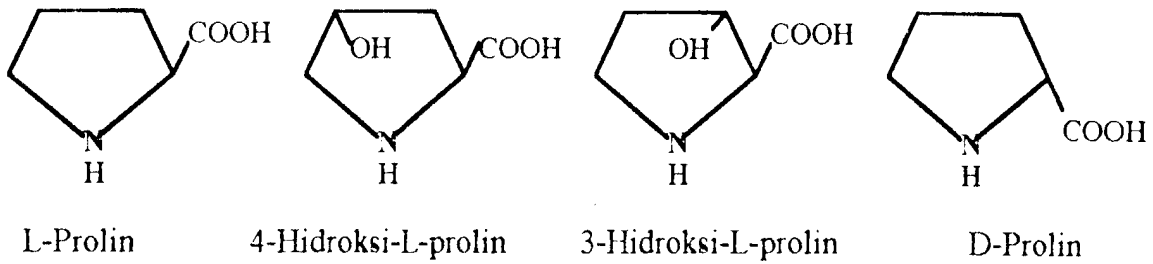
Benzersiz yapısal özellikten dolayı prolin bir peptit sekansına girdiği zaman önemli konformasyonel özellik gösterir. Bu aminoasidin siklik yapısı polipeptit omurganın yapısal yönlerine temel sınırlamalar getirmektedir. Prolin siklik yapısının sonucu olarak hiçbir fonksiyonel grup içermez ki bu durumda hidrojen bağına veya peptit bir bağın rezonans stabilizasyonuna katılmayı engeller bu nedenle prolin α helix veya β tabakalı sekonder yapılarına uyumlu olmayan tek amino asittir. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularının ana bileşeni olan kollejen prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde bağlıdır (134).

Prolinin siklik yapısı α karbon ve nitrojenin bir peptit bağındaki rotasyon açısını sınırlamaktadır. Normal olarak bitişik amino asitlerin reel grupları arasındaki siterik engelleme veya elektrostatik repulsiyona bağlıdır. Prolin potansiyel bir yapı kırıcı olan ve peptit zincirlerinin yönünü değiştirme eğilimine sahip bir amino asittir. Proteinlerin yüzeyindeki ters bir dönüş veya saç tokası eğimi şeklinde önemli yapısal olayın proteinler içindeki en önemli özelliği prolin tarafından oluşturulmasıdır (135,136).

Prolin ve hidroksiprolin, kollajen yapısında yer alan en önemli amino asitlerdir. Prolin türevleri olan 3-hidroksiprolin ve 4-hidroksiprolin karışık fonksiyonlu oksijenaz kullanılarak polipeptit zincirinde bulunan prolin kalıntılarından elde edilmektedir. Hidroksiprolinin hidroksiprolin oksidaz ile parçalanması sonucunda glioksilat ve pirüvat oluşmaktadır. Hidroksiprolin hidrojen yapım ve yıkımında açığa çıkar (139).

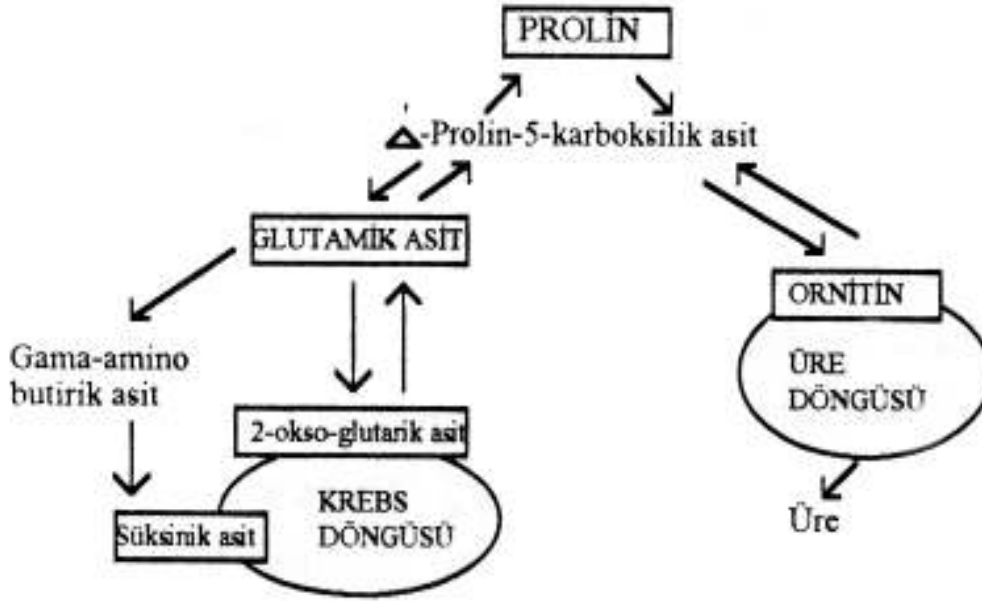
Prolin biyolojik olarak aktif peptitlerin enzimatik degradasyonuna karşı koruma sağlamaktadır. Bu durum peptit veya protein prekürsörlerinin post translasyonel modifikasyonlarının regülasyonunda açıkça bellidir. Polipeptit zincirinin içinde yerleşik olan prolin amino asitler, zincirlerin enzimatik süreci öncesinde modifikasyon bölümünde bulunur ve polipeptit zincirinin proteolizini sınırlayan yapısal unsurlar olarak hareket eder. Bu durum peptitlerin post-translasyonel modifikasyonunda görev alan ekzopeptitazların özelliği ile ilişkili araştırmalarda gösterilmiştir. Pek çok biyolojik olarak aktif peptitlerin amino ucuna yakın yerlerde ortaya çıkan prolin gözlemi ile desteklenmektedir (137,138).

Prolin ve hidroksiprolin prolidino halkasındaki azot atomuna bir hidrojen atomunun girmesiyle oluşmaktadır. Bunlar genelde imino asit adıyla adlandırılır. L-prolin amino asitlerin hücre dışı havuzunun temel bileşenidir. Bunu sadece glutamin ve alanin amino asitleri takip eder. Hidroksiprolin öncelikle vücut sıvılarında oligopeptitlerde bulunmaktadır. İnsanlarda hidroksiprolin yapısı 4-hidroksi-L-prolin şeklindedir ve vücut sıvılarında daha az bulunur. Protein yapısında bulunan hidroksiprolin peptide bağlı prolinin hidroksillenmesi ile oluşmaktadır (Şekil 2) (139).



Şekil-2. Memeli kollojeninde bulunan prolin ve hidroksiprolin izomerleri

Prolin ayrıca Krebs ve üre döngüsüyle metabolik olarak bağlantılıdır. Δ -prolin-5-karboksilik asit prolin metabolizmasında iki döngüyü birbirine bağlayan bir pozisyondadır (Şekil 3). Prolin karbon zincirinden Krebs döngüsüne geçişi, tüm dokularda bilinen klasik yoldan 2-oksaglutarik asit metabolizması ile olur (140).



Şekil-3. Prolinin metabolik yollarla bağlantısı (140)

Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösterir. Doğal, sitoplazmik, homodimerik bir metaloenzimdir. Mn^{+2} prolidaz enzimi aktivitesini 5–10 kat arttırmaktadır (139). Mn^{2+} ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik amino asit artıklarının olması gerekir (139).

Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterirler ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterirler (141). Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 oranında karbohidrat içermektedir. Prolidazın saptanan sekonder yapısında α -heliks (%33), β -tabakalı (%41) ve 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine eşit bir şekilde dağılmış hidrofobik ve hidrofilik alanlar bulunmaktadır. Enzimin primer sırası bilinen proteinlere benzemez fakat bazı sıraları (%29'dan fazlası) F_1 -ATP az'ın α ve β subünitlerinin sırasına benzerlik göstermektedir (139,142).

Prolidaz enziminin aktif merkezinde tiyol grubu yer alır ve bu grup bloke edilirse aktivite düşer. Bu da sisteinin enzimin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Doğal enzim için optimum pH:7,6–7,8'dir ve izoelektronik nokta pH:4,4–4,5 olarak saptanmış olup bu değer yapıdaki asidik amino asitlerin varlığını belirtmektedir (139). Enzimin karakteristiği araştırıldığında DEAE (Dietilaminitil selüloz dizi kromatografisi) kromatografisinde prolidazın iki pik verdiği görülür (141).

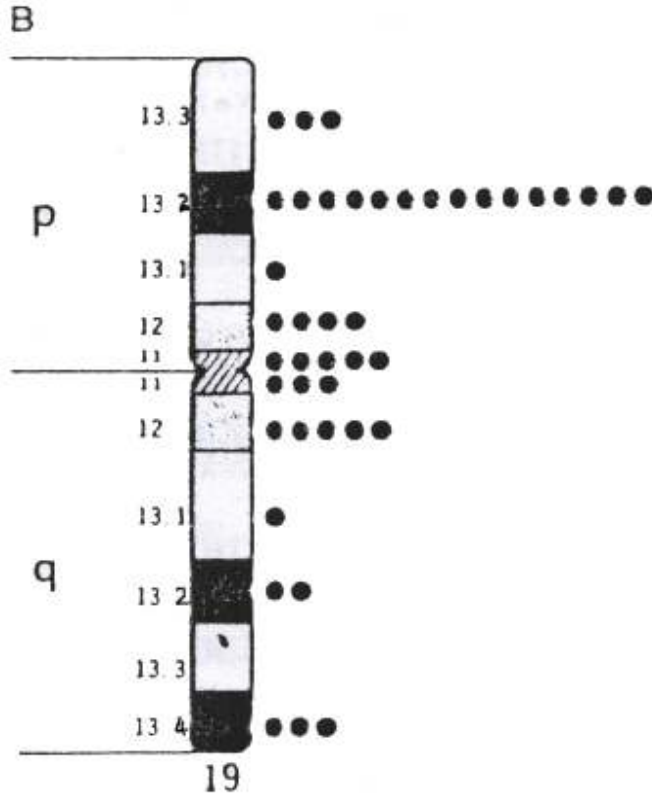
Bai Hu'nun 1992 yılında yapmış olduğu çalışmada prolidazda her monomer için iki aktif bölgenin olduğu saptanmış ve enzimin durumuna bağlı olarak bu iki aktif bölgenin

substrat spesifikliği ve Mn^{2} ile preinkübasyon ortamındaki aktivasyon bakımından da farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (141).

2.6.1. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu:

Prolidaz geni sembolü PEPD'dir ve insanda 19 nolu kromozomun kısa kolunda lokalizedir. İnsan cDNA'sı 1482 baz çiftinin okunması ile oluşur. Bu da 493 aminoaside karşılık gelmektedir (Şekil 4) (142).

Enzimin komplementer DNA klonları insan karaciğeri ve plasental CDNA bankalarında izole edilmiştir. Prolidazın nükleotit sırası saptanmıştır. Enzim aminoasit olarak X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlamaktadır (143). PEPD polimorfik allelleri içerir, bu aktiviteyi engellemez ve nadir alleller prolidaz eksikliğine neden olmaktadır (139). Aminoasit sırasının saptanması ve gen lokalizasyonu enzimin eksikliğinin sebep olduğu kalıtsal hastalığın temelini anlaşılmaması bakımından önemlidir. Prolidazın genomik sırası oldukça geniştir. En az 130 kb ve 15 ekson içermektedir. Ekson intron bağlantılarındaki tüm konformasyonlar GT/AG kuralına uymaktadır. Kodlama sırası genomik sırasının %2'sinden oluşur. Ekson uzunluğu 45 bp'den 528 bp'ye kadar ulaşır.



Şekil-4: Prolidaz cDNA 'nın amino asit ve nükleotit dizisi (Endo veTanoue 1989) (143).

2.6.2. Prolidazın İzoenzimleri:

Dietilaminoetil selüloz dizi kromatogrası (DEAE) ile kültürlü deri fibroblastları ve normal insan eritrositlerinden ayrıştırılan prolidazın 2 formunun olduğu görülmüştür (144). Bunlar prolidaz I ve prolidaz II olarak isimlendirilmiştir. Bu iki izoenzimin substrat spesifisitesi ile bazı kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösterir (145). Bu iki izoenzim ilk izole eden Butterworth ve Priestman olmuştur. Daha sonra Myara ve arkadaşları 1987 ve 1989 yılında, Ohhashi ve arkadaşları ise 1990 yılında izoenzimleri izole etmeyi başarmışlardır (146).

İzoenzimlerin molekül ağırlıkları saptanmış ve prolidaz I'in molekül ağırlığının 112 kDa olduğu ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56kDa) bulunmuştur (145,146). Prolidaz II'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa olduğu ve birbirine eş iki subüniteden (95kDa) meydana geldiği gözlenmiştir (146-148). Prolidaz I tüm insan dokusunda bulunur. Yapılan çalışmalarda prolidaz I'in tüm iminodipeptitlerle reaksiyona

girmesine rağmen gly-pro dipeptitini tercih ettiği bulunmuştur. Cosson ve arkadaşları 1992'de prolidaz II'nin gly-pro dipeptidine karşı düşük aktivite gösterdiğini ve bu izoenzimin plazmada bulunmadığını kaydederek preinkübasyonun uzaması ile aktivitenin önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir (135). Prolidaz II'nin en yüksek aktiviteyi gly-pro yerine met-pro'ya karşı gösterdiği saptanmıştır (145).

Prolidaz I'i in vitro tespit etmek için optimum şartın; 1Mm MnCl₂ konsantrasyonunda 24 saat 37°C'de preinkübasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Mn² konsantrasyonu yükseltilecek zamanın azaltılabileceği ya da yüksek preinkübasyon ısısı, düşük MnCl₂ konsantrasyonu ve düşük preinkübasyon zamanı kullanılabileceği kaydedilmiştir (149). Cosson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda prolidaz I ve prolidaz II'yi kromatografik olarak ayırdıktan sonra izoenzimlerin farklı doku dağılımları gösterdiklerini bulmuşlardır (Tablo 1) (150).

Tablo-1: İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin doku dağılımları (%) (Cosmos ve Myara 1992)

| | Prolidaz I | Prolidaz II |
|--------------|------------|-------------|
| Karaciğer | 53 | 47 |
| Böbrek | 62 | 38 |
| İleum | 53 | 47 |
| Jejenum | 53 | 47 |
| Duodenum | 42 | 58 |
| Pankreas | 22 | 78 |
| Mide | 42 | 58 |
| Dalak | 52 | 48 |
| Beyin | 36 | 64 |
| Beyincik | 44 | 56 |
| Kalp | 37 | 63 |
| İskelet kası | 34 | 66 |
| Eritrositler | 51 | 49 |

Araştırmacılar karaciğer kaynaklı prolidaz II'nin karaciğerde inhibe edildiğini saptamışlardır (59). Bu inhibisyona ise plazma proteinlerinin sebep olduğu belirtilmiştir.

Haptoglobulin, α_2 -makroglobin ve α_1 -antitripsinin prolidaz II'nin aktivitesinde etkili olmadığı fakat saf albuminin 6 saatlik inkübasyonundan sonra aktiviteyi ortadan kaldırdığı görülmüştür. Albuminin bu inhibitör etkisine dayanarak insan plazmasında prolidaz II'nin aktivitesinin olmadığı açıklanmıştır (150).

Saf insan böbrek prolidaz I'inin agaroz jel elektroforezindeki görüldüğü bölge α_1 -globulin bölgesidir. İzoelektrik noktanın 4,65 olduğu titrasyon eğrisinden bulunmuştur. Bu nokta insan ve hayvan dokularındaki diğer prolidaz için de geçerli olmaktadır. Çeşitli insan dokularından alınan prolidaz I izoenzimi tavşan immunglobinleri ile çapraz reaksiyon verir fakat aynı immunglobinler prolidaz II ile reaksiyon vermez. Bu durum hepatik fibrozis ve prolidaz eksikliği olan hastaların dokuları ve plazmalarından prolidaz I araştırmalarında bir spesifik immunoassay yöntem geliştirilebileceğini akla getirmiştir (149).

2.6.3. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri:

Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan Mn^{2+} iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ag , Hg^{2+} , Pb^{2+} ve Pt^{2+} iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 0,001–0,0004M ağırlığındaki konsantrasyonlarda glutatyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağladığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmacılar iyodoaset-aminin aktivite sağladığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğunu bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın da enzimi inhibe ettiğine değinmişlerdir (131).

Prolidazın substrat analogu olan asetilprolin ve trans-1,2 siklopentadikarboksiklik asit tarafından kompetatif inhibisyonunda K_1 'in pH'ya bağlı olarak izledikleri yolu araştırdıklarında enzimin fonksiyonel grubu ile substratın pKa:6,6'da bağlandığını bununla birlikte bu maddelerin inhibisyonun farklı yollar izlediğini görmüşlerdir (151).

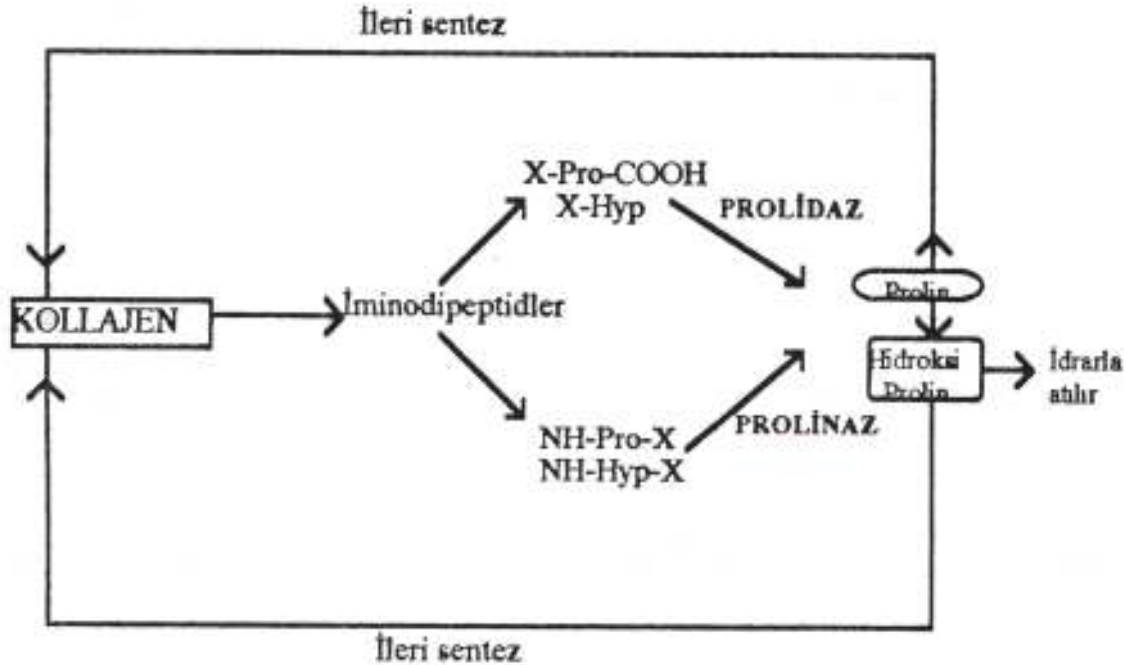
1988'de yapılan bir çalışmaya göre Mn^{2+} ve Fe^{2+} metal iyonlarının enzim aktivitesine önemli bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Bundan başka Co'nun Leu-Pro dışındaki substratlara karşı prolidazı inhibe eder. Cu^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} iyonlarının da enzimi önemli derecede inhibe ettiği gözlenmiştir (152).

2.6.4. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi:

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz molekülünün kollojenin amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha düşük peptitlere veya serbest amino asitlere yıkılmaktadır (133).

Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen yıkım ürünleri ve diğer Xaa-Pro dipeptitlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde amino asidi prolin ve hidroksiprolin olan dipeptitleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (127,153).

Kollajen dokudaki amino asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır (154). Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır (149,150). Enzim için substrat kaynağı kollajen olup immunopeptitler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır (155). Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil 5).



Şekil-5: Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri (Myara ve Myara) (154).

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar (156). Prolidaz C-ucunda prolin veya

hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptit bağı bulunduran bileşiklerin hızla hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir (131). Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin idrar ile dışarı atılır. İminopeptitler gibi amino asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptidüri, aynı zamanda raşitizm, hipertiroidizm ve Paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat iminopeptidüri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir.

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kolajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır (157). Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtımsaldır (158). Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz enzimi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen son yıllarda eksikliği çalışmalarıyla iyice anlaşılmıştır (157,159). Yapılan çalışmaların çoğu da eritrosit prolidazı ile ilgili olup serum prolidazı hakkında çok az şey bilinmektedir. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan enfeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (156,160). Prolidaz eksikliği olan kişilerde prolidaz I aktivitesinin deri fibroblast kültüründe ve kan hücrelerinde azaldığı da gösterilmiştir (177).

2.6.5. Prolidaz Aktivite Düzeyinin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler:

Alparslan ve arkadaşları 1993'de viral hepatit, kronik aktif hepatit ve sirozlu hastaların serum prolidaz aktivitesini Chinard metoduyla ölçmüşlerdir ve değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (132). 1989 yılında Endo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise prolidaz eksikliğinin moleküler analizini ve prolidaz aktivitesini, fare monoklonal IgG'leri ile hazırlanmış agaroz kullanarak immün presipitasyon yöntemiyle saptamışlardır (142). Radzicka ve grubu ise prolidaz inhibitörleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, pH:6'da K \pm MES (4-morfolino etanosülfürik asidin monopotasyum tuzu) tamponunda 222nM'de Gly-Pro dipeptidin kromor grubunun kaybolması temeline dayanan devamlı spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir (153). Bu yöntemi Mock ve arkadaşları da, N-açıl prolinin prolidaz ile parçalanmasındaki pH'ın rolünü araştırdıkları çalışmada kullanmışlardır (165,153). Başka bir çalışmada ise deri fibroblast kültürü ile elde

edilen prolidazın aktivitesi kapiller elektroforez ile saptanmıştır ve bu çalışmada sonuçlar kalorimetrik bir yöntem olan Chiard yöntemi ile tekrarlanmıştır (162).

2.6.6. Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi:

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden iminoasitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar. Prolidaz C ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptit bağı bulunduran bileşiklerin hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulma ile sonuçlanır.

İmmunopeptitüri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir. Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle kendini gösterir. Etkilenen bölümler idrara aşırı miktarda immunopeptit salgırlar ve bu peptitler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar (157,163). Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal ressesif özellik gösterir (164)

Prolidaz geni başka bir kalıtsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz eksikliği kronik deri ülserleri, tekrarlayan enfeksiyonlar, zihinsel gerilik, splenomegali, karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar, yassı burun, düz alın, kalın dudaklar, hipertelorizm) gibi çeşitli klinik bulgularla ilişkilidir. 1974 yılında Powell ve arkadaşları miyotonik distrofi prolidaz eksikliği olduğunu göstermişlerdir (165).

Kardiyak matriks başlıca tip I ve tip III kollajen içerir. Kollajen yapımı enflamatuvar hücrelerin bu alana göçü ve salgıladıkları sitokinlere (transforming growth factor- β 1(TGF- β 1) ve interlökin-1 β (IL-1 β) bağı olarak uyarılır ve kardiyak dokuda fibrozis gelişimi ile sonuçlanır. Kardiyak ileti sistemindeki yapısal değişiklikler ise iletim bozukluklarına neden olmaktadır (166–168).

Yukarıda belirtildiği gibi kollajen tip I ve tip III kardiyak matrikste en yoğun bulunan ekstrasellüler matriks proteinleri olup total kollajen miktarının yaklaşık %80-90'nı oluşturur. Kollajen yapısındaki amino asitlerin %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturmaktadır. Miyokardiyal fibrozis, hipertrofi ve infarktüse bağı kardiyak hasar durumunda tipI/III kollajen oranındaki değişiklik matriks yapısının değişmesine ve sonuçta miyokardiyal işlev bozukluğuna neden olmaktadır (169). Kollajen ard arda birkaç reaksiyonla immunopeptitlere ve bunlar da serbst amino asitlere ayrılır. Bu amino asitler genel sistemik amino asit havuzuna

katılmadan tekrar kollajen yapımına girer. Prolin ve hidroksiprolinin her biri kollajendeki amino asitlerin %10'unu oluşturur. Fakat hidroksiprolin kollajen sentezine katılmadığında ve polipeptit zincirinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu prolinin hidroksillenmesi ile ortaya çıktığından dolayı kollajendeki amino asitlerin %20 kadarını prolinin oluşturduğu kabul edilir (170). Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol oynamaktadır. Normal serum prolidaz değerleri 1000U/L'nin altındadır. 1500 U/L'yi aşan değerler kronik karaciğer hastalıklarında görülür. Diyabetiklerde serum prolidaz aktivitesinin oldukça düşük olduğu saptanmıştır (171). Siroz hastalarında serum prolidaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu ve kollajen turnoverinin insan karaciğerinde siroz gelişimi ile değiştiği ve prolidaz aktivitesinin bu dejeneratif karaciğer hastalığında kollajen metabolizmasının bozukluklarını yansıtabileceği ortaya konmuştur (172). Kronik etanol ve selenyum verilen sıçanların karaciğerinde prolidaz I aktivitesi kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental retardasyon, tekrarlayan enfeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (160,173).

Prolidaz eksikliği olan kişilerde prolidaz I aktivitesinin deri fibroblast kültürlerinde ve kan hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. Prolidaz aktivitesi birçok dokuda ve amniyotik sıvıda belirlenmiştir (174,175). Kemik hastalıklarında hiçbir zaman yüksek prolidaz değerlerine rastlanmamıştır (176). Oono ve ark. kronik yara iyileşmesinde prolidaz enzim değerlerinin yaradan alınan sıvı örneklerinde ve blister oluşan hastalıklarda blister içi sıvı örneklerinde arttığını bildirmişlerdir (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar:

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran, koroner angiyoğrafi kararı alınan ve 1 Ocak 2009 ile 30 Mayıs 2009 tarihleri arasında KAG uygulanan 750 olgu arasından seçilen ve anjiografide KAK saptanan 128 KAH olgusu ve aynı süreçte KAG uygulanan ve KAK saptanmayan 156 ardışık KAH olgusu olmak üzere toplam 284 birey alındı. KAH varlığı ve yaygınlığı ile SPA arasındaki ilişki daha önceden gösterilmiş olduğu için tüm çalışma popülasyonu KAH olguları arasından seçilmiştir (193). Bütün bireylerin boy, kilo ve bel çevresi standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçüldü. VKİ kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümünden elde edildi (kg/m^2). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken belin en dar noktasından ölçüldü. Kan basıncı uygun pozisyon ve şartlarda sağ koldan sfingomanometre ile en az iki ölçümün ortalaması alınarak hesaplandı. Korotkoff'un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi de diyastolik kan basıncı değerleri olarak alındı.

Kalp kapak hastalığı, perikardiyal hastalık, serebrovasküler hastalık, renal ve hepatik disfonksiyon, hemolitik hastalık, enfeksiyon, otoimmün hastalık, neoplastik hastalık, osteoporoz, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi uygulama, ve sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Antioksidan ilaç ve kollojen döngüsünü etkileyen ilaç (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin reseptör blokeri, aldesteron antagonisti ve statin) kullanan hastalar ile çalışmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı.

3.2. Biyokimyasal Tetkikleri:

Sabah açlıkta alınan venöz kanda glikoz, lipit profilleri, sodyum, potasyum, üre kreatinin, kalsiyum, ürik asit ve tam kan sayımı otomatik analiz cihazıyla (Aeroset, Abbott) ticari kit kullanılarak (Abbott, USA) ölçüldü. Prolidaz değerlerini ölçmek için heparinli

tüplere alınan kan örnekleri Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma numuneleri -80°C'de çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklandı.

3.3. Prolidaz Aktivitesi Ölçümü:

3.3.1. Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayraçlar:

1. 0,45 mol/L Trikloroasetik asit (TCA)
2. 1mM L-Prolin standartı 0,012g/100 ml 0,45 m/L TCA içinde hazırlandı.
3. 1mmol/L MnCl₂, 4H₂O, 0,132g tartılıp pH 8 olan 0,05mol/L Tris tamponuyla litreye tamamlandı.
4. 0,05 mol/L Tris HCl tamponu: 0,7850 Tris HCl biraz distile suda çözülür, 1N NaOH ile pH 8'e ayarlanır distile su ile litreye tamamlandı.
5. Glisil - L prolin (sigma) 100 mmol/ L: 1,720g tartılıp, 100 ml Tris tamponunda eritilir. pH 8 'e ayarlanır. Taze hazırlandı.
6. Chinard çözeltisi: 60 ml glisial asetik asit, 40 ml 6 mol/ L ortofosforik asit, 2,5g ninhidrin 700°C'de bu karışımda eritildi.
7. 100mM Trizma HCl tamponu 7,88gr tartılır pH:8'e ayarlanır ve distile su ile 500ml'ye tamamlanır.

3.3.2. Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi (Chinard Yöntemi):

Substrat olarak glisil-prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçülür. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.

PROLİDAZ



Deney 3 basamaktan oluşur:

1. Enzim aktivasyonu için; Numunenin Tris-HCl, MnCl₂ ile preinkübasyonu
2. Örnek ile glisil - prolinin inkübasyonu
3. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak Chinard metodu ile ölçülmesi

Her örnek için serum 1:6 oranında Tris-HCl, MnCl₂ ile 37,0°C’de preinkübasyon için 2 saat bekletildi. Daha sonra inkübasyonlu ve inkübasyonsuz diye iki ayrı tüp hazırlandı ve aşağıdaki işlemler uygulandı.

| <u>Ayıracılar</u> | <u>İnkübasyonlu</u> | <u>İnkübasyonsuz</u> |
|--------------------------|---------------------|----------------------|
| 100mM TrisTamponu | 400uL | 400uL |
| 100mM Glisil - L prolin | 400uL | 400uL |
| Preinkübe edilmiş numune | 100 uL | 100 uL |
| 0,45 mmol/l TCA | - | 500 uL |

İnkübasyonlu tüpler 37°C’de 30 dakika inkübe edildikten sonra 500uL 0,45 mmol/l TCA ilave edilerek reaksiyon durduruldu. İnkübasyonsuz ve inkübasyonlu tüplerin hepsi 2000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alınıp spektrofotometrik prolin ölçümü için kullanıldı.

| <u>Ayıracılar</u> | <u>Kör</u> | <u>Standart</u> | <u>İnkübasyonlu</u> | <u>İnkübasyonsuz</u> |
|--------------------------|------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| Gasiyal asetik asit (ml) | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Süpernatant (ml) | | | 1 | 1 |
| Chinard reaktifi | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Standart | | 1 | | |

Yukarıdaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı kapatılıp 20 dk 90°C’de tutulur daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup 515 nm’de okutulur.

3.3.3. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması:

Prolidaz aktivite düzeyi : $(A-B) \times [S] / S \times \text{Faktör}$

A: İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorbans değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (mmol/l)

S: standart absorbans değeri

Faktör: $\frac{\text{Preink. Ortamındaki sulandırma} \times \text{İnk. Ortamındaki sulandırma}}{\text{İnkübasyon zamanı}}$

F: $\frac{40 \times 15}{30}$

30’

Prolidaz aktivite düzeyi : $(A-B) \times [S]/S \times \text{Faktör}$: 1 litrede 1 dakikada oluşan mmol prolin miktarı

Prolidaz aktivite düzeyi: $(A-B) \times [S]/S \times \text{Faktör} \times 60$: 1 litrede 1 saatte oluşan mmol prolin miktarı

Serumda aktivite tanımı: 1 mikromol substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/l olarak tanımlanmıştır.

3.4. Koroner Kalsifikasyonun Anjiyografik Olarak Değerlendirilmesi:

3.4.1. Koroner Anjiyografi Öncesi Hasta Hazırlığı:

Hasta ile konuşarak işlemin gerekçesi, basit olarak hastanın anlayabileceği bir dille işlemin yapılışı, işlemin sağlayacağı yararlar ve olası risk ve komplikasyonlar anlatılarak işlem hakkında hasta bilgilendirildi. Sonrasında hastanın veya ailesinin yazılı onamı alındı. İşlem öncesi temel vital bulgular gözden geçirildikten sonra kardiyovasküler ve periferik arteriyel sistemle ilgili ayrıntılı bir fizik inceleme yapılarak tüm periferik nabızlar kontrol edildi. Temel laboratuvar bulguları (üre, kreatinin, elektrolitler, hemogram, kan şekeri, protrombin zamanı) incelendi. Varsa eski kateter raporları, operasyon notları ve ekokardiyografi raporları gözden geçirildi. Öyküde kontrast allerjisi, lateks allerjisi, tiroid disfonksiyonu (iyotlu dezenfektanlar ve radyoopak maddelerin tiroid fırtınasına neden olabilmesi nedeniyle), kanama diyatezi ve böbrek disfonksiyonu sorgulandı. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar ayrıntılı bir şekilde öğrenildi. Arteriyel ponksiyon öncesi antikoagülanlara iki gün önce ara verilerek protrombin zamanı 18sn, international normalized ratio (INR) 2'nin altında tutuldu. Diyabetik olgularda kontrast nefropatisi riskini arttırdığı için 1-2 gün öncesinden biguanid türevi oral antidiyabetikler kesildi. İnsulin kullanan hastalarda koroner anjiyografi sabahı normal kullandığı dozun yarısı yapıldı. Hipertansif olgularda girişim yerinde kanama, anjiyografi sırasında miyokard iskemisi ve kalp yetersizliği riskini arttırdığı için kan basıncı işlem öncesi kontrol altına alındı. Sabah uygulanacak işlemler öncesi hasta gece yarısından itibaren aç bırakıldı. Öğleden sonraki uygulamalar için öğle yemeğinin yenmemesi önerilirken su içme serbest bırakıldı, hafif bir kahvaltıya izin verildi. Hastanın kullanmakta olduğu ilaçları almasında sakınca görülmedi. Hastanın durumuna göre işlem öncesi 1mg midazolam veya 25-

50mg fentanil ile sedasyon sağlandı. 25 mg difenhidramin ile allerjik reaksiyonlar için profilaksi uygulandı. Radyokontrast maddeye bağlı nefropati riski olan hastalarda 12-24 saat öncesinde IV hidrasyon sağlandı. Tüm bu noktalar gözden geçirildikten sonra sol koldan damar yolu açılarak hasta kateter laboratuvarına alındı.

3.4.2. Femoral Arter Ponksiyonu:

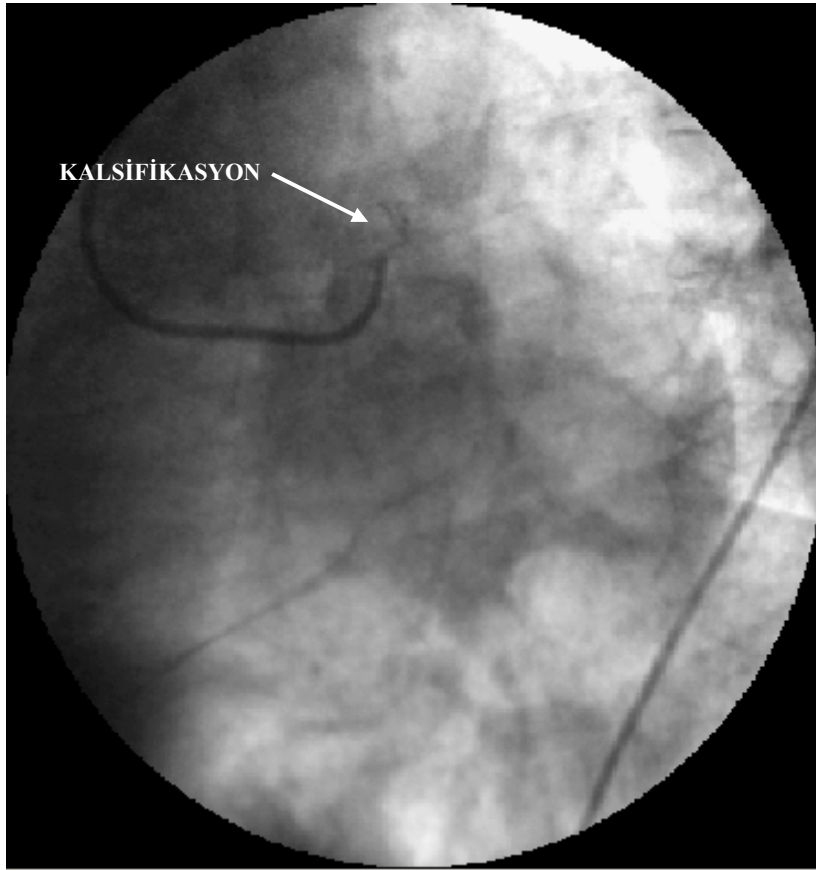
Seldinger'in tarif ettiği teknik kullanıldı. Bu yöntem femoral yaklaşımın kullanılmadığı hastalarda (periferik damar hastalığı, abdominal aort anevrizması, ciddi iliyak kıvrım, femoral arter greft cerrahisi, morbid obezite) brakial, radyal ve aksiller arterde de kullanılmaktadır. Femoral arter ponksiyonu inguinal ligamentin 1–2cm aşağısından ana femoral artere uygulandı. İnguinal pili ligament için referans kabul edildi. Ancak obez hastalarda inguinal kırışıklık dikkate alındığında daha distalden ponksiyon yapıp yüzeysel femoral artere girilebilir ve psödoanevrizma oluşabilir. Bu nedenle özellikle bu hastalarda floroskopi altında femur başı inferiyorundan ponksiyon yapıldı. Lokal anestezi sonrası artere 45°'lik açıyla girildi ve iğnenin içinden kılavuz tel geçirildi. Kılavuz tel rahat ilerletildikten sonra üzerinden kılıf yerleştirildi.

3.4.3. Koroner Anjiyografi Protokolü ve Değerlendirme:

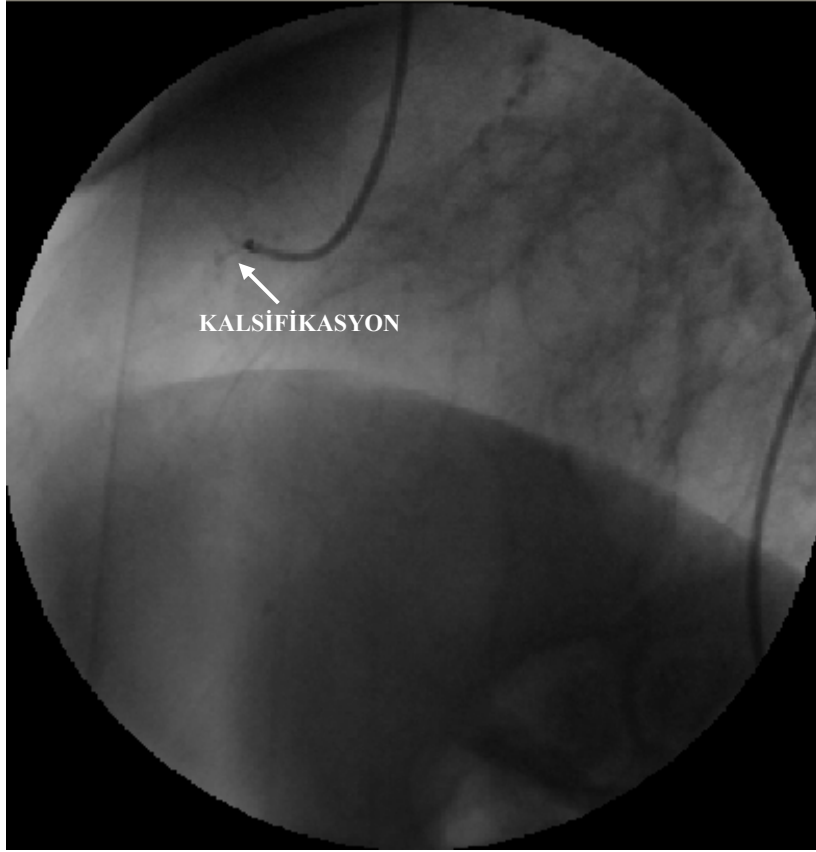
Koroner anjiyografi işleminde Judkins tekniği uygulandı. Her koroner arter için koroner ostiyumun çıkışına ve aort kökünün genişliğine uygun olarak değişik boyutlarda Amplatz ve Judkins kateterler kullanıldı. Anjiyografik görüntülemeye Philips Angioscop X-ray (Integris HM3000 Philips Medical Systems®, Best, The Netherlands) cihazı kullanıldı. Sol koroner kanülasyon, kateter ucunun sol Valsalva'ya yerleştirilmesinden sonra hafifçe saat yönünde çevrilmesi ile yapıldı. Sağ koroner kanülasyon ise sağ sinüs Valsalva'ya yerleştirilen kateterin saat yönünde çevrilmesi ile veya kateterin sağ Valsalva'da ilerletilip sağ koroner orifise kıvrılmasını sağlayarak yapıldı. Rutin olarak sol koroner sistemden 5, sağ koroner sistemden 2 görüntü alındı. Görüntüler iki farklı bağımsız kardiyojoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Görüntüleme sürecinde kontrast ajan olarak iyobitridol kullanıldı.

Koroner arter kalsifikasyonunun değerlendirilmesi:

Koroner kalsifikasyon değerlendirmesinde derecelendirme yapılmadı, KAH olguları KAK olup olmasına göre gruplandırıldı. 25 kare/saniye hızında çekilen koroner anjiyografi sırasında, görüntü kaydı alınırken, damarlara opak madde verilmeden önceki ilk 5-7 kare süresince izlenen imajda kalsifikasyonun varlığı değerlendirildi. Her hangi bir koroner arter trasesinde KAK varlığından söz edebilmek için birden fazla projeksiyonda KAK varlığının saptanması koşulu arandı. Şekil 6 ve 7 de Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği koroner anjiyografi laboratuarı arşivinden alınan koroner kalsifikasyon örnekleri görülmektedir. KAH olguları KAK olan ve KAK olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.



Şekil 6: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği koroner anjiyografi laboratuarı arşivinden alınan sol koroner arter trasesine uyan bölgede kalsifikasyon rneği görülmektedir.



Şekil 7: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği koroner anjiyografi laboratuvarı arşivinden alınan sağ koroner arter trasesine uyan bölgede kalsifikasyon örneği görülmektedir.

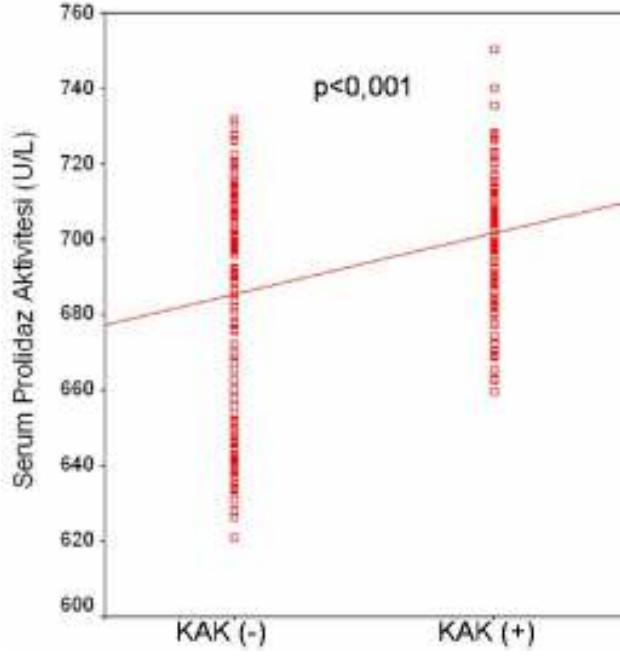
3.4.4. İstatistik İnceleme:

Veriler bilgisayar ortamında SPSS® 11,5 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, 11,0, inc; IL,USA) programı kullanılarak analiz edildi. Nümerik veriler ortalama \pm standart sapma ve median (range), kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı tek taraflı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Eşit dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması student *t* testi ile yapılırken eşit dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında kıyaslanması ki-kare testi kullanılarak yapıldı. KAK olan ve olmayan gruplar arasında farklılık gösteren bağımsız değişkenler ikili lojistik regresyon analizi ile saptandı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

KAK olan ve KAK olmayan grupların kıyaslanmasında iki grup arasında cinsiyet, HT ve sigara içimi sıklığı, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik-diastolik kan basıncı, nabız, serum sodyum, potasyum, üre, kreatinin, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, kalsiyum düzeyleri, hemoglobin konsantrasyonu, lökosit ve platelet sayıları yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Hepsi için $p>0,05$) (Tablo 2). KAK olan grupta KAK olmayan gruba göre yaş, DM sıklığı ve SPA (Şekil 8) istatistiksel olarak daha yüksek iken serum trigliserit düzeyi daha düşüktü (Hepsi için $p<0,05$) (Tablo 2)

KAK olan ve KAK olmayan gruplar arasında bağımsız olarak farklılık gösteren parametrelerin saptanması amacıyla -ikili kıyaslamada iki grup arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı çıkan parametrelerin (yaş, DM sıklığı, SPA, serum trigliserit düzeyi) kullanılması ile- ikili lojistik regresyon testi yapıldı. İkili lojistik regresyon testi iki grup arasında bağımsız farklılık gösteren değerlerin SPA ($\beta=0,017$, ki-kare=28,709, $p=0,032$) olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 2).



Şekil 8: Koroner arter kalsifikasyonu (KAK) olan ve KAK olmayan grupların serum prolidaz aktivitelerinin kıyaslanmasını gösteren grafik. Şekil KAK olan grupta serum prolidaz aktivitesinin KAK olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. *Kısaltmalar:* KAK (-):Koroner arter kalsifikasyonu olmayan; KAK (+):Koroner arter kalsifikasyonu olan.

Tablo 2: KAK Olmayan ve KAK Olan KAH Olgularının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri Yönünden Karşılaştırılması

| | KAK (-) | KAK (+) | p | β değeri | p |
|--|------------|-------------|-------|----------|------|
| Yaş (yıl) ¹ | 60,1±10,2 | 62,7±9,6 | ,03 | ,027 | ,259 |
| Cins (E/K) ³ | 94/62 | 83/45 | ,534 | | |
| Hipertansiyon (n[%]) ³ | 94 [60,3] | 79 [61,7] | ,802 | | |
| Diyabetes Mellitus (n[%]) ³ | 43 [27,6] | 54 [42,2] | ,010 | ,302 | ,501 |
| Sigara (n[%]) ³ | 104 [66,7] | 91[71,1] | ,424 | | |
| Bel çevresi (cm) ¹ | 98,9±11,1 | 100,1±12,6 | ,521 | | |
| VKİ (kg/m ²) ¹ | 27,1±4,9 | 26,7±5,8 | ,655 | | |
| SKB (mmHg) ² | 130,5±24,9 | 135,5±27,7 | ,175 | | |
| DKB (mmHg) ² | 79,7±13,1 | 83,0±14,4 | ,080 | | |
| Nabız (atım/dakika) ² | 78,0±13,2 | 77,6±13,0 | ,621 | | |
| Sodyum (mg/dl) ¹ | 139,7±2,9 | 139,8±3,7 | ,865 | | |
| Potasyum (mg/dl) ¹ | 4,2±,6 | 4,2±,5 | ,762 | | |
| Üre (mg/dl) ² | 39,0±17,2 | 43,0±20,4 | ,288 | | |
| Kreatinin (mg/dl) ² | ,92±,34 | ,89±,30 | ,665 | | |
| Glukoz (mg/dl) ² | 129,0±59,7 | 144,2±75,5 | ,255 | | |
| Total kolesterol (mg/dl) ¹ | 199,1±47,4 | 194,5±39,7 | ,602 | | |
| LDL kolesterol (mg/dl) ¹ | 127,1±37,2 | 129,2±39,7 | ,769 | | |
| HDL kolesterol (mg/dl) ¹ | 39,0±11,8 | 39,6±10,1 | ,787 | | |
| VLDL kolesterol (mg/dl) ¹ | 38,1±19,6 | 31,0±14,5 | ,066 | | |
| Trigliserit (mg/dl) ¹ | 190,4±97,6 | 156,4±74,5 | ,042 | -,004 | ,190 |
| Kalsiyum (mg/dl) ¹ | 9,3±,6 | 9,0±,8 | ,267 | | |
| Lökosit (/µl) ¹ | 11,1±5,6 | 10,1±3,9 | ,489 | | |
| Hemoglobin (g/dl) ¹ | 13,2±1,7 | 13,4±1,5 | ,612 | | |
| Platelet (/µl) ¹ | 255,1±87,5 | 287,8±102,8 | ,232 | | |
| SPA (U/l) ² | 685,4±30,0 | 701,7±17,3 | <,001 | ,017 | ,032 |

¹Bağımsız örneklem t-testi, ²Mann-Whitney U testi, ³Ki-kare testi

Kısaltmalar: DKB:Diyastolik kan basıncı; E/K:Erkek/kadın; HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein; KAK:Koroner arter kalsifikasyonu; KAK (-):Koroner arter kalsifikasyonu olmayan; KAK (+):Koroner arter kalsifikasyonu olan; LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein; n:sayı; SKB:Sistolik kan basıncı; SPA:Serum prolidaz aktivitesi; VKİ:Vücut kitle indeksi; VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein;

5. TARTIŞMA

Anjiyografik KAK varlığı ile SPA arasında ilişki varlığı hipotezi ile başladığımız çalışmamızda literatürde ilk kez anjiyografik KAK varlığı ile SPA'nın ilişkili olduğunu gösterdik.

Prolidaz pek çok dokuda bulunan bir enzimdir. Eritrositler, plazma, serum, lokositler, dermal fibroblastlar gibi pek çok doku, vücut sıvısı ve hücrelerden prolidaz aktivitesi ölçülebilir. Prolidaz prolin, hidroxiprolin gibi karboksilik aminoasitlerin geri dönüşümünde anahtar rol oynar (178). Dolayısı ile bağ doku yıkım ve yapımı sırasında prolidaz aktivitesi belirgin olarak değişir.

Son zamanlarda vasküler duvar özellikle de intimal ekstrasellüler matriks ve bağ dokudaki yıkım yapımdaki değişikliklerin aterosklerotik plak gelişiminde, vasküler remodelingde ve AKS'ye sebep olabilen plak rüptürlerinin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (179–181). KAH varlığı ile matriks metallo protein-9 (MMP-9) ve Tissue inhibitör metallo proteinase-2 (TIMP-2) seviyesinin, yaygınlığı ile MMP-8 seviyesinin, lezyon kompleksliğinin MMP-1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (182–184). Ayrıca karotis ateroskerozu ile MMP-3 ve TIMP-1 arasında, gelecek kardiyovasküler olaylarla ve ölümle MMP-3 ve TIMP-1'in ilişkili olduğu ve saf metal stentlerde instent restenozu ile MMP-9'un ilişkili olduğu gösterilmiştir (185-190). MMP'lerin yanında aterosklerotik lezyonda, makrofajlardan salınan osteopontin düzeyi koroner arter hastalarında KAK varlığı ile ilişkilendirilmektedir (191).

Koroner arter kalsifikasyonu ateroskleroz gelişiminin bir parçasıdır. KAK varlığı ateroskleroz için iyi bir gösterge iken her aterosklerozlu hastada kalsifikasyon izlenmemektedir (198). Daha önceki çalışmalarda KAH ile SPA arasındaki ilişki gösterilmiştir. Örneğin Yıldız ve ark. 321 hasta ile yaptıkları çalışmada SPA'nın KAH varlığı, yaygınlığı ve klinik karakteristikleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (193).

Günümüzde KAK göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirmesinde, asemptomatik hastaların taranmasında, koroner aterosklerozun ilerlemesinin takibinde kullanılmaktadır. En sık ve kolay olarak, çok kesitli tomografi ile araştırılmaktadır. Ancak floroskopi, IVUS ile de KAK tespit edilebilmektedir (194). ECBT ile koroner kalsiyum skorunun yüksek olması, aterosklerotik kalp hastalığı varlığı riskini arttırmaktadır.

Floroskopinin koroner arterlerde kalsifikasyonu tespit etmede sensitivitesi %40-79 spesifitesi ise %52-95 arasında değişmektedir (194-199).

Yapılan pek çok çalışmaya rağmen KAK'nun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak son zamanlarda olayın pasif bir süreç olmadığı aktif ve iyi regüle edilen bir süreç olduğu görülmüştür (200). İki olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi inflamatuvar mekanizmadır. İkincisi ise aterosklerozdur. Zaten aterosklerozda da kronik bir inflamasyon mevcuttur. Vitamin K, matriks Gla proteini, Leptin, osteoprotegrin gibi pek çok sinyal molekülü KAK'nda rol oynar (201–204).

Kronik böbrek yetersizliğinde KAK sık görülür ki oksidan parametreler, CRP ve çeşitli sitokinlerin vasküler kalsifikasyonda rol aldığı bilinmektedir (232–234). Periton diyalizi yapılan hastalarda KAK'nun sık olarak gözlemlendiği ve Fas seviyesinin mineral bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (205).

KAK koroner arterlerde sık görülür (200). Aterosklerotik plak yükü, miyokart enfarktüsü, periferik vasküler hastalık ve anjiyoplastiden sonra mortalite artışı KAK ile ilişkilidir (208). Dahası ani kardiyak ölümlerle KAK'nun ilişkili olduğu da gösterilmiştir (208).

Bir çalışmada yaş artışı ile aterosklerotik lezyonlardaki kalsifik depozit miktarının arttığı gösterilmiştir (183). Bizim çalışmamızda da kalsifikasyon varlığı ile yaş artışının ilişkili olduğu görüldü. Ancak regresyon analizi KAK'nun yaştan bağımsız olarak SPA ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Önceki çalışmalar Tip I Diyabetes Mellituslu hastalarda internal torasik arter tunika mediasında KAK sıklığının arttığını göstermiştir (191). Bizim çalışmamızda DM varlığı ile KAK varlığı arasında bağımsız ilişki saptanmadı.

Yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyonun KAK ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (201). Bizim çalışmamızda hipertansiyon varlığı ile KAK arasında ilişki bulunamamıştır. Bu vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Koroner anjiyografi ile saptanan KAK sensitivitesinin düşük olması da buradaki etkili faktörlerden biri olabilir.

Lipit profilindeki bazı anormallikler KAH için risk faktörü kabul edilir. Özellikle de LDL, TK, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Bir çalışmada, non-HDL-Kolesterolün ECBT ile belirlenen subklinik KAK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (209). Bizim çalışmamızda da daha önceki bazı çalışmaları destekler şekilde lipit profili değişikliklerinin KAK varlığı ile ilişkisi gösterilememiştir (210).

Bu çalışmamın bazı sınırlamaları vardır;

- 1- Çalışma kesitsel bir çalışmadır ve hasta sayısı azdır
- 2- KAK tespitinde koroner anjiyografinin sensitivitesi düşüktür.
- 3- Obezite kalsifikasyonu değerlendirmede güçlükler sebep olabilir.
- 4- İlgili bölgedeki miyokardiyal, perikardiyal ve plevral kalsifikasyonlar KAK gibi algılanabilir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışmamız KAH olgularında KAK varlığı ile SPA artışı arasında ilişki olduğunu ortaya koymakta ve prolidazın KAK gelişiminde rol alabilecek bir enzim olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffman U, Cury RC, Abbara S, Brady TJ, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jun;2(6):675-88. Review.
2. Prolidase-dependent regulation of collagen biosynthesis. Surazynski A, Milyk W, Palka J, Phang JM. *Amino Acids*. 2008 Nov;35(4):731-8. Epub 2008 Mar 5. Review.
3. Proline motifs in peptides and their biological processing. Vanhoof G, Goossens F, De Meester I, Hendriks D, Scharpe S. *FASEB J*. 1995 Jun;9(9):736-44. Review.
4. Proline-dependent structural and biological properties of peptides and proteins. Yaron A, Naider F. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1993;28(1):31-81. Review.
5. Rabus M, Demirbag R, Yildiz A, Tezcan O, Yilmaz R, Ocak AR, Alp M, Erel O, Aksoy N, Yakut C. Association of prolidase activity, oxidative parameters, and presence of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis. *Arch Med Res*. 2008 Jul;39(5):519-24. Epub 2008 Apr 28.
6. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. Demirbag R, Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Elçi K, Aksoy N. *Clin Biochem*. 2007 Sep;40(13-14):1020-5. Epub 2007 Jun 8.
7. BarAbrams L, Hnhard HJ, Gruntzig AR, et al. *Coronary arteriography: A practical approach*. 1st ed. Boston ;Little Brown, 1983;10-72.
8. Trivellato M, Angelini P, Leachman RD. Variations in coronary artery anatomy: Normal versus abnormal. *Cardiovasc Dis* 1980 ;7:357-370.
9. *Nomina anatomica*, 6 th. Edinburgh;Churchill-Livingstone, 1989.
10. Lerer PK, Edwards WD. Coronary arterial anatomy in bicuspid aortic valve. Necropsy study of 100 hearts. *Br heart J* 1981;45:142-147.
11. Waller BF. Five coronary ostia :duplicate left anterior descending and right conus coronary arteries. *Am J Cardiol* 1983;51:1562.
12. Diccico BS, MacManus BM, Waller BF, Roberts WC. Separate aortic ostium of the left anterior descending and left circumflex coronary arteries from the left aortic sinus of valsalva (absent left main coronary artery). *Am heart J* 1982;104:153-154.
13. Topaz O, DiSciascio G, Cowley MJ, et.al. Absent left main coronary artery:angiografik findings in 83 patients with separate ostia of the left anterior descending and circumflex arteries at the left aortic sinus. *Am Heart J* 1991;122:447-452.
14. Anversa P, Sonnenblick EH. Ischemic cardiomyopathy; pathophysiologic mechanisms. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:1-8.
15. Hutchins GM, Bulkley BH, Miner MM, Boitnott JK. Correlation of age and heart weight with tortuosity and caliber of normal human coronary arteries. *Am Heart J* 1977;94:196-202.
16. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:691.
17. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:687-8.

18. Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology, concise textbook. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:688-9.
19. Marschall SR, Magnus O. Netter'in kardiyolojisi. Çeviri editörü Buğdacı MS. Nobel tıp kitabevleri. 2008:586-90.
20. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic cost-United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:300, 2002.
21. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 95:2374, 1997.
22. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 340:920, 1999.
23. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effect of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 286:436, 2001.
24. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P: Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality: A 22 year follow up of 12,149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 56:702, 2002.
25. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arc Intern Med* 162:273, 2002.
26. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al. Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *AN in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. Circulation* 107:2342, 2003.
27. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, et al. Smoking a single cigarette rapidly reduce combined concentrations of nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation* 105:1155, 2002.
28. Tracy RP, Pasty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affect the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 17:2167, 1997.
29. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 138:891, 2003.
30. Adams MR, Jessup W, Celemajer DS: Cigarettes smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: Reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 29:491, 1997.
31. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: Direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 103:1936, 2001.
32. Barua RS, Ambrosia JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ: Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: An in vitro demonstration. *Circulation* 106:905, 2002.

33. Reaven G, Tsao PS: Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: The key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *Am J Coll Cardiol* 41:1044, 2003.
34. Glynn RJ, L'Italien GJ, Seso HD, et al. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 39:105, 2002.
35. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trials (MRFIT). *JAMA* 287:2677, 2002.
36. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Metaanalysis of outcome trials. *Lancet* 355:865, 2000.
37. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risk of cardi-vascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 95:1132, 1997.
38. Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement. Circulation* 96:4254, 1997.
39. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634, 1999.
40. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictor of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 138:10, 2003.
41. Libby P, Aikawa M, Schonbek U: Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1529:299, 2000.
42. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Executive summary: Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 105:2231, 2002.
43. Fort ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: Finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356, 2002.
44. Thomson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement from the council on clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and prevention) and the council on Nutrition, Physical Activity, and metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107:3109, 2003.
45. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 347:716, 2002.
46. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA* 283:2961, 2000.
47. Fort ES: Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*. 13:561, 2002.

48. Hambrecht R, Wolf A, Geilen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary disease. *N Engl J Med* 342:454,2002.
49. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, et al. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 105:1785,2002.
50. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290:898,2003.
51. Libby P, Ridker PM, Masseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135,2002.
52. Buffon A, Biassuci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 347:5,2002.
53. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation /CRP evaluation (PRINCE) : A randomized trial and cohort study. *JAMA* 286:65,2001.
54. Pasceri V, Willerson JT, Yeh et al. Proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102:2165,2000.
55. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 338:1042,1998.
56. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population : Relation to environmental and genetic determinants. *Tromb Haemost* 1998;80:805.
57. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001;98:2980.
58. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanism and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992;35:1-18.
59. Crea F, Pupita G, Gallasi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164-172.
60. Deanfield JE, Selwyn AP, Chierchia S, et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;2:753-758.
61. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991;325:1551-1556.
62. Rubanyi GM, Frye R, Holmes DR, et al. Vasoconstrictor activity of coronary sinus plasma from patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1243-1249.
63. van der Wal AC, Becker AE, Koch KT, et al. Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histologically stable atherosclerotic plaques. *Heart* 1996;76:312-316.
64. Campeua L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-523.
65. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris : is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992;117:677-683.
66. Parker JO, Chiong MA, West RO, et al. Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, S-T segments, and left ventricular function during angina induced by atrial pacing. *Circulation* 1969;XL:113-131.

67. Upton MT, Rerych SK, Newman GE, et al. Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before and ST segment depression. *Circulation* 1980;62:341-349.
68. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of six year experience. *Am J Med* 1973;54:735-742.
69. Likoff W, Segal BL, Kasparain H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have an unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967;276:1063-1066.
70. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris: I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959;27:357-388
71. Mark DB, Califf RM, Morris KG, et al. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* 1984;69:880-888.
72. Gorgels APM, Vos MA, Mulleneers R, et al. Value of the electrocardiogram in diagnosing the number of severely narrowed coronary arteries in rest angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:999-1003.
73. Weiner DA, McCabe C, Hueter DC, et al. The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* 1978;96:458-462.
74. Goldschlager N, Sox HC Jr. The diagnostic and prognostic value of the treadmill exercise test in the evaluation of chest pain, in patients with recent myocardial infarction, and in asymptomatic individuals. *Am Heart J* 1988;116:523-535.
75. Dagianti A, Penco M, Agati L, et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:18-25.
76. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists and nitrates for stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;281:1927.
77. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:781-6.
78. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:786-92
79. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
80. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:114E-120E
81. Murray CL, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740-743.
82. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. For the GUSTO-IIa Investigators. Risk stratification with admission cardiac troponin T levels in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-1341.
83. Fibrinolytic therapy trials (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.

84. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
85. ISIS-2 (Second international study of infarct survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;11:349-360.
86. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1189.
87. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated fibrinolytic therapy. *JAMA* 1993;270:1211-1216.
88. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:843.
89. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:860-4.
90. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:827-42.
91. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Türkçeye çeviri editörü Erol Ç. Güneş tıp kitabevleri. 2008:719-24.
92. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Samimi-Fard S, Reiter RJ, Kaski JC. Association of ischemia-modified albumin and melatonin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2008;199:73-8.
93. Coskun U, Yildiz A, Esen OB, Baskurt M, Cakar MA, Orta Kilickesmez K, Orhan LA, Yildiz S. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;31;7:59.
94. Micic D, Polovina S. Obesity and coronary heart disease: the mechanism of atherogenic impact. *Med Pregl*. 2009;62:43-6.
95. Tian QP, Feng XR, Pang YZ, Tang CS, Liu ML. Relationship between plasma cortistatin and coronary heart disease. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2009;8;41:537-40.
96. Lehto, S., Niskanen, L., Suhonen, M., et al., 1996. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulindependent diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 16, 978–983.
97. Mintz, G.S., Popma, J.J., Pichard, A.D., et al., 1995. Pattern of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 91, 1959–1965.
98. Ehara, S., Yoshiyama, M., 2007. Clinical implication of coronary calcification. *Clin. Calcium* 17, 325–331.
99. Watson, K.E., 2000. Pathophysiology of coronary calcification. *J. Cardiovasc. Risk* 7, 93–97.

100. Newman, A.B., Naydeck, B.L., Whittle, J., et al., 2002. Racial differences in coronary artery calcification in older adults. *Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol.* 22, 424–430.
101. Ross R., 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362, 801–809.
102. Mintz G.S., Pichard A.D., Popma J.J., et al., 1997. Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 268–274.
103. N. Erdoğan, L. Altın, Ş.Altınkan. Elektron demeti tomografisi ile saptanan koroner arter kalsifikasyonunun yaş ve cinsiyet ile ilişkisi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* (2003) 9:466-470.
104. Pirro M., Bergeron J., Dagenais G.R., et al., 2001. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch. Intern. Med.* 161, 2474–2480.
105. Godsland, I.F., Elkeles, R.S., Feher, M.D., et al., 2006. Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in type 2 diabetes: the prospective evaluation of diabetic ischemic heart disease by coronary tomography (PREDICT) study. *Diab. Med.* 23, 1192–1200.
106. Lakoski, S.G., Cushman, M., Blumenthal, R.S., et al., 2007. Implications of C-reactive protein or coronary artery calcium scores as an adjunct to global risk assessment for primary prevention of CHD. *Atherosclerosis* 193, 401–407.
107. Rumberger, J.A., Simons, D.B., Fitzpatrick, L.A., et al., 1995. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 92, 2157–2162.
108. Stay, H.C., 1990. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur. Heart J.* 11, 3–9.
109. Ehara, S., Kobayashi, Y., Kataoka, T., et al., 2007. Quantification of coronary calcification by intravascular ultrasound: do calcium deposits with larger arcs have longer lengths? *Circ. J.* 71, 530–535.
110. Cassidy-Bushrow AE, Bielak LF, Sheedy PF 2nd, Turner ST, Kullo IJ, Lin X, Peyser PA. Coronary artery calcification progression is heritable. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):25-31.
111. Mayer B, Lieb W, Radke PW, Götz A, Fischer M, Bässler A, Doehring LC, Aherrahrou Z, Liptau H, Erdmann J, Holmer S, Hense HW, Hengstenberg C, Schunkert H., Association between arterial pressure and coronary artery calcification. *J Hypertens.* 2007 Aug;25(8):1731-8.
112. Anand DV, Lim E, Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, Corder R, Lahiri A. Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Dec 4;50(23):2218-25.
113. Wong ND, Sciammarella MG, The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1547-53.
114. Colhoun, H.M., Schalkwijk, C., Rubens, M.B., et al., 2002. C-reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification. *Diabetes Care* 25, 1813–1817.

115. Stanford W, Thompson BH. Imaging of coronary artery calcification: Its importance in assessing atherosclerotic disease. *Radiol Clin N Am* 1999; 37:257-72.
116. McCollough CH, Morin RL Technical design and performance of ultrafast computed tomography. *Radiol Clin N Am* 1994; 32:521-536.
117. Raggi P. Coronary calcium on electron beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 84(Suppl):27A-84A.
118. Achenbach S, Ropers D, Holle J, et al. Inplane coronary arterial motion velocity: measurement with electron beam CT. *Radiology* 2000; 216:457-63.
119. Lu B, Mao S, Zhuang N, et al. Coronary artery motion during the cardiac cycle and optimal ECG triggering for coronary artery imaging. *Invest Radiol* 2001; 36:250-6.
120. Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary artery calcification: Assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994; 41:1037-1047.
121. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-32.
122. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289:1251.
123. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, et al. Differences in prevalence and extent of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993; 72:247-254.
124. Bree JF, Sheedy PF, Shwartz RS, et al. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease: works in progress. *Radiology* 1992; 185:435-439.
125. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:243-252.
126. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269:3015-3023.
127. Milligan A, Brown G. Prolidase Deficiency : a Case Report and Literature Review. *Brit J. Dermatol*, 121:405 –409, 1989.
128. Dolenga M., Hechtman P.: Prolidase Deficiency in Cultured Human Fibroblasts: Biochemical Pathology and Iminodipeptid Enhanced Growth. *Pediatr Res*. 32(4): 479-482, 1992.
129. Bergmann M, Fruton J S, *J Biol Chem*.1937 .118, 405-415.
130. Davis NC, Smith EL: Purification and Some Properties of Prolidase of Swine Kidney, *J. Biol Chem*, 244:261-275, 1957
131. Boright A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet* 44:731-740, 1989

132. Alparslan S, Gültepe M: Serum Prolidase Activity: Its Value as an Indicator of Collagen Accumulation in Chronic Liver Diseases. *Biyokimya Dergisi*, 18(1):1-9, 1993
133. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002
134. Bornstein P, *Ann. REV. Biochem* 1974; 43, 567-603.
135. Yaron A, Naidier F. Proline-Dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit. Rev. Biochem Mol. Biol* 28, 31-81
136. Crawford JL, Lipscomp WN, Schellman CG. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* , 1973. 70, 538-543
137. Persson B, Flinta C, Von Heijne G, Jorvall E. *EUR. d. Biochem* 152 (1985) 523-527
138. Yüreğir G. : *Temel Biyokimya I. 3. Baskı*, Çukurova. Üniv. Tıp fakültesi Yayınları, Adana, 1988, 152-153
139. Phang JM., Yeh GC., Scriver.: Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (7th Ed) Scriver RC., Blandet al., Sly WS., (Eds) Mc Graw Hill, Montreal 1995, 1125-1141.
140. Scriver CR. : Disorder of proline and hydroxyproline Metabolism. In: *the metabolic Basis of Inherited Disease (4th Ed.)* STANBURY, J. B. Et all. 336-361. 1978
141. Mock WL, Zhuang H. : Chemical Modification Locates Guanidinly an Carbokxylate Groups Within The Active site of prolidase *Biochem biophy Res Com.* 180(1): 401-406, 1991.
142. Endo F., Tanoue A.: Primary Structure and Gene Localization of Human Prolidase. *J Biol Chem.* 264: 4476-4481, 1989.
143. Endo F , Tanoue A. : structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency . *J. Biol chem*, 265(19): 11306-11311, 1989.
144. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988; 78: 676-9.
145. Sugahara K , Ohno T : The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptidase in prolidase deficiency . *Eur J clin-Chem Clin Biochem* 31: 317-322, 1993.
146. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
147. Cheng TC, DeFrank JJ, Rastogi VK, Alteromonas prolidase for organophosphorus G-agent decontamination. *Chem Biol Interact*, 1999; 119-120, 455-62.
148. Bielawska A., Bielawski K, Chrzanowski K, et al., Prolidase-activated prodrug for cancer chemotherapy cytotoxic activity of proline analogue of chlorambucil in breast cancer MCF-7 cells. *Farmaco*, 2000; 55: 11-12, 736-41.

149. Myara I , Cosson C , Moatti, N , Lemonnier, A. : Human kidney prolidase-purification, preincubation properties and immunogical reaktivity. *Int. J Biochem.* 26(2): 207-214, 1994.
150. Cesson C, Myara I. : Only prolidase I Activity is present in human plasma. *Int. J Biochem.* 24(3):427-432, 1992.
151. Mock WL., Green PC.:Mechanism and Inhibition of prolidase. *J Biol Chem*, 265 (32):19606-19610,1990.
152. Oono T , Arata J. Characteristics of prolidase and prolidase in prolidase-deficient patients ith some preliminary studies of their role in Skin. *J dermatol.* 15 212-219, 1988.
153. Radzicka A.,Wolfenden R.:Analogues of Intermidiates in the Action of Pig Kidney Prolidase.*Biochemistry.* 30:4160-4164, 1991.
154. Myara I, Myara A. : plasmma prolidase activity: A Possible Index of Cologen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin Chem.* 30(2):211-215, 1984.
155. Berardesca E, Fidell D : Blood transfusions in the therapy of case of prolidase deficiency. *Brit J Dermatol.* 126:193-195, 1992.
156. Atara J Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N: Prolidase deficiency:Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies.*Arch Dermatol* 115:62,1979.
157. Endo F, Matsuda I : Human eritrosite Prolidase and prolidase deficieny. *Pediatr Res*, 16: 227-231, (1982).
158. Tanoue A, Endo F. A Single Nuucleotide Change in the Prolidase Gene in Fibroblast from Two Ptients with Polipectid Defiency .*J, Clin in vest* 86: 351-355,1990.
159. Kodama H , Ohhashi T.: Characteristics and Partial Purification of Prolidase and Deficiency.Effect of Glycyl-l-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Colagen *Clin Physiol Biochem.*7:128-136, 1989.
160. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM: A prolidase deficiency in man with iminopeptidurea.*Metabolism* 23.505 (1974).
161. Butterworth J, Priestman DA. Precense in human cells and tissues of two prolidases and their alteration in prolidase deficiency.*J Inherit Metod Dis* 8:193,1985.
162. Zanaboni G., Viglio S.: Direct Monitoring of Prolidase Activity in Cultured Skin Fibroblasts Using Capillary Electrophoresis. *J Chromatogr.* 695 77-84,1997.
163. Ogata A. Tanaka T. TomodaE. MurayamaF. Endo F Kukuchi I. (1981) *Arah. Dermatol.* 117687-697.
164. Tanoue A. Endo F. KitanoA. Matuda I. d. *Clin in vest* 86(1990) 351-355.
165. Kodama H , Ohhashi T.: Characteristics and Partial Purification of Prolidase and Deficiency.Effect of Glycyl-l-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Colagen *Clin Physiol Biochem.*7:128-136, 1989.
166. Caufield JBBorg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979; 40: 364-72.
167. Hardenbergh PHMunley MTBentel GCet al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023-8.

168. Shultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int J Radiat* 1992; 61: 149-60.
169. Hein SSchaper J. The extracellular matrix in normal and diseased myocardium. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 188-96.
170. RojkindM.GatmaitanZ.: Connective tissue biomatrix in rat hepatocytes. *J. Cell. Biol*87: 55-2561980.
171. Aksoy N., Çelik H. Selek Ş. Güzel S.Aslan M. Elçi K. *Turk J Biochem* 2005;30:1-172.
172. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Naligül Y, Barut Ş. *Turk J Biochem* 2005;29:1-172.
173. Arata J., Umemura S., Yamamoto Y., Hagiyaama M., Nohara N: Prolidase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. *Arch Dermatol* 115:62 (1979).
174. Gürdöl F., Genç S., Yalçın Ö., Gültepe M: The presence of prolidase activity in amniotic fluid and its evaluation as a maturity test. *Biol Neonate* 67:34 (1995).
175. Hui KS, Lajtha A: Prolidase activity in brain: Comparison with other organs. *J Neurochem* 30:321 (1978).
176. Zuyderhouldtf. M.C.BrugmanA. M.SmithJ. J.H.JongL.: Plasma prolidase in the rat; noindex of liver fibrosis. *Clinical Chemistry*31:4,1985.
177. OonoT.FujiwaraY.YoshiokaT.ArataJ.:Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. *J Dermatol.* 24(10): 626-91997.
178. Palka JA, Phang JM. Prolidase activity in fibroblasts is regulated by interaction of extracellular matrix with cell surface integrin receptors. *J Cell Biochem* 1997;67:166-75.
179. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-503.
180. Zeng B, Prasan A, Fung KC, Solanki V, Bruce D, Freedman SB, et al. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease. *Intern Med J* 2005;35: 331-5.
181. Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, Handy JR, Crumbley AJ III, Spinale FG. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:1708-15.
182. Tayebjee MH, Lip GY, Tan KT, Patel JV, Hughes EA, MacFadyen RJ. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:339-45.
183. Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Plasma matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circ J* 2005; 69:1035-40.
184. Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Levels of matrix metalloproteinase-1 in patients with and without coronary artery disease and relation to complex and noncomplex coronary plaques. *Am J Cardiol* 2005;95:90-2.

185. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases- 1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2003; 169:139-46.
186. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase- 1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2001;141:211-7.
187. Wu TC, Leu HB, Lin WT, Lin CP, Lin SJ, Chen JW. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor in stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:537-45.
188. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151:1101.e1-1101.e8.
189. Lubos E, Schnabel R, Rupprecht HJ, Bickel C, Messow CM, Prigge S, et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006;27:150-156.
190. Jones GT, Kay IP, Chu JW, Wilkins GT, Phillips LV, McCormick M, et al. Elevated plasma active matrix metalloproteinase-9 level is associated with coronary artery in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:e121-e125.
191. Uz O, Kardesoglu E, Yiginer O, Bas Serap, et al. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(6):397-402.
192. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:126-40.
193. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altiparmak İ.H et al. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2008;19:319-25.
194. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary Artery Calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods, and Clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing group. *Circulation*. 1996;94:1175-92.
195. Detrano R, Froelicher V. A logical approach to screening for coronary artery disease. *Ann Intern Med*.. 1987;106:846-52.
196. Bartel AG, Chen JT, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Lester RG. The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy: a report of 360 patients. *Circulation*.. 1974;49:1247-53.
197. Aldrich RF, Brensike JF, Battaglini JW, Richardson JM, Loh IK, Stone NJ, Passamani ER, Ackerstein H, Seningen R, Borer JS, Levy RI, Epstein SE. Coronary calcifications in the detection of coronary artery disease and comparison with electrocardiographic exercise testing: results from the

- National Heart, Lung, and Blood Institute's type II coronary intervention study. *Circulation*. 1979;59:1113-24.
198. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification: a report of 800 cases. *Radiology*. 1980;137:609-16.
 199. Detrano R, Salcedo EE, Hobbs RE, Yiannikas J. Cardiac cinefluoroscopy as an inexpensive aid in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1986;57:1041-6.
 200. Li JJ, Zhu CG, Yu B, Liu YX, Yu MY. The role of inflammation in coronary artery calcification. *Ageing Res Rev*. 2007;6:263-70.
 201. Mazini MJ, Schulze PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *Eur J Radiol*. 2006;57:384-9.
 202. Sweatt A, Sane DC, Hutson SM, Wallin R. Matrix Gla protein (MGP) and bone morphogenetic protein-2 in aortic calcified lesions of aging rats. *J Thromb Haemost*. 2003;1:178-85.
 203. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. 1996;16:978-83.
 204. Iwamoto T, Bai XJ, Downey HF. Coronary perfusion related changes in myocardial contractile force and systolic ventricular stiffness. *Cardiovasc. Res*. 1994;28:1331-6.
 205. Moe SM, Chen NX. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif*. 2005;23:64-71.
 206. Stompor T, Pasowicz M, Dembinska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, Tracz W, et al. an association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:203-11.
 207. Ammirati A.L., Dalboni M.A., Cendoroglo M., et al. Coronary artery calcification, systemic inflammation markers and mineral metabolism in a peritoneal dialysis population. *Nephron Clin. Pract*. 2006;104:C33-C40.
 208. Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, et al.. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 2000;101:1243-8.
 209. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int*. 2005;67:1576-82.
 210. Jung CH, Lee WY, Kim SY, Jung JH, Rhee EJ, Park CY, Mok JO, Oh KW, Kim CH, Park SW, Kim SW. The relationship between coronary artery calcification score, plasma osteoprotegerin level and arterial stiffness in asymptomatic type 2 DM. *Acta Diabetol*. 2009 Sep 29.